

Lijekovi u laktaciji

Barbarić, Monika; Zubović, Valnea

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2013, 69, 525 - 538**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:256680>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Lijekovi u laktaciji

MONIKA BARBARIĆ, VALNEA ZUBOVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Laktacija je proces stvaranja mlijeka u dojkama, dok je dojenje proces hranjenja djeteta mlijekom. Dojenje je mnogo više od hrane – ono predstavlja komunikaciju s majkom, razmjenu ljubavi i topline, sigurnost i nježnost. Donosi prehrambenu, imunološku, emocionalnu, ekonomsku i društvenu korist. Majčino je mlijeko bez sumnje idealna hrana za novorođenče i isključivo dovoljna do dobi od približno 6 mjeseci djetetova života (1).

Međunarodna organizacija Ujedinjenih Naroda (UN, engl. *United Nations*) usvojila je 1989. Povelju o pravima djeteta, u kojoj je svakom djetetu zajamčeno pravo na zdravlje, a Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organization*) poziva Vlade država da usvoje različite međunarodne pravilnike, kojima WHO nastoji zaštititi dojenje u svim državama svijeta kao najbolji način prehrane djeteta (2). Usprkos tome svjedoci smo generacija djece koja su hranjena različitim supstituentima za majčino mlijeko dok se usporedo provodila sve veća uporaba lijekova u kojoj nisu pošteđene ni trudnice niti dojilje (3). Za primjer, u razdoblju od 1926. do 1930. 80 % novorođene djece je dojeno dok je 1972. dojeno samo 20 % (podaci za SAD) (4). Ankete za razdoblje od 1981. do 2006. pokazuju da se postotak žena koji započinju prehranu novorođenčeta dojenjem u industrijski razvijenim zemljama ipak povećao i iznosi 50–90 %, a u zemljama u razvoju je veći od 90 % (5).

Sve veća uporaba lijekova ipak dovodi do smanjenja broja dojene djece zbog sintagme da su lijek i dojenje inkompatibilni (3). Tome pridonose i česte preporuke na uputama za uporabu lijeka da se lijek ne preporuča tijekom dojenja, ne zbog utvrđenih neželjenih učinaka već zbog nedostatka studija koje bi potvrdile sigurnost lijeka tijekom dojenja.

Ako je potrebna primjena lijekova tijekom dojenja, majci treba pružiti terapiju koja je propisana, a dojenče prikladno zaštititi od mogućih štetnih učinaka lijeka. Stoga je nužno da zdravstveni djelatnici propišu lijek s najmanje štetnih učinaka na dijete koje se doji, te da upoznaju majku s mogućim rizicima za dojeno dijete, ali da i dalje potiču održavanje dojenja.

Klasifikacija lijekova za primjenu u dojenju

Agencija za hranu i lijekove SAD-a (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) preporučila je klasifikaciju lijekova za primjenu u dojenju prema dostupnim podacima u 5 kategorija (tablica 1.) (6, 7).

Tablica 1. Klasifikacija lijekova za primjenu u dojenju

KATEGORIJA	UPORABA TIJEKOM DOJENJA
L1 najsigurniji	bez rizika u kontroliranim pokusima (npr. inzulin, heparin)
L2 sigurni	podaci dobiveni na manjem broju žena (npr. nitrofurantoin, cefalosporini, druga generacija antihistaminika, prednizon, selektivni inhibitori pohranjivanja serotonina)
L3 umjereno sigurni	nisu proučavani ili je minimalan rizik pokazan u ispitivanjima (npr. antihistaminici prve generacije)
L4 rizični	dokazani neželjeni učinci, uporabu lijeka razmotriti samo ako je ugrožen život majke, prekinuti dojenje (npr. litij, derivati ergotamina)
L5 kontraindicirani	značajan dokumentirani rizik (npr. kokain, radioaktivni izotopi, ACE inhibitori)

Većina podataka o štetnim učincima lijekova u dojene djece prikupljena je iz opisa pojedinačnih slučajeva ili analiza različitih studija. Također postoje i različite baze podataka o lijekovima i drugim ksenobioticima koje majke uzimaju ili su im izložene. Npr. LactMed (engl. *Drugs and Lactation Database*) pri *United States National Library of Medicine* je recenzirana baza podataka prikupljenih iz znanstvene literature, koja sadrži informacije o lijekovima i drugim ksenobioticima koje majke uzimaju zbog terapije ili su im izložene, mogućim učincima na dojenčad i laktaciju te preporuku za drugi lijek gdje je moguće (8).

