

## Bezpieczeństwo stosowania leków przeciwdepresyjnych w okresie laktacji

### *Safety of the use of antidepressant drugs during breastfeeding*

Monika Chomej<sup>1</sup>, Aleksandra Dobbek<sup>1</sup>, Marta Grzebalska<sup>1</sup>, Anna Troszyńska<sup>2</sup>, Edyta Szalek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
Opiekun Koła Naukowego: dr hab. Edyta Szalek, prof. UM

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

### Streszczenie

W czasie karmienia piersią, stosowane przez matkę leki mogą przedostawać się do mleka i powodować reakcje toksyczne u dziecka. W przedstawionej pracy zaprezentowano grupy leków przeciwdepresyjnych (TCA, SNRI, SARI, SSRI, NDRI, MAOIs, NaSSAs) oraz ich przykłady z opisem ryzyka dla karmionego dziecka. Dla wielu leków nadal nie ma badań potwierdzających bezpieczeństwo stosowania podczas laktacji w związku z problemami etycznymi dotyczącymi przeprowadzenia badań klinicznych na takiej grupie pacjentek. Wybór leku oraz czas farmakoterapii podczas karmienia piersią zależy od rodzaju depresji, czasu jej trwania oraz nasilenia objawów. Przerwanie leczenia przeciwdepresyjnego może być równie niebezpieczne, co stosowanie niektórych substancji. W związku z tym należy przeanalizować ryzyko przyjmowania leków przeciwdepresyjnych i podjąć decyzję o dalszym leczeniu na podstawie bilansu, w którym korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. W leczeniu lekkiej i umiarkowanej depresji u kobiet karmiących lekami z wyboru są SSRI (paroksetyna, sertralina), a w przypadku ciężkich objawów TCA (nortryptylina). Potwierdzono niekorzystny wpływ doksepinu na karmione dziecko, w związku z tym zaleca się zmianę terapii bądź zaprzestanie karmienia. Większość leków nie stanowi ryzyka dla dziecka, ale brak jest potwierdzających badań. W przypadku, gdy matka była leczona innym lekiem niż SSRI przed ciążą zaleca się kontynuację terapii i obserwację dziecka. Jeżeli kobieta dopiero po porodzie rozpoczyna leczenie lekiem z wyboru jest sertralina lub paroksetyna. (*Farm Współ 2021; 14: 194-202*), doi: 10.53139/FW.20211424

*Słowa kluczowe: leki przeciwdepresyjne, karmienie piersią, TCA, SSRI, IMAO*

### Abstract

During breastfeeding, antidepressants taken by the mother may pass into breast milk and cause toxic reactions in the infant. The article presents groups of antidepressants (TCA, SARI, NSRI, SSRI, NDRI, MAOIs, NaSSAs) and their examples with the description of the risk for the infant. For many drugs, there are still no studies confirming the safety of use during lactation due to ethical problems related to conducting clinical trials on such a group of patients. The choice of medication and the duration of pharmacotherapy while breastfeeding depends on the type of depression, duration and worsening of symptoms. Stopping antidepressant treatment can be just as dangerous, as use of certain substances. Therefore, the risk of taking antidepressants should be analyzed and decision on further treatment should be taken, considering the balance sheet, in which the benefits outweigh the potential risks. For the treatment of mild to moderate depression in breastfeeding women, the drugs of choice are SSRIs (paroxetine, sertraline) while TCA (nortriptyline) is used in case of severe symptoms. The adverse effect of doxepin in infant has been confirmed. Therefore, it is recommended to change the therapy or to stop breastfeeding. Most medications do not pose a risk to the infant, but there are no supporting studies. If the mother was treated with a drug other than SSRI before pregnancy, it is recommended to continue the therapy and observe the infant. If the mother starts treatment only after childbirth, the drug of choice is sertraline or paroxetine. (*Farm Współ 2021; 14: 194-202*), doi: 10.53139/FW.20211424

*Keywords: antidepressants, breastfeeding, TCA, SSRI, MAOIs*

## Wstęp

Wpływ leków przeciwdepresyjnych jako potencjalnych teratogenów, zależy od okresu, w którym dana substancja działała na płód. W ciągu pierwszych dwóch tygodni ciąży może dojść do obumarcia zarodka. Między 3 a 11 tygodniem ciąży, w okresie embriogenezy, mogą rozwinąć się wady rozwojowe. W okresie rozwoju płodu, czyli między 12 a 40 tygodniem ciąży teratogen może doprowadzić do upośledzenia narządu wzroku i zaburzeń zachowania. W okresie okołoporodowym i podczas karmienia piersią, lek może przedostawać się do mleka matki i powodować u dziecka objawy abstynencyjne i reakcje toksyczne [1].

