

## Farmakoterapia w zakażeniach układu moczowego u kobiet w okresie ciąży i laktacji

### *The therapy of urinary tract infections in women during pregnancy and lactation*

Edyta Szalek

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

#### Streszczenie

Zakażenie układu moczowego (ZUM) występuje częściej u kobiet w ciąży ze względu na zastój moczu oraz często – glikozurię. Typowym uropatogenem jest *Escherichia coli* (UPEC – ang. uropathogenic *Escherichia coli*), ale do czynników etiologicznych ZUM należą także: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus* i inne. Niezależnie od występowania objawów ZUM (pieczenie podczas mikcji, ból w okolicy nadłonowej czy ból w okolicach nerki, gorączka, nudności, wymioty) kobieta w ciąży powinna być poddana antybiotykoterapii, bowiem nawet bezobjawowy bakteriomocz może być przyczyną infekcji górnych dróg moczowych. ZUM u kobiet w ciąży może przyczyniać się do przedwczesnego porodu i redukcji masy ciała dziecka, dlatego tak ważne jest wdrożenie skutecznej antybiotykoterapii oraz wykonanie ponownego posiewu moczu 7-14 dni po zakończeniu leczenia. Zasady terapii ZUM u kobiet w ciąży zostały dokładnie określone w *Rekomendacjach diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych* („Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”). W terapii bezobjawowego bakteriomoczu bądź zapalenia pęcherza moczowego z powodzeniem stosuje się doustnie amoksycylinę, amoksycylinę z klawulanianem, cefaleksynę, fosfomycynę oraz trimetoprim, natomiast w terapii ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek u kobiety w ciąży podaje się drogą dożylną ceftriakson, cefepim, imipenem z cylastatyną, piperacylinę z tazobaktamem. Niewątpliwie najlepiej przebadaną grupą antybiotyków w okresie ciąży są beta-laktamy, a zwłaszcza penicyliny i cefalosporyny, i te właśnie grupy leków charakteryzują się najlepszym bezpieczeństwem. Niestety, aktualnie nie dysponujemy jednoznacznymi rekomendacjami dotyczącymi terapii ZUM w okresie laktacji. Podczas terapii ZUM u kobiety karmiącej piersią należy na pewno wziąć pod uwagę wskaźniki, które charakteryzują penetrację antybiotyku do mleka matki i wybrać te, które wykazują minimalne przechodzenie przez barierę krew-mleko, co jest określone wartością współczynnika M/P (ang. *milk/plasma ratio*) oraz RID (ang. *relative infant dose*). Najbezpieczniejszymi antybiotykami w okresie karmienia piersią są amoksycylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefaleksyna i ceftriakson. (*Farm Współ* 2020; 13: 18-28)

Słowa kluczowe: zakażenia układu moczowego, antybiotykoterapia, ciąża, laktacja

#### Abstract

The incidence of urinary tract infections (UTIs) is higher among pregnant women due to urinary retention and frequent cases of glycosuria. *Escherichia coli* is the predominant uropathogen (UPEC), but other etiological microbial factors of UTI include *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus*. Pregnant women should undergo antibiotic therapy regardless of the occurrence of UTI symptoms (burning sensation during urination, suprapubic pain, kidney pain, fever, nausea, vomiting), because many patients may develop upper urinary tract infections even from asymptomatic bacteriuria. UTI in pregnant women may result in premature delivery and lower weight of a newborn. For this reason, it is very important to implement effective antibiotic therapy and conduct another urine culture test 7-14 days after the end of treatment. The principles of UTI therapy in pregnant women are specified in the ‘Recommendations for the Diagnosis, Therapy and Prevention of Urinary Tract Infections in Adults’ (‘The National Antibiotic Protection Programme 2011-2015’). Pregnant women with asymptomatic bacteriuria as well as cystitis can be successfully treated with amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cephalexin, phosphomycin and trimethoprim, administered orally. Patients suffering

from acute pyelonephritis can be treated with ceftriaxone, cefepime, imipenem/cilastatin as well as piperacillin/tazobactam administered intravenously. Beta-lactams, especially penicillins and cephalosporins, are a group of antibiotics that have been best studied and they are the safest to use during pregnancy. In this moment there are no unequivocal recommendations concerning the therapy of UTIs during lactation. When treating breastfeeding women with UTIs it is necessary to consider the indicators that characterise the penetration of the antibiotic into breast milk, i.e. the milk/plasma ratio (M/P) and the relative infant dose (RID), so as to choose those that exhibit minimal passage through the blood-milk barrier. Amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cephalexin and ceftriaxone are the safest antibiotics during breast-feeding. (*Farm Współ* 2020; 13: 18-28)

*Keywords: urinary tract infection, antimicrobial therapy, pregnancy, lactation*

Zakażenie układu moczowego (ZUM) występuje częściej u kobiet w ciąży ze względu na ucisk powiększającej się macicy na moczowody. Zmniejszony w konsekwencji odpływ moczu powoduje poszerzenie miedniczki nerkowej i kielichów, najczęściej w prawej nerce. Za zastój moczu odpowiada także zmniejszone napięcie mięśni moczowodów i miedniczek w wyniku zmian hormonalnych obserwowanych w okresie ciąży. Dodatkową przyczyną ZUM u kobiet w ciąży jest często występująca glikozuria. Przyczyną stanu zapalnego w drogach moczowych, które w prawidłowych warunkach są jałowe, jest wnikięcie do nich bakterii, co wynika głównie z bliskości ujścia cewki moczowej i odbytu. Ponadto u kobiet czynnikiem predysponującym do ZUM jest także krótsza cewka moczowa [1].