Karakteristike lijekova i dojenje

Prisutnost lijeka u majčinom mlijeku ovisi o nizu čimbenika, poput karakteristika lijeka te njegove apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije (ADME, engl. *Administration-Distribution-Metabolism-Excretion*) u majke i dojenčeta.

Lijekovi koji se primjenjuju oralno ili se injiciraju najčešće se mogu pronaći u mlijeku dok lijekovi primijenjeni lokalno (masti, kreme, inhalacijski lijekovi osim općih anestetika, kapi za oko, sprejevi za nos, vaginalni čepići i sl.) u majčinom mlijeku nisu prisutni u značajnim koncentracijama (9).

Određene karakteristike lijeka mogu utjecati na prolazak lijeka kroz membrane, njegovu prisutnost u majčinom mlijeku i u konačnici na mogući učinak na dojeno

dijete. Važne karakteristike lijeka, odnosno čimbenici koji mogu utjecati na sigurnost primjene lijeka tijekom laktacije su prikazani u tablici 2. (10).

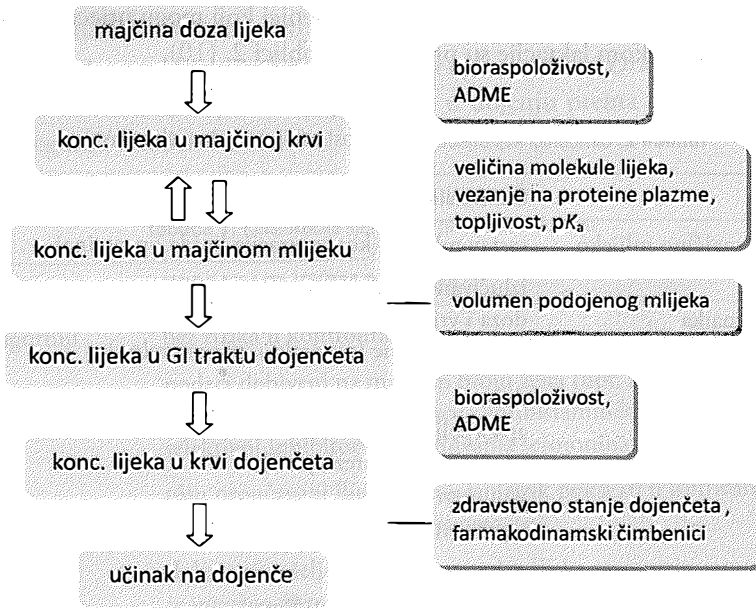
Tablica 2. Čimbenici koji utječu na sigurnost primjene lijeka tijekom laktacije

ČIMBENICI	
majčino mlijeko	sastav mlijeka (koncentracija lipida i proteina)
majka	izlučivanje (bubrezi, jetra); doza i vrijeme primjene lijeka; način primjene (peroralno, parenteralno)
dojenče	dob; apsorpcija lijeka; izlučivanje (bubrezi, jetra); volumen mlijeka; sigurnost lijeka za dojenče;
lijek	pK_a ; topljivost u vodi i lipidima; veličina molekule; oralna bioraspoloživost; toksičnost; utjecaj na stvaranje mlijeka; lijekovi s kratkim i dugim djelovanjem

U većoj količini u majčinom mlijeku će se naći: lijekovi male molekulske mase (<500), velike topljivosti u lipidima, lijekovi koji se propisuju u iznimno velikim dozama te lijekovi koji se daju kroničnim bolesnicima (3, 9). Lijekovi koji su slabe baze u plazmi pri pH 7,4 manje su ionizirani dok se u mlijeku pri pH 6,8 ioniziraju i tu zadržavaju. Stoga su za primjenu pogodniji lijekovi s nižim pK_a vrijednostima (11). U većoj količini u majčinom mlijeku mogu se naći lijekovi koji se slabo vežu za proteine plazme majke te lijekovi s dugim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) (3, 9, 10, 12).