Odnosząc się do zaleceń NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) (2018) [2] należy ocenić zarówno ryzyko jak i korzyści leczenia kobiet karmiących piersią. To jest uniwersalna zasada dotycząca stosowania wszystkich leków, nie tylko przeciwdepresyjnych. Zaleca się ścisłą obserwację pediatryczną dzieci matek karmiących. Leczeniem z wyboru pacjentek cierpiących na lekką bądź umiarkowaną depresję jest psychoterapia poznawczo-behawioralna. Włączenie leczenia farmakologicznego jest możliwością do rozważenia lub wyborem dla kobiet cierpiących na ciężką depresję. W przypadku pacjentek, które są w trakcie leczenia farmakologicznego nie powinno się nagle przerywać terapii ze względu na ciężę czy półóg. Farmakoterapia może być kontynuowana i modyfikowana tak aby przynosić największą korzyść pacjentce z najmniejszym ryzykiem dla dziecka [1].

Dane farmakokinetyczne umożliwiają prognozowanie przenikania do mleka i stopnia bezpieczeństwa leków u kobiet karmiących. Do mleka z łatwością przechodzą substancje silnie lipofilne, o małej masie cząsteczkowej, słabo wiążące się z białkami osocza i dobrze przechodzące przez barierę krew-mózg. W związku z tym, lekami z wyboru matek karmiących są leki z krótkim biologicznym okresem półtrwania, o dużej masie cząsteczkowej, o wysokim stopniu wiązania się z białkami osocza oraz o niskiej biodostępności po podaniu doustnym [3].

W prognozowaniu wpływu leku na bezpieczeństwo kobiet karmiących i karmionych dzieci korzysta się głównie ze skali Hale'a (L1-L5, gdzie L1 to leki najbezpieczniejsze, a L5 zakazane) oraz wskaźnika M/P (ang. *Milk/Plasma Ratio*), którego wartość wskazuje na bezpieczeństwo leku w związku ze zmniejszonym przechodzeniem substancji do mleka matki, jeżeli spełnia warunek  $M/P < 1$  [3]. Jednym z najszerzej

stosowanych wskaźników rzeczywistego narażenia na przyjęcie procentu dawki leku przez dziecko jest wskaźnik RID (ang. *Relative Infant Dose*). Definiuje się go jako procent dawki matki w mg/kg masy ciała przyjętej przez dziecko w ciągu 24 godzin. RID można obliczyć za pomocą wzoru:

$$RID = \frac{\text{Dawka dziecka} \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right)}{\text{Dawka matki} \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right)} [\%]$$

## Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA, ang. *Tricyclic Antidepressants*)

Dokładny mechanizm tej grupy leków nie jest poznany. Przypuszcza się, że jest związany z nasileniem przekąźnictwa synaptycznego w neuronach adrenergicznych i serotonergicznym. TCA nie hamują selektywnie wchłaniania zwrotnego neuroprzekąźników. Działanie opiera się na wzroście stężenia noradrenaliny (NA, ang. *noradrenaline*) i serotoniny (5-HT, ang. *5-hydroxytryptamine*) w przestrzeni międzysynaptycznej [4]. Mimo jednej grupy związków, leki należące do TCA w związku ze swoją nieselektywnością różnią się nieznacznie w opisanych mechanizmach działania. Wszystkie z nich są wydzielane do mleka matki, ze względu na farmakokinetyczne właściwości, ale osiągnięty w mleku poziom leku i/lub metabolitu zazwyczaj jest zbyt niski, aby mieć znaczenie. TCA stanowią jedną z najlepiej poznanych grup leków przeciwdepresyjnych, dzięki czemu łatwiej można przewidzieć ich wpływ na karmione dziecko i profil bezpieczeństwa [5].

### Amitryptylina

Dawkowanie amitryptyliny należy rozpocząć od 50 do 100 mg/dobę na początku leczenia. Dawkę zwiększa się do uzyskania skuteczności, a jako maksymalną dawkę poza leczeniem szpitalnym przyjmuje się 200 mg/dobę [6]. Amitryptylina może być bezpiecznie stosowana u kobiet karmiących w dawkach do 150 mg/dzień. Lek i jego metabolity są wydzielane do mleka w nieznaczających klinicznie ilościach [7]. Po przeprowadzeniu odpowiednich obliczeń, ustalono, że niemowlę z mlekiem może przyjąć około 1% dawki podanej matce [6]. Możliwe wystąpienie mlekotoku z powodu stymulacji prolaktyny [7].

Poziomy amitryptyliny i nortryptyliny w osoczu badanych dzieci były nieoznaczalne oraz nie odnotowano w badaniach niekorzystnego wpływu na ich rozwój. Pojawił się jeden opublikowany przypadek

wystąpienia sedacji u 15 dniowego niemowlęcia. Działanie niepożądane pojawiło się po kilku dniach zażywania przez 27 letnią matkę amitryptyliny w dawce 10 mg/dobę z powodu bezsenności i lęku. Kobieta nie miała wcześniej udokumentowanych zaburzeń psychicznych. Działania niepożądane u dziecka zniknęły w ciągu 48 godzin od zaprzestania stosowania leku przez matkę. Poziom leku w mleku i w osoczu u matki i dziecka nie został zmierzony [8].

Z powodu braku dalszych badań nad wpływem amitryptyliny na niedojrzały układ nerwowy dziecka, nie zaleca się stosowania tego leku z wyboru u matek karmiących [6].