Zakażenie dolnego odcinka układu moczowego, a więc zapalenie pęcherza i cewki moczowej, czy zakażenie górnego odcinka, czyli odmiedniczkowe zapalenie nerek (aktualnie określane jako ostre bakteryjne cewkowo-śródmiaższkowe zapalenie nerek) występuje u 2-4% kobiet w ciąży. U części kobiet w ciąży (5-10%) stwierdza się także bezobjawowy bakteriomocz, czyli nosicielstwo drobnoustrojów w cewce i pęcherzu moczowym, które może przyczynić się do rozwoju stanu zapalnego w drogach moczowych [2].

Za około 90% infekcji dróg moczowych odpowiada uropatogen *Escherichia coli* (UPEC – ang. uropathogenic *Escherichia coli*), ale czynnikiem etiologicznym ZUM może być także *Klebsiella spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.* i *Staphylococcus* oraz inne patogeny [2,3].

Objawy typowe dla zapalenia pęcherza moczowego to częstsze oddawanie moczu, ból w dolnej części brzucha, uczucie pieczenia a niekiedy bolesność podczas mikcji. Może pojawić się także krwiomocz. W przypadku odmiedniczkowego zapalenia nerek występuje

gorączka, ból w obrębie jednej lub dwóch nerek, nudności i wymioty [2]. Zakażenie układu moczowego u kobiet w ciąży jest traktowane jako powikłane. Oprócz ciąży czynnikami ryzyka powikłanego ZUM są: połów, cukrzyca, wiek podeszły oraz płeć męska [4].

ZUM u kobiet w ciąży może doprowadzić do przedwczesnego porodu, w wyniku uwalniania przez drobnoustroje cytokin i prostaglandyn prozapalnych (np. PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), jak również może być przyczyną niskiej masy urodzeniowej dziecka, dlatego tak ważna jest w tym czasie skrupulatna diagnostyka i terapia przeciwbakteryjna [5]. Celem terapii w zakażeniach dróg moczowych u kobiet w ciąży jest podanie skutecznego, ale też jak najbardziej bezpiecznego dla rozwijającego się płodu, antybiotyku.

W celu określenia bezpieczeństwa stosowania leków w okresie ciąży w 1979 r. FDA (ang. *Food and Drug Administration*) opracowała pięciostopniową klasyfikację leków w ciąży, z kategoriami A, B, C, D, X, których definicje przedstawiono w tabeli I. Klasyfikacja jest powszechnie znana i mimo że w grudniu 2014 r. został zaproponowany nowy sposób opisu bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży – jest ona nadal stosowana, zarówno w aktualnie ukazujących się podręcznikach, jak i publikacjach naukowych. W charakterystykach produktów leczniczych, zarejestrowanych po czerwcu 2001 r., powinny obecnie znajdować się informacje posegregowane w rozdziału:

- ciąża (z podrozdziałami: *Podsumowanie ryzyka, Rozważania kliniczne, Dane u ludzi i zwierząt, Rejestr ekspozycji w trakcie ciąży*),
- laktacja,
- okres reprodukcyjny kobiet i mężczyzn [6,7].

Nadal natomiast można skorzystać z klasyfikacji ADEC (ang. *Australian Drug Evaluation Committee*), udostępnionej na stronie TGA (ang. *Therapeutic Goods Administration*): <https://www.tga.gov.au/prescribing->

medicines-pregnancy-database. Jest to klasyfikacja 7-stopniowa, z dokładniejszym podejściem do leków należących do grupy B, podzieloną na podgrupy B1, B2 i B3 (tabela I).

Zgodnie z *Rekomendacjami diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych („Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”)*, leki przeciwbakteryjne, które w Polsce są

Tabela I. Klasyfikacje leków w ciąży

Table I. Drugs' classification during pregnancy

Kategoria	Definicja
<b>Klasyfikacja wg FDA*</b>	
*obecnie klasyfikacja już nie obowiązuje, jednak ze względu na jej powszechne stosowanie w aktualnie ukazujących się podręcznikach/artkułach poniżej zamieszczono definicje kategorii A, B, C, D, X.	
A	Leki bezpieczne w okresie ciąży. Leki, które w dobrze kontrolowanych badaniach u kobiet nie wykazały żadnego zagrożenia dla płodu.
B	Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych, zarówno w I, jak i w późniejszych trymestrach.
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód (teratogenne, embriotoksyczne), lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych; leki te można stosować tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu.
D	Istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi wynikające ze stwierdzonego szkodliwego działania leków na płód. Leki te są stosowane w stanach zagrożenia życia matki, lecz jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne.
X	Leki, które powodują wady rozwojowe u płodów zwierząt i ludzi, a ryzyko z tym związane przewyższa korzystne działanie leku. Leki te są przeciwwskazane nie tylko u kobiet ciężarnych, ale również u kobiet, które mogą zająć w ciążę.
<b>Klasyfikacja wg ADEC</b>	
A	Leki, które były stosowane u dużej liczby kobiet w ciąży albo kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpośrednich działań szkodliwych dla płodu.
B	Leki, które były stosowane tylko u ograniczonej liczby kobiet w ciąży albo u kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpośrednich działań szkodliwych dla płodu.
B1	Badania na zwierzętach nie dały wskazówek o zwiększonej częstości uszkodzeń płodu.
B2	Badania na zwierzętach są niepełne albo ich brak, ale dostępne dane nie dały wskazówek o zwiększonej częstości uszkodzeń płodu.
B3	Badania na zwierzętach wskazują na większą częstość występowania uszkodzeń płodu, przy czym znaczenie badań nie jest pewne u ludzi.
C	Leki, które ze względu na swoje właściwości farmakologiczne, wywierały szkodliwe działania na ludzkie płody albo noworodki, lub też są o to podejrzewane, nie powodując przy tym wad. Działania te mogą być odwracalne. Należy zasięgnąć porady na temat szczegółów dotyczących skutków towarzyszących.
D	Leki, które spowodowały większą częstość występowania deformacji albo nieodwracalnych szkód u ludzkich płodów, są o to podejrzewane, albo można po nich oczekiwać takiego działania. Leki te mogą również wywierać niepożądane działania farmakologiczne. Należy zasięgnąć porady na temat szczegółów dotyczących skutków towarzyszących.
X	Leki, którym przypisuje się tak wysokie ryzyko powodowania długotrwałych uszkodzeń płodu, że nie powinny być stosowane w okresie ciąży lub kiedy istnieje prawdopodobieństwo, że pacjentka jest w ciąży.