Lijek koji koristi majka treba proći kroz nekoliko faza prije nego će djelovati na dojenče (slika 1.). Koncentracija lijeka u mlijeku ovisi i o vremenu primjene lijeka te će stoga vrijeme dojenja djeteta biti bitno za količinu lijeka koju dojenče može primiti putem mlijeka (9).

Topljivost spoja u vodi i lipidima je odlučujući čimbenik za prijenos lijeka tijekom dojenja. Alveolarni i epitelni sloj u dojkama predstavlja lipidnu barijeru koja je najpropusnija u prvih nekoliko dana dojenja tijekom stvaranja kolostruma (12). Tada su alveolarne stanice u dojkama male, a međustanični prostor velik, pa tvari s majčine strane poput limfocita, imunoglobulina, ali i lijekovi, lakše prolaze u mlijeko kroz lipidne barijere (10).



Slika 1. Izloženost dojenčeta lijeku preko majčinog mlijeka (konc. – koncentracija, GI – gastrointestinalni trakt)

Prolaz lijeka u mlijeko iz plazme majke temelji se na načelima pasivne difuzije kroz lipidne membrane i stoga će uvijek slijediti gradijent od visoke do niske koncentracije slobodnog (nevezanog) lijeka. Lijekovi koji difuzijom prelaze u majčino mlijeko imaju visoku koncentraciju u plazmi majke. Pojedini lijekovi u majčino mlijeko prolaze aktivnim transportom kroz lipidne membrane (9).

Česta je zabluda da se lijek zadržava u mlijeku te ga je potrebno ukloniti izdajanjem. U tkivu dojke se stvari ne pohranjuju, već je ono odjeljak koji je u dinamičkoj ravnoteži s majčinom plazmom. S vremenom se lijek iz majčine plazme eliminira i njegova koncentracija opada tako da će lijek iz majčinog mlijeka ponovno difundirati u plazmu. Izdajanje je potrebno samo u iznimnim slučajevima, primjerice kada je majka koristila lijek kontraindiciran za dojenče, a kada je potrebno zadržati laktaciju i spriječiti pretjerano nakupljanje mlijeka u dojkama (9).

Nije sigurno da će se svaki lijek koji se nalazi u mlijeku moći pronaći i u krvi djeteta. Također, da bi se našao u krvotoku dojenčeta, lijek se najprije treba apsorbirati iz djetetovog probavnog trakta. Neki se lijekovi ponovno apsorbiraju već u alveolarnim stanicama dojke, a neki se vežu za proteine mlijeka i nerazgrađeni prolaze kroz dječji GI trakt, dok se proteinski lijekovi poput inzulina razgrađuju u GI traktu ili pak inaktiviraju (3). Također lijekovi velike molekulske mase imaju ograničenu apsorpciju. Nadalje, u djece starije od 2–3 mjeseca, nekoliko lijekova će se metabolizirati u jetri prije nego što uđu u sistemsku cirkulaciju (metabolizam prvog prolaska). U

novorođenčadi kao i u nedonoščadi to će se dogoditi u manjoj mjeri zbog nerazvijenih funkcija jetre i ograničenog metabolizma. I konačno, lijek treba doći do mjesta djelovanja u stanici u dovoljnoj količini da bi postigao farmakološki učinak (9).

Farmakokinetičke karakteristike lijeka

Poznavanje farmakokinetičkih parametara lijeka je važno jer oni ovise o dobi djeteta. Promjene u ovim parametrima su veće u ranijoj nego u kasnijoj dobi (12, 13). Tako će djeca u dobi od 6–18 mjeseci imati manji rizik od mogućih štetnih učinaka lijeka, djeca mlađa od 6 mjeseci imat će umjereni rizik, dok će prijevremeno rođena djeca, novorođenčad i klinički nestabilna djeca, kao i djeca s lošom funkcijom bubrega imati visoki rizik od štetnih učinaka lijeka. Važan je i volumen podojenog mlijeka. Djeca koja su češće dojena kao i ona koja podoje veću količinu mlijeka mogu biti podložnija djelovanju lijeka kojeg uzima majka (10).