### **Nortryptylina**

Nortryptylina jest aktywnym metabolitem amitryptyliny [7], która jest metabolizowana w wątrobie na drodze N-demetylacji do nortryptyliny. Wiąże się z białkami osocza w 86-95%, a jej biologiczny okres półtrwania waha się od 15 do 39 godzin. Maksymalne stężenie metabolitu we krwi pojawia się po około 8 do 24 godzin od podania amitryptyliny [6]. Wydzielana do mleka w klinicznie nieznaczających ilościach, podobnie jak opisano powyżej. Poziom metabolitu oznaczony w osoczu niemowląt był bardzo niski bądź niewykrywalny. Uznany jako jeden z najbezpieczniejszych leków przeciwdepresyjnych stosowanych w laktacji [7]. Nortryptylina zazwyczaj nieznacznie zwiększa poziom prolaktyny. Do rzadkich działań niepożądanych należą zaburzenia miesiączkowania u nieciężarnych, niekarmiących kobiet [9].

### **Doksepina**

Chlorowodorek doksepiny stanowi bardzo wysokie ryzyko dla dzieci karmionych piersią przez matki leczone tym lekiem. Koncentruje się w mleku matki dużo bardziej niż w osoczu [7]. Biologiczny okres półtrwania doksepiny stanowi około 15,3 h, a związek macierzysty wiąże się z białkami w 80%. Do mleka przechodzi zarówno doksepina jak i jej aktywny metabolit demetylodoksepina [4].

Opisano dwa przypadki niemowląt – 9-dniowego i 8-tygodniowego, które wykazały objawy niepożądane takie jak: hipotonia, wymioty, utrata masy ciała oraz bladość, senność i depresja oddechowa. W innym badaniu stężenia doksepiny w osoczu u trzech niemowląt w różnym wieku były bardzo różne, od niewykrywalnego u 9 dniowego niemowlęcia do zbliżonego w osoczu matki u 8 tygodniowego nie-

mowlęcia. Uważa się, że zdolność do metabolizowania i wydalania doksepiny jest minimalna przed 15 dniem życia i wzrasta po 2-3 miesiącu życia [7]. W związku z wystąpieniem opisanego przypadku bezdechu i senności u dziecka, które było karmione przez matkę stosującą doksepinę, lek jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących (kategoria L5) [2,4].

### **Imipramina**

Imipramina ma dość krótki okres półtrwania (6-18 h). Zwykle stosowane są dawki rzędu od 75 do 300 mg/24h. Jednak nawet mniejsze dawki (10-40 mg/24h) mogą być przydatne w leczeniu lęku u pacjentek bez współistniejącej diagnozy psychiatrycznej podczas ciąży [10]. Ten lek stwarza bardzo niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dzieci matek karmiących piersią [7].

Imipramina jest wydzielana do mleka w klinicznie nieznaczających ilościach. Nie odnotowano działań niepożądanych u niemowląt. Stosowanie imipraminy podczas okresu karmienia nie powinno powodować żadnych działań niepożądanych, szczególnie jeżeli niemowlę jest starsze niż dwumiesięczne [11]. Był opisany przypadek wystąpienia u kobiety mlekotoku poza okresem karmienia [7].

### **Trimipramina**

Stwarza niskie ryzyko dla dzieci karmionych piersią przez matki leczone tą substancją [2]. Z powodu braku opublikowanych doświadczeń z trimipraminą podczas karmienia nie jest ona lekiem stosowanym z wyboru u matek karmiących [4].

### **Amoksapina**

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matkę leczoną amoksapiną jest bardzo niskie. Jedynie niewielkie ilości leku są wydzielane do mleka matki. Aktualnie brak jest potwierdzonych i opisanych przypadków wystąpienia działań niepożądanych u dzieci po karmieniu przez matkę stosującą amoksapinę. Zgłoszono przypadki mlekotoku oraz zaburzeń miesiączkowania u kobiet [2].

### **Despiramina**

Stosowanie chlorowodorku desipraminy u matek karmiących piersią stwarza bardzo niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt. U dzieci nie stwierdzono śladu leku w surowicy, ani w moczu [7]. Desipramina może powodować

wzrost stężenia prolaktyny u niektórych pacjentów, co może skutkować wystąpieniem mlekotoku niezwiązanego z karmieniem [1].

### **Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor*)**

Preparaty z tej grupy posiadają ograniczoną liczbę badań w kierunku bezpieczeństwa ich stosowania w okresie laktacji. Zwykle nie są stosowane jako lek pierwszego rzutu w leczeniu depresji okołoporodowej. Stosuje się je w przypadku, gdy kobieta nie wykazuje reakcji na SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) lub była wcześniej leczona inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [12].