FDA – ang. *Food and Drug Administration*; *Agencja Żywności i Leków*

ADEC – ang. *Australian Drug Evaluation Committee*

podawane drogą doustną u kobiet w ciąży z **bezobjawowym bakteriomoczem bądź zapaleniem pęcherza moczowego**, to amoksycylina (500 mg/8 h/3-5 dni), amoksycylina z klawulanianem (625 mg/12 h/3-5 dni), cefaleksyna (500 mg/6 h), fosfomycyna (3,0 g jednorazowo) oraz trimetoprim (100 mg/12 h). Co ważne, trimetoprim nie powinien być stosowany w I trymestrze oraz w okresie przedporodowym [4,5]. Trimetoprim jest antagonistą kwasu foliowego (inhibitor reduktazy kwasu dihydrofoliowego – DHFR) i jego stosowanie w początkowym okresie ciąży niesie ryzyko wad układu nerwowego płodu [5]. Tylko amoksycylina i cefaleksyna należą do najbezpieczniejszej kategorii A według klasyfikacji ADEC. Warto zauważyć, że wśród zalecanych leków podawanych doustnie nie pojawia się furazydyna. W charakterystyce produktu leczniczego zawierającego furazydynę znajduje się informacja, iż ze względu na brak danych z badań klinicznych dotyczących ewentualnego teratogennego działania furaginy, lek nie powinien być podawany kobietom w I trymestrze ciąży. Ostrożność ze stosowaniem furazydyny należy także wykazać u kobiet w III trymestrze ciąży, ponieważ istnieje ryzyko niedokrwistości hemolitycznej u płodu [8]. W przypadku amoksycyliny, według

pojedynczych doniesień, które wymagają potwierdzenia i obserwacji na liczniejszych grupach kobiet, należy zachować ostrożność w I i III trymestrze ciąży [9].

**W ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek** leki przeciwbakteryjne, rekomendowane w leczeniu empirycznym, do podania dożylnego to: ceftriakson (1000-2000 mg/24 h/7-10 dni), cefepim (1000 mg/12 h)/7-10 dni), imipenem z cylastatyną (250-500 mg/6 h/7-10 dni), piperacylina z tazobaktamem (4500 mg/6 h/7-10 dni). Po ustąpieniu gorączki i przy poprawie stanu chorej jest możliwa terapia sekwencyjna, czyli podanie dożylnie można zastąpić podaniem doustnym [4]. Bezpieczeństwo wymienionych leków w okresie ciąży, wg opisanych powyżej klasyfikacji, przedstawiono w tabeli II, także z uwzględnieniem penetracji antybiotyku przez łożysko.

Niewątpliwie najlepiej przebadaną grupą antybiotyków beta-laktamowych w okresie ciąży są penicyliny i cefalosporyny.

Podczas farmakoterapii u kobiety w ciąży, poza aspektami bezpieczeństwa, należy także uwzględnić zmiany w farmakokinetyce leków, które obejmują etap wchłaniania (szczególnie po podaniu doustnym), etap dystrybucji, metabolizmu i wydalania [14,16].

Tabela II. Klasyfikacje bezpieczeństwa leków przeciwbakteryjnych stosowanych w infekcjach dróg moczowych u kobiet w okresie ciąży [9-15]

Table II. Classification of the safety use of antimicrobials, used in urinary tract infections, during pregnancy [9-15]

Lek	Klasyfikacje leków w okresie ciąży		Penetracja przez łożysko
	Kategoria wg FDA	Kategoria wg ADEC	
<b>bezobjawowy bakteriomocz oraz zapalenie pęcherza moczowego</b>			
amoksycylina	B	A	bardzo dobra penetracja przez łożysko
amoksycylina z klawulanianem	B	B1	
cefaleksyna	B	A	penetracja przez łożysko w końcowym okresie ciąży
fosfomycyna	B	B2	
trimetoprim	C	B3	
<b>ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek</b>			
ceftriakson	B	B1	we krwi płodu osiąga np. 20% stężenia matki
cefepim	B	B1	
imipenem z cylastatyną	C	B3	dobra penetracja przez łożysko
piperacylina z tazobaktamem	B	B1	słabo przenika do płynu owodniowego