Visoka koncentracija lijeka u krvi majke znači i visoku koncentracija lijeka u mlijeku. Stoga je važno poznavati vrijeme postizanja vršne koncentracije lijeka u krvi majke i prema tome prilagoditi vrijeme uzimanja lijeka s vremenom dojenja (10). Kod lijekova s kratkim $t_{1/2}$, kao što je npr. zolpidem, rizik od pojave nuspojava može se smanjiti uzimanjem lijeka odmah nakon dojenja ili neposredno prije djetetovog duljeg razdoblja mirovanja, npr. spavanja. Nakon vremenskog razdoblja jednakom pet $t_{1/2}$, koncentracija lijeka je toliko mala i može se smatrati da je lijek uklonjen iz krvi majke, a time i iz mlijeka. Primjerice, žena može doći 5–8 sati nakon primjene sumatriptana čije je $t_{1/2}$ 1–1,5 sat (9). Dojenčad će biti više izložena utjecaju lijekova s dugim $t_{1/2}$ i lijekovima koji se biotransformiraju u aktivne metabolite (10).

Volumen raspodjele lijeka (V_d) povezuje količinu lijeka u tijelu s koncentracijom lijeka u plazmi. Lijekovi s velikim V_d ne prolaze u mlijeko za razliku od lijekova s malim V_d koji prolaze u mlijeko iz plazme u većoj količini (9, 12).

Lijekovi sa slabom oralnom bioraspoloživošću i slabom apsorpcijom iz GI trakta dojenčeta pogodni su za uzimanje tijekom dojenja. Primjerice, sumatriptan čija je bioraspoloživost 15 % pogodniji je za terapiju u odnosu na rizatriptan čija je bioraspoloživost iznad 45 % (10).

Novorođenčad i nedonoščad iz organizma izlučuju lijekove znatno sporije od starije djece i odraslih osoba zbog nepotpune razvijenosti funkcija jetara i bubrega. Lijekovi koji se metaboliziraju CYP enzimima i reakcijama glukuronidacije imat će dulji $t_{1/2}$ i veći rizik za moguće štetne učinke (9). Razlike u metabolizmu u dojenčadi u odnosu na odrasle uočena je kod npr. sulfadiazina koji se u dojenčadi natječe s metabolizmom bilirubina.

Paracetamol se može primijeniti za liječenje dojenčadi uzimanjem preko majčinog mlijeka. Taj se lijek biotransformira reakcijama sulfatacije u dojenčadi, a ne reakcijama glukuronidacije. Lijekovi koji se izlučuju putem bubrega poput teofilina i nekih antibiotika te kofeina, mogu se nakupljati u organizmu djeteta u prvim tjednima života i ako se daju novorođenčetu, doziraju se u većim vremenskim intervalima (12).

U rijetkim slučajevima, genetski faktori mogu utjecati na rizik od štetnih učinaka. Kodein je klinički relevantan primjer. Primjena kodeina majci nakon carskog reza ili bolnih vaginalnih grčeva nakon poroda, uzrokovala je smrtonosno trovanja morfinom 13 dana starog dojenčeta. Majka, koja je bila jako brzi metabolizator (genski polimorfizam na enzimu CYP 2D6) koristila je kodein tijekom 2 tjedna. Koncentracija morfina u krvi djeteta bila je 35 puta veća od očekivane. Majčin genotip rezultirao je bržom biotransformacijom kodeina u morfin zbog čega se morfin u visokim koncentracijama našao i u majčinom mlijeku (14). Stoga je potrebno poznavati genetičke polimorfizme u metabolizmu lijekova koji mogu u značajnoj mjeri utjecati na reakciju organizma na primijenjeni lijek i kod majke i kod dojenčeta (15).