### **Wenlafaksyna**

Uważana jest za lek stosunkowo dobrze przechodzący do mleka matki. Potwierdzają to badania, w których udowodniono, że wskaźnik M/P dla wenlafaksyny jest większy niż 1,0. Poziom leku był mierzalny w mleku badanych matek, ale nie zaobserwowano niepokojących działań niepożądanych u karmionych dzieci [13-15]. Do mleka penetruje także aktywny metabolit leku tj. O-demetylowenlafaksyna. W badaniach na zwierzętach, wenlafaksyna podawana od 15 dnia ciąży do 20 dnia urodzenia wykazywała wpływ na zachowania depresyjne i lękowe u dorosłego potomstwa. Szczury były mniej niespokojne i depresyjne podczas przeprowadzanych behawioralnych testów w przypadku dawki 7,5 oraz 37,5 mg/kg, a także miały podwyższony poziom korytykosteronu i aldosteronu [16]. Według źródła *e-lactancia* wenlafaksyna stanowi jedynie niewielkie ryzyko dla dziecka karmionego piersią przez matkę leczoną tym lekiem [7].

### **Duloksetyna**

Na podstawie niewielkiej ilości danych można stwierdzić, że w porównaniu z innymi lekami SSRI oraz SNRI stężenie duloksetyny w mleku matki podczas terapii jest nieznaczne. Ilość leku przedostająca się do mleka matki zależy od obecności lipidów, które zwiększają przechodzenie duloksetyny z krwi matki do mleka. Badania potwierdziły dwukrotnie większą ilość leku w końcowej partii mleka, w której zawartość tłuszczu jest większa w porównaniu z początkową [17]. Duloksetyna nie jest jednak lekiem z wyboru w związku z mniejszą ilością przeprowadzonych badań

niż u innych leków z tej grupy terapeutycznej [7].

### **Milnacipran**

Brak danych dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet i wpływu na dziecko matki karmiącej piersią leczoną milnacipranem [14]. Dane farmakokinetyczne, na które składają się niskie powinowactwo do białek osocza oraz wysoka biodostępność wskazują, że lek może być wydzielany do mleka w znaczących ilościach. Szacuje się również wysoki stopień wchłaniania leku przez dziecko [7].

### **Maprotylina**

Przenika do pokarmu kobiecego, jednak nie odnotowano zgłoszeń działań niepożądanych u karmionych dzieci. Ze względu na brak aktualnych badań nie należy stosować maprotyliny w okresie laktacji [18].

### **Reboksetyna**

Lek przenika do mleka kobiecego, jednak w niewielkim stopniu. Badane matki nie zgłosiły działań niepożądanych u niemowląt, a rozwój dzieci przebiegał prawidłowo. Przebadano jednak zbyt małą liczbę pacjentek (n=5) aby móc potwierdzić bezpieczeństwo tego leku. Zastosowanie reboksetyny w okresie karmienia może zostać rozważone, gdy inne, bezpieczniejsze leki są nieskuteczne, a korzyść terapeutyczna przewyższa ryzyko wpływu na dziecko [19]. W związku z brakiem dostępnych danych lek stanowi ryzyko u kobiet karmiących [7].

### **Leki blokujące receptory serotoninowe oraz hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (SARI, ang. *Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor*)**

#### **Trazodon**

Jako antagonist receptoru serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub> i równocześnie inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny odznacza się jedynie w niewielkim stopniu obecnością w matczym mleku M/P < 1 (~0,14), tak więc w czasie badań nie oczekiwano ani nie zaobserwowano niepożądanych skutków u karmionych piersią dzieci. W pokarmie nie oznaczono metabolitów trazodonu, więc nie są znane ich stężenia w medium. Jednakże, ze względu na niewielką ilość badań należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania trazodonu w czasie laktacji [20].

### **Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*)**

SSRI są grupą leków antydepresyjnych najczęściej przepisywaną kobietom w ciąży i karmiącym. Co prawda przechodzą do mleka matki, ale jedynie w niskich, często niewykrywalnych stężeniach. Dane farmakokinetyczne leków z grupy SSRI potwierdzają ich szeroki profil bezpieczeństwa [20].

#### **Citalopram**

Jest metabolizowany do dwóch metabolitów, a działanie każdego z nich jest porównywalne do ~13% siły działania związku pierwotnego [21]. Szacuje się, że do mleka przechodzi < 20% zażytej dawki leku [13,22]. W osoczu karmionych dzieci zmierzono ~7% stężenia citalopramu występującego we krwi matki. W niektórych przypadkach, poziom przekraczał 10% [21]. W badaniach zauważono, że wskaźnik M/P znacznie spada po ukończeniu przez niemowlę 2 miesięcy życia [20]. Wśród działań jakie zauważono u karmionych dzieci wymieniono trudności z zasypianiem. Ponadto, w wielu starszych badaniach nie odnotowano wystąpienia znaczących działań niepożądanych u niemowląt [23]. Według źródła *e-lactancia*, citalopram przenika do mleka, ale w niewielkim stopniu i stanowi bardzo niskie ryzyko dla karmionych piersią dzieci. Nie odnotowano negatywnego wpływu na niemowlęta karmione piersią przez matki leczone citalopramem [7].