Na absorpcję leków wpływa zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego w wyniku zwiększonego stężenia progesteronu i w konsekwencji wydłużenie czasu opróżniania żołądka o ok. 30-50%. Tym zmianom towarzyszy także spadek wydzielania i wzrost pH soku żołądkowego, nudności i wymioty. Na dystrybucję leków w organizmie kobiety ciężarnej ma wpływ wzrost objętości krwi (35-40%) i osocza (40-50%), tkanki tłuszczowej (ok. 25%), nasilenie procesów lipolizy, spadek stężenia albumin (ok. 20%) i  $\alpha$ 1-1-glikoproteiny kwaśnej [17,18]. Obserwuje się także wzrost rzutu serca (ok. 30-50%), objętości wyrzutowej serca oraz tętna [18]. Interesujące są także zachodzące w okresie ciąży zmiany w aktywności enzymów metabolizujących ksenobiotyki. Wzrasta aktywność m.in. CYP3A4 (ok. 50-100%), CYP2D6 (ok. 50%), CYP2C9 (ok. 20%), UGT1A4 (ok. 200%), a spada ekspresja CYP1A2 oraz CYP2C19 [17,19,20]. Istotne dla farmakokinetyki leku i w konsekwencji dla jego stężeń w osoczu są zmiany na etapie wydalania, które wynikają ze wzrostu nerkowego przepływu osocza (ok. 60-80%). Liczba badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży jest bardzo ograniczona, ponadto analizowane grupy są bardzo małe, niemniej z dostępnych badań farmakokinetycznych wynika, że stężenia większości leków mogą być istotnie mniejsze w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży. Dla niektórych leków obserwowane zmiany parametrów farmakokinetycznych są znaczące. W przypadku amoksycyliny biologiczny okres półtrwania ulega skróceniu tylko o 19%, co nie powinno ostatecznie rzutować na jego skuteczność, jednak w przypadku trimetoprimu objętość dystrybucji rośnie aż o 307%, a klirens leku o 246%. Tak duże zmiany w farmakokinetyce w okresie ciąży obserwuje się także dla imipenemu, którego stężenie maksymalne wynosi zaledwie 34% stężenia u kobiet niebędących w ciąży [17].

Opisane powyżej zmiany w farmakokinetyce leków, które mogą prowadzić do występowania stężeń subterapeutycznych, powinny skłaniać do bardziej skrupulatnego monitorowania niepowodzeń terapii przeciwbakteryjnej u kobiet ciężarnych.

### Terapia ZUM w okresie laktacji

Podczas terapii kobiety karmiącej piersią należy wziąć pod uwagę wskaźniki, które charakteryzują penetrację leku do mleka matki i wybrać te, które wykazują minimalne przechodzenie przez barierę krew-mleko. Transport leku do mleka matki potęguje

niewielki stopień wiązania leku z białkami i dobra rozpuszczalność w tłuszczach. Antybiotyki o charakterze słabych zasad (np. spiramycyna) wykazują tendencję do kumulowania się w mleku matki ze względu na niższe pH mleka (6,8-7,3) w porównaniu do pH krwi. Także mała masa cząsteczkowa leku (<500-800 Da), dobre wchłanianie po podaniu doustnym i dłuższy biologiczny okres półtrwania leku ( $t_{0,5}$ ) determinują wyższe stężenia antybiotyku w mleku matki. Jeżeli  $t_{0,5}$  antybiotyku wynosi 24 godziny, to lek zostaje całkowicie wyeliminowany z ustroju kobiety najwcześniej po pięciu dniach, co należy uwzględnić przy występowaniu działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka (np. uczulenia, zaparcia, biegunki). Przy braku danych na temat transportu leku do mleka, można pośrednio opierać się na parametrach opisujących jego penetrację do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Do najważniejszych parametrów charakteryzujących stopień przechodzenia leku przez barierę krew-mleko należą:

- współczynnik M/P – stosunek stężenia leku w mleku do stężenia leku we krwi matki,
- współczynnik RID (ang. *relative infant dose*) – określający względną dawkę przyjmowaną przez karmione dziecko, obliczony według wzoru:  

$$RID = [\text{dawka dziecka (mg/kg/24 h)} / \text{dawka matki (mg/kg/24 h)}] \times 100\%$$

W okresie laktacji należy stosować leki o wartości współczynnika M/P poniżej 1, a współczynnik RID powinien wynosić mniej niż 10%. Leki osiągające RID 25% i więcej nie powinny być podawane kobietom karmiącym.

W celu ułatwienia oceny bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji stworzono klasyfikacje, które uwzględniają działania niepożądane leku oraz jego cechy jak: masę cząsteczkową (MW), biologiczny okres półtrwania, dostępność biologiczną (F), stopień wiązania z białkiem ( $f$ ), współczynnik M/P oraz RID [21,22]. Najpowszechniej stosowaną klasyfikację stworzył dr Hale. Wyróżnia się w niej 5 grup, oznaczonych symbolami: L1-L5. Najważniejsze klasyfikacje bezpieczeństwa leków w okresie laktacji zostały przedstawione w tabeli III.

W aktualnie dostępnych opracowaniach brakuje jednoznacznych rekomendacji dotyczących terapii ZUM u kobiet karmiących piersią. W terapii ZUM w tej grupie pacjentek należy kierować się zasadą stosowania tych antybiotyków, które charakteryzują się najkorzystniejszym profilem działań niepożądanych oraz minimalnym przechodzeniem do mleka,