Omjer koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi (M/P)

M/P je omjer koncentracije lijeka u mlijeku i koncentracije lijeka u plazmi u isto vrijeme. Točnija vrijednost dobiva se mjerenjem koncentracija tijekom vremena od nekoliko sati. Također se razlikuje koncentracija lijeka u kolostrumu i mlijeku zbog njihovog drugačijeg sastava. Vrijednost M/P uzima se kao približna vrijednost, ona nije konstantna i predstavlja trenutno stanje, te služi za grubu usporedbu između lijekova, ali se na temelju nje ne mogu uspoređivati štetni učinci lijekova (12). Točnost ove vrijednosti je veća ako se temelji na površini ispod krivulje (AUC, engl. *area under the curve*) ovisnosti koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi majke (M/PAUC) o vremenu (16). Ljestvica koja opisuje brojni omjer ima „1« kao prikaz da je lijek jednako distribuiran i u mlijeku i u plazmi. Vrijednost veća od 1 daje prednost distribuciji lijeka u mlijeku dok vrijednost manja od 1 distribuciji lijeka u plazmi (tablica 3.). Budući da je omjer M/P samo približna vrijednost, i bez obzira na njegovu vrijednost, uvijek postoji rizik od nakupljanja lijeka u mlijeku (12).

Tablica 3. Predviđeni M/P omjer prema određenim karakteristikama lijeka

LJJEK	M/P
velika liposolubilnost	-1
jako vezanje na proteine plazme majke	<1
mali vodotopljivi lijekovi ($M_w < 200$)	-1
slabe kiseline	=1
slabe baze	=1
podložan aktivnom transportu	-1

Količina lijeka u mlijeku i relativna doza za dojenče

Pri liječenju dojenčeta, bilo da se lijek primjenjuje peroralno ili parenteralno, ili se lijek unosi putem majčinog mlijeka, potrebno je izračunati količinu lijeka. Postoji više načina, a jedan od njih je određivanje apsolutne doze za dojenče koja se može izračunati poznavajući koncentraciju lijeka u mlijeku i volumen podojenog mlijeka.

Koncentracija lijeka u majčinom mlijeku određuje se kliničkim pokusima i za mnoge lijekove je nepoznata dok je količina mlijeka koja se stvara dnevno, 4 dana nakon poroda između 0,5 i 0,9 L. Točniji izračun uzima u obzir prosjek unosa mlijeka po kilogramu djeteta tijekom dana, a iznosi približno 0,15 L/kg/dan.

Na primjer, ako je koncentracija lijeka u mlijeku 50 µg/L, apsolutna doza će iznositi:

$$\text{apsolutna doza} = 50 \mu\text{g/L} \times 0,15 \text{ L/kg/dan} = 7,5 \mu\text{g/kg/dan} \quad (9, 12).$$

Pri terapiji lijekom koji se uzima samo jedanput tijekom dana ili kod lijeka s malim $t_{1/2}$ potrebno je poznavati količinu lijeka koju je dojenče uzelo tijekom jednog hranjenja, odnosno podoja. Ako se dijete hrani pet puta dnevno tada u jednom podoju unese mlijeka približno 0,03 L/kg ($0,15 \text{ L/kg}/5 = 0,03 \text{ L/kg}$). Unesena količina lijeka u jednom podoju, ako je koncentracija lijeka u mlijeku 50 µg/L, računa se prema sljedećem izrazu:

$$(50 \mu\text{g/L} \times 0,15 \text{ L/kg/dan})/5 = 1,5 \mu\text{g/kg} \text{ u jednom podoju} \quad (12).$$

Danas su razvijene analitičke tehnike za određivanje spojeva i u količinama izraženim u nanogramima po litri mlijeka (15).

Relativna doza za dojenče ili postotak (%) od majčine doze je omjer količine lijeka koje dojenče primi putem mlijeka po kilogramu tjelesne mase dojenčeta (apsolutna doza za dojenče) i količine lijeka koju je uzela majka po kilogramu tjelesne mase majke. Relativna doza računa se po danu i izražava se u postotku (10, 12).