#### **Escitalopram**

To S-enancjomer citalopramu. W związku z tym, jego właściwości farmakokinetyczne oraz wpływ na dzieci karmione przez matki zażywające ten lek jest zbliżone do związku racemicznego [7, 21]. Przeprowadzono badania przechodzenia escitalopramu do mleka matki. W przypadku kobiet, u których izoenzym CYP2C19 jest wolnym metabolizorem, do mleka przechodzi ~5% podanej dawki. U kobiet z zachowaną aktywnością izoenzymu, część leku przechodzącego do mleka wynosi ~3,3% podanej dawki [24,25]. Przebadano dzieci karmione mlekiem matek leczonych escitalopramem. W części badań nie wykazano odchyień neuropsychologicznych, działań ubocznych ani wpływu na ilość snu w ciągu doby [23,26,27]. Kolejne opisywały wystąpienie u dzieci działań niepożądanych takich jak wymioty, płaczliwość czy gorączka [28].

#### **Fluoksetyna**

Przenika do mleka matki w największym stopniu, porównując do innych leków z grupy SSRI. Ponadto, do mleka przenika również jej aktywny metabolit – norfluoksetyna, której działanie jest porównywalne do pierwotnego związku, a biologiczny okres półtrwania to średnio aż 9,3 dnia [20,21,29]. Wykrywalne stężenie fluoksetyny w osoczu niemowląt utrzymywało się do drugiego miesiąca życia, a jego poziom osoczowy w przypadku 4 z 22 przebadanych dzieci przekraczał 10% stężenia leku zmierzonego w osoczu matki [7,21,29].

Opisywano wystąpienie działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią. U niemowląt karmionych mlekiem matek leczonych fluoksetyną odnotowano wystąpienie takich objawów niepożądanych jak: bezsenność, brak apetytu, wolne przybieranie na wadze, płaczliwość [7,29]. Tylko w jednym badaniu zauważono spadek masy ciała u dzieci [7,30]. Opisano również przypadek noworodka, u którego w 7 dniu życia wystąpiły objawy zespołu serotoninowego [31]. Przebadano potomstwo dwóch matek, które zażywały fluoksetynę w trzecim trymestrze ciąży oraz przez okres karmienia. Nie wykazano różnic neurologicznych w porównaniu do dzieci matek nieprzyjmujących leku. Opisywane działania niepożądane dotyczą najczęściej noworodków lub wcześniaków, których matki stosowały fluoksetynę w trakcie ciąży [13].

#### **Fluwoksamina**

Fluwoksamina nie jest zalecana ze względu na zbyt małą ilość informacji dotyczących bezpieczeństwa jej stosowania [32]. Prognozuje się, że lek nie ma negatywnego wpływu na dziecko karmione piersią, a dawki do 300 mg dziennie nie stanowią ryzyka dla dziecka, jednak zaleca się stosowanie lepiej poznanych alternatyw o udowodnionym ryzyku [7].

#### **Paroksetyna**

Ma najwyższy profil bezpieczeństwa wśród leków psychotropowych i dlatego jest zalecana jako lek pierwszego rzutu u kobiet karmiących piersią [33,34]. Ogólna ekspozycja niemowląt na lek przez mleko matki jest niska [35]. Odnotowano przypadek wystąpienia ciężkich zaparć u niemowlęcia, które ustały po odstawieniu leku przez matkę. Przeprowadzona diagnostyka nie wykazała istnienia chorób, które mogły spowodować objawy powstałe podczas przyjmowania paroksetyny przez matkę [36].

### Sertralina

Jest uważana za jeden z najbezpieczniejszych leków stosowanych w okresie karmienia piersią [33,37]. Jest to spowodowane dużym stopniem związania z białkami osocza matki oraz wielokrotnymi szlakami metabolicznymi zarówno u matki oraz u dziecka. Wybierana jest ze względu na stosunkowo krótki biologiczny okres półtrwania oraz często niewykrywalne stężenie w surowicy niemowlęcia. Jego największe stężenie jest obecne w mleku w czasie 7-10 h po spożyciu leku przez matkę, dlatego należy unikać karmienia w tym okresie lub karmić mlekiem pobranym z innego przedziału czasowego [37]. Znane są przypadki, gdzie przyjęcie leku przez matkę spowodowało niepokój oraz bezsenność u niemowlęcia. Wszystkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia sertralina i całkowicie ustąpiły w ciągu trzech dni od zakończenia terapii [36,37].

### Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI, ang. *Norepinephrine – Dopamine Reuptake Inhibitor*)

#### Bupropion

Bupropion jest słabym inhibitorem wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy. Jest metabolizowany do 3 aktywnych metabolitów, z czego najwyższą aktywność ma hydroksybupropion [20]. Karmienie piersią w trakcie leczenia bupropionem nie jest przeciwwskazane. Jest on wydzielany w niewielkiej ilości do mleka matki [14].

Zaobserwowano 2 przypadki przemijających napadów padaczkowych u noworodków, ale matki przyjmowały równocześnie inne leki psychotropowe. W jednym z badań potwierdzono możliwość zwiększonego ryzyka ubytku w przegrodzie międzykomorowej [14]. Stosowania tego leku należy unikać u matek z historią padaczki w wywiadzie, ze względu na obniżanie progu drgawkowego przez bupropion [7].