Tabela III. Klasyfikacje leków w okresie laktacji

Table III. Classification of the safety use of drugs during lactation

Kategoria	Definicja
<b>Klasyfikacja Hale'a</b>	
L1	Leki najbezpieczniejsze. Grupa ta obejmuje leki, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek bez żadnego zaobserwowanego negatywnego efektu u karmionego dziecka. Na lekach z tej grupy były przeprowadzane badania wśród matek karmiących piersią, które nie wykazały ryzyka dla dziecka ani możliwości odległego działania szkodliwego. Obejmuje także produkty lecznicze niedostępne dla dziecka drogą doustną.
L2	Leki bezpieczniejsze. Grupa ta obejmuje leki, które były stosowane u ograniczonej liczby matek, które nie wykazały działań niepożądanych u karmionych dzieci. Grupę tą stanowią także leki, dla których istnienie ryzyka po zastosowaniu leku jest mało prawdopodobne.
L3	Leki prawdopodobnie bezpieczne. Nie istnieją kontrolowane badania na grupie kobiet karmiących piersią, jednakże ryzyko niepożądanego działania leku u karmionego dziecka jest możliwe. Tyczy się także leków, dla których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany. Lek należący do tej grupy powinien być podany tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko, które niesie dla karmionego dziecka. Ponadto wszystkie nowe leki, które nie mają przeprowadzonych odpowiednich badań, są automatycznie kwalifikowane do tej grupy, co jest niezależne od tego, jak bardzo mogą być bezpieczne dla karmionego dziecka.
L4	Leki prawdopodobnie szkodliwe. Dla leków z tej grupy istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione dziecko albo wytwarzanie mleka, jednakże korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne pomimo ryzyka dla dziecka (np. jeżeli zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby, w sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny).
L5	Leki szkodliwe. Badania na grupie matek karmiących piersią wykazały istotne i udokumentowane ryzyko dla dziecka w oparciu o doświadczenia na ludziach. Grupę tą stanowią także leki o wysokim ryzyku szkodliwości dla dziecka. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowczo przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.
<b>Klasyfikacja WHO</b>	
I	Leki zgodne z karmieniem piersią. W tej grupie znajdują się leki, dla których nie istnieją żadne przeciwwskazania do stosowania podczas karmienia piersią. Kobieta karmiąca może przyjmować te leki podczas karmienia piersią.
II	Leki zgodne z karmieniem piersią: konieczne jest monitorowanie działań niepożądanych u dziecka. Leki, mogą być przyjmowane podczas karmienia piersią, jednak teoretycznie jest możliwe wystąpienie działań niepożądanych u dziecka. Dotychczas nie opisano poważnych działań niepożądanych lub opisano lekkie i przejściowe. W przypadku kuracji tymi lekami, należy uprzedzić matkę o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli potwierdza się wystąpienie działań niepożądanych konieczne jest przerwanie kuracji, a w przypadku, gdy jest to niemożliwe, zaleca się przerwanie karmienia piersią, ale utrzymanie laktacji, tak by po zakończeniu terapii mogło być wznowione karmienie piersią.
III	Leki niezgodne z karmieniem piersią. Nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. Jeśli są konieczne, należy monitorować działania niepożądane u dziecka. Leki o udowodnionych działaniach niepożądanych dla dziecka karmionego piersią, w tym także poważne działania niepożądane. Kuracja tymi lekami jest możliwa tylko w tych przypadkach, gdy istnieje zagrożenie dla zdrowia matki lub życia, a nie istnieją bezpieczniejsze i alternatywne metody leczenia. W przypadku terapii takimi lekami 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.
IV	Leki niedopuszczalne do stosowania podczas karmienia piersią ze względu na hamujący wpływ na laktację. Leki, których stosowanie może upośledzać laktację (np. leki moczopędne, doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny) i z tego względu nie powinny być stosowane podczas karmienia piersią. Jeśli stosowanie tych preparatów jest konieczne, należy je podawać w jak najkrótszym czasie. Nie zaleca się przerywania karmienia piersią, natomiast niemowlę powinno być częściej przystawiane do piersi w celu pobudzenia laktacji.

V	Leki zabronione podczas karmienia piersią ze względu na działania niepożądane. 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.
<b>Klasyfikacja wg e-lactancia</b>	
1	Niewielkie ryzyko. Leki kompatybilne z karmieniem, nie stanowią ryzyka dla dziecka i nie wpływają na proces karmienia.
2	Małe ryzyko jest prawdopodobne. Leki umiarkowanie bezpieczne. Obserwacja dziecka jest zalecana.
3	Wysokie ryzyko jest prawdopodobne. Użyj bezpieczniejszego leku.
4	Bardzo wysokie ryzyko. Leki nierekomendowane. Zalecane wstrzymanie karmienia bądź podanie leku alternatywnego.

WHO – ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia

określonymi wartościami współczynników M/P, RID,  $t_{0,5}$ , F, f, co ostatecznie jest podsumowane odpowiednią kategorią w klasyfikacji np. Hale'a (L1-L5). Klasyfikację poszczególnych leków można odnaleźć na stronie Laktacyjnego Leksykonu Leku czy w podręczniku Hale'a [12,22]. Informacje dotyczące stężeń leku w mleku matki, opisy przypadków oraz obserwowane działania niepożądane u karmionych piersią dzieci są szczegółowo przedstawione w bezpłatnej, szeroko dostępnej bazie LactMed, polecanej przez Amerykańską Akademię Pediatrii (AAP).

**Ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego u młodych kobiet**, czyli bez dodatkowych czynników obciążających, uwzględnia jako leki I wyboru stosowanie kotrimoksazolu (960 mg, 2 x dz., 3 dni), trimetoprimu (100 mg, 2 x dz., 3-5 dni), nitrofurantoinę (nieдоступną w Polsce; 100 mg, 2 x dz., 5 dni), furazydynę (50 mg, 4 x dz.) i fosfomicynę (3000 mg, jednorazowo). Terapia II wyboru obejmuje: amoksylicynę z kwasem klawulanowym (625 mg, 2 x dz., 3-7 dni), ciprofloksacynę (250 mg, 2 x dz., 3 dni), ofloksacynę (200 mg, 2 x dz., 3 dni) i lewofloksacynę (250 mg, 1 x dz., 3 dni) [4]. Z tej grupy leków, w ramach terapii II wyboru u kobiet karmiących, najistotniejsze znaczenie ma amoksylicyna z kwasem klawulanowym, ponieważ stosowanie fluorochinolonów powinno być mocno ograniczone w leczeniu empirycznym i zarezerwowane do sytuacji zakażeń powikłanych. W okresie laktacji należy korzystać z bezpieczniejszych leków, bowiem producenci produktów leczniczych zawierających fluorochinolony informują o ryzyku artropatii. Ze względu na ryzyko uszkodzenia chrząstki stawowej u płodu chinolony są przeciwwskazane

w okresie ciąży. W przypadku ciprofloksacyny, stosowanej w okresie laktacji, istnieją na razie pojedyncze doniesienia o przebarwieniu zębów u dwóch niemowląt w 4. tygodniu życia oraz jeden przypadek rzekomoblioniastego zapalenia jelita grubego [22]. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lewofloksacyny czy ofloksacyny w okresie laktacji, należy w tym czasie stosować leki bezpieczniejsze. Uwzględniając wartość współczynnika M/P oba leki dobrze przechodzą do mleka. W przypadku fluorochinolonów nie należy też bagatelizować ich innych istotnych działań niepożądanych, zwłaszcza działania chondrotoksycznego. Ciprofloksacyna może uszkadzać ścięgna, głównie ścięgna Achillesa. Problemy ze ścięgnami mogą pojawić się już w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. Podczas terapii fluorochinolonami należy zachować ostrożność podczas uprawiania sportów obciążających ścięgna, a jeśli pojawiają się bóle ścięgien, stawów, mięśni – należy odstawić antybiotyk i skontaktować się z lekarzem. Uszkodzenia ścięgien mogą wystąpić nawet do 60 dni od odstawienia chinolonów. Co więcej, chinolony są substancjami fototoksycznymi i należy unikać kąpiei słonecznych na świeżym powietrzu i w solarium przez okres terapii i do 3 dni po jej zakończeniu. Ponadto fluorochinolony mogą prowadzić do zaburzeń OUN (ból i zawroty głowy, uczucie niepokoju, bezsenność, koszmary nocne, drgawki) i ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów. Fluorochinolony, a w szczególności moksyflokscyna – może nasilać stany depresyjne, prowadzące nawet do myśli samobójczych. Najczęściej stosowany fluorochinolon – ciprofloksacyna – jest też przyczyną szeregu interakcji, bowiem jest inhibitorem

m.in. CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, P-gp. Z istotnych interakcji ciprofloksacyny należy wymienić m.in. zmniejszenie metabolizmu klopidogrelu do aktywnego metabolitu na skutek hamowania CYP2C19, wzrost stężenia teofiliny i możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych czy ryzyko działania hipoglikemicznego u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika. Co więcej, ciprofloksacyna tworzy z dwu- i trójwartościowymi kationami (magnez, glin, wapń, żelazo, cynk) trudno wchłaniane kompleksy, dlatego na okres terapii nie należy stosować równocześnie suplementów diety i produktów mlecznych lub zachować odstęp 2-4-godzinny [23].

W okresie laktacji, z wymienionych leków w terapii ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego u młodych kobiet, najbezpieczniejsza według klasyfikacji Hale'a jest amoksyacylina z kwasem klawulanowym (tabela IV).

Trimetoprim przenika do mleka w niewielkim stopniu, jednak według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), nie należy go stosować w okresie laktacji [24,25]. Według badań przeprowadzonych u kobiet karmiących, stężenie maksymalne trimetoprimu w mleku występowało ok. 3 godzin po przyjęciu dawki. Względna dawkę leku przyjętą przez dziecko oceniono jako niską [26]. W piśmiennictwie podaje się jedynie dwa przypadki niechęci dzieci do mleka matki leczonej trimetoprimem [24]. Kotrimoksazol, będący połączeniem trimetoprimu i sulfametoksazolu, według ChPL nie powinien być stosowany w okresie laktacji ze względu na przenikanie do mleka [27]. Inne źródła, takie jak LactMed, podają, że kotrimoksazol nie powinien być stosowany u matek dzieci z żółtaczką czy wcześniaków, ze względu na ryzyko wypierania bilirubiny z połączeń z białkami i nasilanie żółtaczki jąder podkorowych mózgu. Ryzyko wystąpienia hemolizy po kotrimoksazolu u noworodków urodzonych terminowo, bez deficytu enzymu dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD), jest największe do 8. dnia po porodzie. Nie należy stosować kotrimoksazolu u matek karmiących dzieci z G6PD [26]. Niedobór G6PD, choroba genetycznie uwarunkowana wynikająca z mutacji w genie G6PD, prowadzi do zaburzeń metabolizmu krwinek czerwonych w wyniku nieprawidłowej syntezy NADPH, które z kolei pozwala utrzymywać prawidłowe stężenie zredukowanego glutationu (GSH). Zbyt niskie stężenie GSH prowadzi do denaturacji hemoglobiny. Co ważne, do pojawienia się objawów choroby wynikającej z niedoboru G6PD,

dochodzi po narażeniu na określone czynniki, takie jak sulfametoksazol. W Polsce rzadko rodzą się dzieci z fawizmem, jednak na świecie jest ponad 400 milionów chorych [28].

Furazydyna, wg ChPL, przenika do mleka kobiety i nie powinna być stosowana w okresie laktacji [8].