Na primjer, u slučaju da majka uzima 150 mg ($1,5 \times 10^5 \mu\text{g}$) lijeka dnevno, a teži 60 kg, i koncentracija lijeka određena u mlijeku iznosi 50 µg/L, apsolutna doza prema gornjoj jednadžbi iznosi 7,5 µg/kg/dan, tada je relativna doza:

$$\text{relativna doza} = \frac{7,5 \frac{\text{g}}{\text{kg}}}{\text{dan}} \times 100 = 0,3\% \\ \frac{1,5 \times 10^5 \frac{\text{g}}{60 \text{ kg}}}{\text{dan}}$$

Preporuka je da se lijek smatra sigurnim za dojenče ako je relativna doza oko 1 %. Ako je vrijednost manja od 10 % potrebno je uzeti u obzir i klirens lijekova kod dojenčeta koji se mijenja s dobi djeteta (10, 16). Lijekovi kao što su litij i amiodaron imaju relativnu dozu veću od 80 odnosno 50 %, što označava veliku toksičnost za dojenu djecu i potrebno ih je izbjegavati. Slično je i s citotoksičnim lijekovima, ergotaminom, solima zlata, imunosupresivima i izotretinoinom koji su također kontraindicirani kod dojenja (16).

Usporedbom M/P omjera i relativne doze utvrđeno je da relativna doza daje bolji uvid u moguće nuspojave, jer uzima u obzir Vd lijeka. Usporedba ovih dviju vrijednosti za neke lijekove i sredstva ovisnosti dana je u tablici 4. (12, 16, 17).

Tablica 4. Usporedba M/P_{AUC} vrijednosti i relativne doze za pojedine lijekove i sredstava ovisnosti (12, 16, 17)

LIJEK	M/P_{AUC}	RELATIVNA DOZA	KOMENTAR
PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA PROBAVI SUSTAV			
<i>Antacida</i>			
Famotidin	1,5	1,6	Vjerojatno siguran.
Ranitidin	2,8	5,0–7,8	Vjerojatno siguran pri sporadičnoj primjeni ili jednokratnoj primjeni tijekom noći. Može se akumulirati u mlijeku zbog aktivnog transporta.
<i>Antiemetici</i>			
Metoklopramid	n.p.	4,7–11,3	Vjerojatno siguran pri sporadičnoj primjeni ili primjeni u niskim dozama. Može povećati izlučivanje mlijeka.
<i>Intestinalni protuupalni lijek</i>			
Sulfasalazin	n.p.	1,2–7,0	Izbjegavati u dojenčadi s hiperbilirubinemijom ili nedostatkom G-6-PDH enzima.
PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA KRV I KRVOTVORNE ORGANE			
<i>Antitrombotici</i>			
Varfarin	0	< 4,4	Vjerojatno siguran. Nisu zabilježene promjene protrombinskog vremena u dojenčeta ali ga je potrebno pratiti.
PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV			
Amiodaron	n.p.	37	Izbjegavati tijekom dojenja.
Atenolol	2,3–4,5	5,7–19,2	Izbjegavati i radije rabiti antihipertenzive s manjom mogućnosti nuspojava.
Digoksin	0,6–0,9	2,3–5,6	Smatra se sigurnim.
Diltiazem	0,98	0,9	Vjerojatno siguran (pretpostavka).
Enalapril	0,02	< 0,1	Smatra se sigurnim.
Metoprolol	2,8–3,6	1,7–3,3	Vjerojatno siguran.
Propranolol	0,32–0,76	0,2–0,9	Vjerojatno siguran.
Kvinapril	0,12	1,6	Smatra se sigurnim.
Verapamil	0,6	0,14–0,84	Smatra se sigurnim.
KORTIKOSTEROIDI			
Prednizon	n.p.	0,26	Kratkotrajna terapija niskim dozama (≤ 20 mg dnevno) vjerojatno je sigurna. Napomena: nema dovoljno podataka o drugim sistemskim kortikosteroidima (npr. betametazon, deksametazon).