### Inhibitory monoaminoooksydazy (MAOIs, ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*)

#### Moklobemid, fenelzyna, izokarboksazyd czy tranilcypramina

Leki z tej grupy ze względu na bardzo ograniczoną liczbę badań na zwierzętach i ludziach nie są zalecane do stosowania w czasie laktacji. Po zbadaniu właściwo-

ści fizyko-chemicznych związków należących do inhibitorów MAO stwierdzono możliwość ich przenikania do mleka matki, z tego względu nie można wykluczyć prawdopodobieństwa narażenia dziecka na te leki [38].

#### Selegilina

Opisano jeden przypadek transdermalnej terapii selegilina u kobiety karmiącej. W osoczu jej dziecka nie wykryto oznaczalnego poziomu leku ani jego metabolitów po 12 dniach karmienia. Sugeruje to minimalne przechodzenie leku przeciwdepresyjnego do pokarmu i jego potencjalne bezpieczeństwo. Należy pamiętać, że pojedynczy opis przypadku nie może sugerować oceny bezpieczeństwa klinicznego [38].

### Leki o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym (NaSSA, ang. *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*)

#### Mirtazapina

Preparat może być alternatywnym lekiem, gdy SSRI okazał się nieskuteczny. Skuteczność mirtazapiny jest porównywalna z SSRI w leczeniu ostrej fazy depresji niezwiązanej z ciążą, ale częściej powoduje zwiększenie masy ciała lub apetytu. Jeśli kobieta przyjmowała mirtazapinę w czasie ciąży i terapia była skuteczna, można kontynuować leczenie podczas karmienia piersią jednak tylko pod warunkiem regularnego monitorowania dziecka [39].

Dostępne są badania opisujące w sumie 11 przypadków dzieci, których matki przyjmowały mirtazapinę. U badanych nie wykryto działań niepożądanych. W jednym przypadku zaobserwowano związek pomiędzy stężeniami w surowicy a dziennym spożyciem leku przez matkę, który sugerował, że wydalanie mirtazapiny u dziecka było 28 razy mniej skuteczne niż u matki, a poziom stężenia w osoczu zbliżył się do zakresu terapeutycznego mimo względnej dawki wynoszącej 1,3%. Wykazano negatywne skutki przedłużonego snu i większej masy ciała. Badania sugerują, że stosowanie mirtazapiny podczas karmienia piersią może być bezpieczne ze względu na niskie względne dawki dla niemowląt, jednak bez dalszych badań nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków, a bezpieczeństwo mirtazapiny w laktacji należy uznać za nieznanne [39].

Tabela 1. Charakterystyka leków przeciwdepresyjnych w okresie laktacji

Table 1. Characteristics of antidepressants during lactation

Grupa leków	Nazwa leku	$t_{1/2}$ [h]	PB [%]	skala FDA [41]	<i>e-lactancia</i> [7]	Skala profesora Hale'a [41]	RID [%]	Wskaźnik M/P
TCA	Amitryptylina	15	n/a	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	< 1	< 1
	Nortryptylina	15-39	86-95	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	n/a	> 1
	Doksepina	15,3	80	C	Bardzo wysokie ryzyko	L5	2,5	> 1
	Imipramina	6-18	n/a	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	2,9	> 1
	Trimipramina	n/a	n/a	n/a	Niskie ryzyko	n/a	n/a	n/a
	Amoksapina	n/a	n/a	C	Niskie ryzyko	L2	n/a	n/a
	Desipramina	12-36	89	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	2,9	> 1
SNRI	Wenlafaksyna	5	27-30	C	Bardzo niskie ryzyko	L3	6,4-7,6	> 1
	Duloksetyna	8-17	> 90	C	Bardzo niskie ryzyko	L3	0,8	n/a
	Milnacipran	6-8	13	C / D II i III trymestr	Bardzo wysokie ryzyko	L3	n/a	n/a
	Maprotylina	n/a	n/a	n/a	Niskie ryzyko	n/a	n/a	> 1
	Reboksetyna	12-14	96-97	n/a	Bardzo wysokie ryzyko	n/a	2	< 1
SARI	Trazodon	7	89-95	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	0,6	< 1
SSRI	Citalopram	35	80	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	0,3-0,2	> 1
	Escitalopram	27-32	56	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	4,6-7,7	> 1
	Fluoksetyna	96-144	94,5	C	Niskie ryzyko	L2	2,4-3,8	< 1
	Fluwoksamina	15,6-16,3	80	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	1,4	< 1
	Paroksetyna	15-21	93-95	D	Bardzo niskie ryzyko	L2	0,54	< 1
	Sertralina	26	96	C	Bardzo niskie ryzyko	L2	0,5-0,9	< 1
NDRI	Bupropion	19-21,3	84	C	Niskie ryzyko	L3	n/a	> 1
MAOIs	Moklobemid	n/a	n/a	n/a	Bardzo niskie ryzyko	L3	n/a	> 1
	Selegilina	n/a	n/a	C	n/a	L4	n/a	
NaSSAs	Mirtazapina	20-40	85	C	Bardzo niskie ryzyko	L3	0,8-2,9	~ 1
	Mianseryna	10-40,8	90	n/a	Niskie ryzyko	n/a	0,5-1,4	n/a