Nitrofurantoina jest niedostępna w Polsce, jednak według niektórych źródeł jest ona w niewielkim stopniu wydzielana do mleka matki. Podczas terapii matki karmiącej nitrofurantoiną należy dziecko obserwować pod kątem objawów takich jak wymioty, biegunka, czy wysypka. W przypadku wystąpienia żółtaczki u dziecka należy wykonać badania stężenia bilirubiny. Nitrofurantoiny nie stosuje się u dzieci z niedoborem G6PD oraz młodszych niż 1 miesiąc, właśnie ze względu na wypieranie bilirubiny z połączeń z albuminami [22].

Fosfomycyna przenika do mleka matki w stężeniu równym ok. 10% stężenia we krwi matki, jednak jej jednorazowe podanie wydaje się być bezpieczne dla dziecka, które powinno być monitorowane jedynie pod kątem objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz reakcji dermatologicznych [22].

**Nawracające ostre niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego** u młodych kobiet, czyli powracające 3 i więcej razy w ciągu 12 miesięcy, wymaga terapii w oparciu o wynik posiewu moczu. Leczenie empiryczne jest prowadzone tylko do czasu uzyskania wyniku.

Natomiast leki rekomendowane w profilaktyce ciągłej nawrotów ZUM, podawane drogą doustną, obejmują: kotrimoksazol (240 mg, 1 x dz., lub 3 x tydz.), trimetoprim (100 mg, 1 x tydz.) nitrofurantoinę (50-100 mg, 1 x dz.), furazydynę (50 mg, 1 x dz.), cefaklor (250 mg, 1 x dz.), cefaleksynę (250 mg, 1 x dz.) i norfloksacynę (200 mg, 1 x dz.) [4]. W okresie laktacji, z wymienionych leków, najbezpieczniejsza będzie cefaleksyna. Ich klasyfikację w okresie laktacji przedstawiono w tabeli IV.

**W profilaktyce nawrotów ZUM po stosunku płciowym** rekomenduje się jednorazowe podanie kotrimoksazolu (240-480 mg), nitrofurantoiny (50-100 mg), furazydyny (50 mg), cefaleksyny (250 mg), ciprofloksacyny (125 mg), norfloksacyny (200 mg), ofloksacyny (100 mg) [4]. W okresie laktacji, z wymienionych leków, najbezpieczniejsza jest cefaleksyna.

**W niepowikłanym ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek** u młodych kobiet jako leki pierwszego rzutu stosowane są ciprofloksacyna (500-750 mg, 2 x dz.,

5-7dni lub 1000 mg, 1 x dz., 7 dni) i lewofloksacylna (250-500 mg, 1 x dz., 7-10 dni lub 750 mg, 1 x dz., 5 dni), natomiast lekami drugiego wyboru są cefpodoksym (lek niedostępny w Polsce; 200 mg, 2 x dz., 10 dni) oraz ceftybutem (400 mg, 1 x dz., 10 dni). Jako lek II wyboru, jeżeli znana jest lekowrażliwość patogenu, podawany jest kotrimoksazol (960 mg 2 x dz., 14 dni) lub amok-

sycylina z kwasem klawulanowym (625 mg, 3 x dz., 10-14 dni). Z wymienionych leków w niepowikłanym ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek, w okresie laktacji, najbezpieczniejsza jest amoksycylina z kwasem klawulanowym (kategoria L1). Ceftybutem jest cefalosporyną trzeciej generacji o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego, lecz brak jest informacji na temat

Tabela IV. Klasyfikacje bezpieczeństwa leków przeciwbakteryjnych stosowanych w infekcjach dróg moczowych u kobiet w okresie laktacji [11,12,22,24]

Table IV. Classification of the safety use of antimicrobials, used in urinary tract infections, during lactation [11,12,22,24]

Lek	Klasyfikacje leków w okresie laktacji		Parametry leku					
	kategoria Hale'a	kategoria e-lactancia	RID [%]	M/P	MW	t <sub>0,5</sub> [h]	Fp.o. [%]	f [%]
amoksycylina	L1	niewielkie ryzyko	0,95%	0,014-0,043	365	1,7	89	18
amoksycylina z klawulanianem	L1	niewielkie ryzyko	0,9	0,014-0,043	365/199	1,7/1	89/75	18/22-30
piperacylina z tazobaktamem	L2	niewielkie ryzyko	bd	bd	539/322	0,7-1,2	-	30/30
cefaleksyna	L1	niewielkie ryzyko	0,39-1,47	0,008-0,25	365,41	0,5-1,2	90	6-15
ceftriakson	L1	niewielkie ryzyko	4,1-4,2	0,03	555	7,3	-	95
cefepim	L2	niewielkie ryzyko	0,3	0,8	571	2	-	20
cefaklor	L1	niewielkie ryzyko	0,4-0,8	bd	386	0,5-1	100	23,5
cefpodoksym	L2	niewielkie ryzyko	bd	0-0,16	558	2-3	50	21-29
ceftybutem	L2	niewielkie ryzyko	bd	bd	446,43	2,4	75-90	65
imipenem z cylastatyną	L3	niewielkie ryzyko	bd	bd	317/380	1	-	20/40
fosfomycyny trometamol	L3	niewielkie ryzyko	~10	0,1	138	4-8	34-58	<3%
trimetoprim	L2	niewielkie ryzyko	3,9-9	1,25	290	8-10	100	44
kotrimoksazol (sulfametoksazol+trimetoprim)	L3	niewielkie ryzyko	2,06-3,09/3,9-9	0,06/1,25	253/290	10,1/8-10	100/100	62/44
furazydyna	bd	bd	bd	bd	264	bd	bd	bd
nitrofurantoina <sup>1</sup>	L2	niewielkie ryzyko	6,8	0,27-6,2	238	20-58 min	94	60-90
ciprofloksacylna	L3	niewielkie ryzyko	0,44-6,34	>1	331	4,1	50-85	40
ofloksacylna	L2	niewielkie ryzyko	3,1	0,98-1,66	361	5-7	98	32
lewofloksacylna	L2	małe ryzyko	10,5-17,2	0,95	370	6-8	99	24-38