$t_{1/2}$  – biologiczny okres półtrwania; PB (ang. *protein bonding*) – wiązanie z białkami; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) – Agencja Żywności i Leków; RID (ang. *Relative Infant Dose*) – względna dawka dla niemowlęcia; M/P (ang. *milk/plasma*) – stosunek stężenia leku w mleku do osocza; n/a (ang. *not available*) – brak dostępnych danych; TCA (ang. *Tricyclic Antidepressants*) – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; SNRI (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor*) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SARI (ang. *Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitor*) – leki blokujące receptory serotoninowe oraz hamujące wychwyt zwrotny serotoniny; SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; NDRI (ang. *Norepinephrine – Dopamine Reuptake Inhibitor*) – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy; MAOIs (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*) – inhibitory monoaminooksydazy; NaSSAs (ang. *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*) – leki o działaniu noradrenergicznym i specyficznym serotonergicznym

### Mianseryna

Bezpieczeństwo mianseryny także nie zostało potwierdzone wystarczającą ilością badań. Aktualnie nie zaleca się stosowania tego leku w okresie laktacji, a jeżeli leczenie mianseryną jest konieczne, zaleca się rezygnację z karmienia piersią dziecka [40,41].

### Podsumowanie:

W Tabeli 1 przedstawiono zebrane dane dla większości omówionych leków. Wynika z nich, że najbezpieczniejszą grupą leków antydepresyjnych u kobiet karmiących są SSRI, a lekami z wyboru paroksetyna lub sertralina. W przypadku ciężkiej depresji, kiedy selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny nie są skuteczne, sugeruje się stosowanie leków z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych, z wyboru nortryptylinę. Jest to bardzo dobrze poznana grupa leków, o wieloletniej historii użycia, w związku z tym łatwiej przewidzieć ryzyko stosowania terapii. Leki z grupy SNRI nie są lekami z wyboru w leczeniu depresji u kobiet karmiących w związku z niewielką ilością przeprowadzonych badań i wiedzy na temat tej grupy terapeutycznej. Trazodon należący do SARI potencjalnie mógłby być bezpieczny, jednak nie jest lekiem z wyboru i stosowany jest najczęściej u pacjentek, które rozpoczęły kurację jeszcze przed porodem. W przypadku przedstawiciela grupy NDRI,

jakim jest bupropion, nie zaleca się tego leku jako kuracji pierwszego rzutu w związku z obniżaniem progu drgawkowego u matki i potencjalnie u dziecka, co może powodować ataki padaczki. W przypadku kobiet leczonych bupropionem przed porodem, nie ma podstaw do odstawienia leku, a terapia powinna być kontynuowana. Niewiele jest danych dotyczących wpływu inhibitorów MAO oraz mirtazapiny i mianseryny na kobiety karmiące oraz ich dzieci, stąd nie zaleca się stosowania tej grupy leków podczas karmienia piersią. Jednym z niewielu leków o udowodnionym niekorzystnym działaniu na dziecko oraz znaczącym przechodzeniem do mleka matki jest doksepina, która stwarza wysokie ryzyko i nie powinna być stosowana u kobiet karmiących.

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
✉ Anna Troszyńska  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań  
☎ (+48 61) 668 78 54  
✉ stachowiak.an@gmail.com

### Piśmiennictwo/References

1. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25:281-97.
2. Antenatal and postnatal mental health. Clinical management and service guidance. Updated edition. National Clinical Guideline Number 192. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-4840896925>, data wejścia: 16.07.2021
3. Larsen LA, Shinya I, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann Pharmacother.* 2003;37(9):1299-306.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Doxepin Teva 10 mg kapsułki twarde, Doxepin 25 mg kapsułki twarde <http://chpl.com.pl/#detail=239980!72689097>, data wejścia: 15.07.2021
5. Gentile S. On categorising gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: The prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectr.* 2010;15(3):167-85.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Amitriptylinum VP, 25 mg, tabletki powlekane. [http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP\\_tablpowl\\_25mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/AmitriptylinumVP_tablpowl_25mg.pdf), data wejścia: 15.07.2021
7. e-lactancia.org, data wejścia: 15.07.2021
8. Uguz F. Poor feeding and severe sedation in a newborn nursed by a mother on a low dose of amitriptyline. *Breastfeed Med.* 2017;12:67-8.
9. Kukreti P, Ali W, Jiloha RC. Rising trend of use of antidepressants induced non-puerperal lactation: A case report. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):VD01-VD02.
10. Uguz F, Aydin A, Ak M, et al. Low-dose imipramine for treatment of panic disorder during postpartum period: A retrospective analysis of 6 cases. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36:292-3.
11. si Scalea TL, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(16):2593-607.



12. Kimmel MC, Cox E, Schiller C, et al. Pharmacologic Treatment of Perinatal Depression. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(3): 419-40.
13. Pogliani L, Baldelli S, Cattaneo D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors' passage into human milk of lactating women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(18):3020-5.
14. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, et al. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health.* 2019;22(3):383-90.
15. Koren G, Ornoy A. Clinical implications of selective serotonin reuptake inhibitors-selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors pharmacogenetics during pregnancy and lactation. *Pharmacogenomics.* 2018;19(14):1139-45.
16. Bogi E, Belovicová K, Ujhazy E, et al. Perinatal exposure to venlafaxine leads to lower anxiety and depression-like behavior in the adult rat offspring. *Behav Pharmacol.* 2018;29(5):445-52.
17. Collin-Lévesque L, El-Ghaddaf Y, Genest M, et al. Infant Exposure to Methylphenidate and Duloxetine During Lactation. *Breastfeed Med.* 2018;13(3):221-5.
18. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al. Maprotiline; a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in mental depressive states. *Drugs.* 1977;13(5):321-52.
19. Berlin M, Kronenfeld N, Dinavitsner N, et al. The safety of reboxetine during pregnancy and lactation – A case series. *Reprod Toxicol.* 2019;88:138.
20. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, et al. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. *Birth Defects Res.* 2017;109(12): 957-97.
21. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *AM J Psychiatry.* 2004;161:1066-78.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego PRAM 20 mg. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-09-18\\_pl-smpc-pram-17.09.2013\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-09-18_pl-smpc-pram-17.09.2013_clean.pdf), data wejścia: 16.07.2021
23. Kronenfeld N, Baran TZ, Berlin M, et al. Chronic use of psychotropic medications in breastfeeding women: Is it safe? *PLoS One.* 2018;13(5):e0197196.
24. Weisskopf E, Guidi M, Fischer CJ, et al. A population pharmacokinetic model for escitalopram and its major metabolite in depressive patients during perinatal period: Prediction of infant drug exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1642-53.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Escitalopram Actavis 5, 10, 15, 20 mg. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2013-08-21\\_escitalopram\\_actavis\\_chpl\\_wspolna\\_v014\\_czerwiec\\_2013\\_.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-21_escitalopram_actavis_chpl_wspolna_v014_czerwiec_2013_.pdf), data wejścia: 16.07.2021
26. Castberg I, Spigset O. Excretion of escitalopram in breast milk. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):236-8.
27. Gentile S. Escitalopram late in pregnancy and while breast-feeding. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1696-7.
28. Neuman G, Colantonio D, Delaney S, et al. Bupropion and escitalopram during lactation. *Ann Pharmacother.* 2014;48:928-31.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluoksetyna EGIS, 20 mg kapsułki twarde. [http://leki.urpl.gov.pl/files/FluoksetynaEgis\\_kapstward\\_20mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/FluoksetynaEgis_kapstward_20mg.pdf), data wejścia: 16.07.2021
30. Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al. Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics.* 1999;104:e61.
31. Morris R, Matthes J. Serotonin syndrome in a breast-fed neonate. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2015209418.
32. Womersley K, Ripullone K, Agius M. What are the risks associated with different Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors (SSRIs) to treat depression and anxiety in pregnancy? An evaluation of current evidence. *Psychiatr Danub.* 2017;29(3):629-44.
33. Uguz F. A New Safety Scoring System for the Use of Psychotropic Drugs During Lactation. *Am J Ther.* 2019;28(1):118-26.
34. Uguz F, Kirkas A, Aksoy ZK, et al. Use of Psychotropic Medication During Lactation in Postpartum Psychiatric Patients: Results from an 8-Year Clinical Sample. *Breastfeed Med.* 2020;15(8):535-7.
35. Koren G, Ornoy A. Clinical implications of selective serotonin reuptake inhibitors-selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors pharmacogenetics during pregnancy and lactation. *Pharmacogenomics.* 2018;19(14):1139-45.
36. Uguz F. Better Tolerance of Citalopram in a Breastfed Infant Who Could Not Tolerate Sertraline and Paroxetine. *Breastfeed Med.* 2018;13(1):89-90.
37. Cuomo A, Maina G, Neal SM, et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(7):719-25.
39. Scrandis DA. Antidepressant use in breastfeeding women. *Nurse Pract.* 2018;43(10):18-21.
39. Smit M, Dolmana KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation – A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):126-35.
40. Charakterystyka produktu leczniczego Miansegen 30 mg, tabletki powlekane [https://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/chpl-2018/miansegen\\_30\\_mg-chpl\\_v017\\_155\\_01.08.2017.pdf?la=pl-pl](https://www.mylan.com.pl/-/media/mylanpl/documents/chpl-2018/miansegen_30_mg-chpl_v017_155_01.08.2017.pdf?la=pl-pl), data wejścia: 15.07.2021
41. Laktacyjny Leksykon Leków. <http://www.kobiety.med.pl/leki/search.php>, data wejścia: 15.07.2021