<sup>1</sup>niedostępna w Polsce; RID (ang. *relative infant dose*) – względna dawka przyjmowana przez karmione dziecko; M/P (ang. *milk/plasma ratio*) stosunek stężenia leku w mleku do stężenia leku we krwi matki; MW (ang. *molecular weight*) – masa cząsteczkowa; t<sub>0,5</sub> – biologiczny okres półtrwania; Fp.o. – dostępność biologiczna po podaniu doustnym; f – stopień wiązania z białkiem; bd – brak danych;

jego penetracji do mleka matki. Lek jest wiązany w 65% z białkiem, więc można przypuszczać, iż część dawki przyjętej przez matkę przejdzie do mleka. W przypadku cefpodoxymu istnieją pojedyncze doniesienia potwierdzające niewielką penetrację do mleka (poniżej 6% dawki matki) [22].

Niewątpliwie każda wdrożona farmakoterapia w okresie ciąży i laktacji jest dużym stresem dla pacjentki, dlatego należy przeciwdziałać ZUM poprzez odpowiednią higienę, picie dużej ilości wody, unikanie kąpeli, czy w przypadku kobiet w ciąży – wykonanie badania z posiewem moczu na pierwszej wizycie kontrolnej u lekarza prowadzącego, lecz też nie później niż w 12-16. tygodniu ciąży. W przypadku wystąpienia ZUM, należy też podkreślić istotne znaczenie postę-

powania nieswoistego, szczególnie u kobiet w ciąży i laktacji, które obejmuje odpoczynek, nawodnienie, stosowanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych, a doraźnie – leków przeciwwymiotnych.

Konflikt interesów/Conflict of interest  
Współpraca z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji/Correspondence address:  
Edyta Szałek  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
UM w Poznaniu  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań  
(+48 61) 668 78 53  
e-mail: szalekedyta@wp.pl

#### Piśmiennictwo/References

1. Drabczyk R. Zakażenie układu moczowego w ciąży. <https://www.mp.pl/pacjent/ciaza/przebiegciazy/118965,zakazenie-ukladu-moczowego-w-ciazy>.
2. Bręborowicz GH, Dworacka M. Farmakoterapia w położnictwie. Warszawa: PZWL; 2018.
3. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.* 2017 Mar;12:239-46.
4. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”.
5. Samulak D, Sajdak S, Michalska MM, et al. Czy i jak należy leczyć zakażenia układu moczowego u kobiet w ciąży? *Forum Zakażeń.* 2010;1(3-4):39-42.
6. Pawlik K, Hryniewicz W. Antybiotykoterapia w położnictwie. Aktualności Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 3/2017.
7. Szałek E, Grześkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farm Wsp.* 2008;1:109-15.
8. ChPL Furaginum Adamed tabletki 50 mg. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_FuraginumAdamed\\_50mg\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_FuraginumAdamed_50mg_tabl.pdf).
9. 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.
10. WHO Breastfeeding – World Health Organization, [https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/en/](https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/), data wejścia: 25.03.2020.
11. <http://www.e-lactancia.org>, data wejścia: 25.03.2020.
12. Laktacyjny Leksykon Leków. <http://www.kobiety.med.pl/leki/search.php>, data wejścia: 25.03.2020.
13. <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>, data wejścia: 29.03.2020.
14. Szałek E, Tomczak H, Grześkowiak E. Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków β-laktamowych w ciąży. *Farm Pol.* 2009;65(3):209-13.
15. Fuchs T. *Leki w ciąży i laktacji.* Wrocław: MedPharm; 2010.
16. Szałek E, Tomczak H, Seremak-Mrozikiewicz A i wsp. Optymalizacja antybiotykoterapii w ciąży – implikacje kliniczne. *Ginekol Pol.* 2012;6:462-8.
17. Pariente G, Leibson T, Carls A i wsp. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016 Nov 1;13(11):e1002160.
18. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014 Apr 3;5:65.
19. Feghali M, Venkataraman R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015 Nov;39(7):512-9.
20. Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos.* 2013 Feb;41(2):256-62.
21. Kowol-Trela K, Mijas J, Nehring-Gugulska M. Czy mleko matki zawsze jest bezpieczne dla dziecka? *Farmakoterapia matki karmiącej. Post N Med.* 2017;XXX(09): 500-3.
22. Hale TW. *Hale's Medications Mothers' Milk. A Manual of Lactational Pharmacology.* Springer Publishing Company; 2019.
23. Eckard S. (red. pol. Drzewiecki A, Pluta J, Bohater P). *Infekcje bakteryjne.* Wrocław: Wydawnictwo MedPharm Polska; 2012.

24. Tuszyński PK (red. nauk.). Leki i karmienie piersią. Zeszyty apteczne. Wydawnictwo opieka.farm. Wydanie I, Kraków 2019.
25. ChPL Urotrim 200 mg tabletki powlekane.
26. Lactmed: Trimethoprim (data wejścia 04.04.2020r.).
27. ChPL Biseptol tabletki. [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Biseptol.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Biseptol.pdf).
28. Adamowicz-Salach A, Romiszewska M, Siwicka A. Dziecko z żółtaczką (R17) w izbie przyjęć. *Pediatr Dypl.* 2012;16(5):76-80.