Tablica 4. – nastavak

LIJEK	M/P _{AUC}	RELATIVNA DOZA	KOMENTAR
SPOLNI HORMONI I OSTALI PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA SPOLNI SUSTAV			
<i>Hormonski kontraceptivi</i>			
Etinilestradiol	n.p.	0,3	Može potisnuti laktaciju.
Levonorgestrel	n.p.	1,1	Smatra se sigurnim.
<i>Progestageni</i>			
Medroksi-progesteron	n.p.-0,72	3,4-5,0	Smatra se sigurnim.
Noretisteron	n.p.-0,26	0,02-1,9	Smatra se sigurnim.
PRIPRAVCI ZA LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA			
<i>Aminoglikozidi</i>			
Gentamicin	0,17	2,2	Smatra se kompatibilan s dojenjem zbog niske oralne bioraspoloživosti i male prisutnosti u mlijeku.
<i>Cefalosporini</i>			
Cefaleksin	0,09	0,5-1,2	Smatraju se sigurnim. U mlijeku su prisutni u maloj količini.
Ceftriakson	0,04	0,7-4,7	Treća generacija cefalosporina ima veći potencijal da promijeni floru GI trakta.
<i>Fluorokinoloni</i>			
Ciprofloksacin			Kontraindicirani zbog rizika od artropatije.
<i>Makrolidi</i>			
Klaritromicin	0,25	1,8	Smatraju se sigurnim. Mogu mijenjati floru GI.
Eritromicin	0,41	2,1	
<i>Tetraciklini</i>			
			Izbjegavati gdje je moguće s obzirom na potencijalni rizik od obojenja zubi i poremećaja u razvoju kostiju.
<i>Ostali</i>			
Aciklovir	n.p.	1,1-1,2	Smatra se sigurnim.
Flukonazol	0,75	11	Posjeduje potencijal za akumulaciju u dojenčeta, a posebno u nedonoščadi.
Metronidazol	0,9-1,1	0,1-36,0	Kontroverzna primjena visokih doza i tada je potrebno razmisliti o uklanjanju majčinog mlijeka iz prehrane dojenčeta.
Nitrofurantoin	n.p.	0,6-6,0	Izbjegavati u dojenčadi s hiperbilirubinemijom ili nedostatkom G-6-PDH enzima.
Sulfametoksazol i trimetoprim	0,1 1,26	2-2,5 3,8-5,5	Izbjegavati sulfametoksazol u dojenčadi s hiperbilirubinijom ili nedostatkom G-6-PDH enzima.

Tablica 4. – nastavak

LIJEK	M/P _{AUC}	RELATIVNA DOZA	KOMENTAR
ANALGETICI I ANTIPIRETIČICI			
Acetilsalicilna kiselina	0,06	3,2	Izbjegavati zbog moguće povezanosti s Reye-vim sindromom.
Ibuprofen	0	< 0,6	Smatra se sigurnim, nije otkriven u mlijeku.
Indometacin	0,37	< 1,0	Smatra se sigurnim. Zabilježen je jedan slučaj konvulzija s upitnim uzrokom.
Metadon	0,47	2,2	Smatra se siguran u metadonskoj terapiji. Čak 60 % dojenčadi rođenih u majki na terapiji razvilo je sindrom ustezanja.
Morfin	2,46	0,4	Smatra se sigurnim.
Naproxen	n.p.	1,1	Vjerojatno siguran.
Piroksikam	n.p.	5–10	Upotrijebiti NSAID s kraćim $t_{1/2}$ ako je moguće.
Paracetamol	0,8	2,9–7,9	Smatra se sigurnim.
Sumatriptan	4,1–5,7	0,3–6,7	Izloženost ograničena niskom oralnom bioraspodjelivošću. Dojenjem tek 8 h nakon primjene vjerojatno će se izbjeći izloženost dojenčeta lijeku.
PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA IVČANI SUSTAV			
<i>Antiepileptici</i>			
Karbamazepin	0,36–0,39	2,8–7,3	Smatra se sigurnim. Potrebno je pratiti dojenče (je li pospano i doji li manje količine mlijeka).
Lamotrigin	n.p.	10–22	Moguć klinički učinak u dojenčadi. Najbolje izbjegavati.
Fenobarbiton	n.p.	23–156	Izbjegavati zbog velike izloženosti dojenčadi.
Fenitoin	0,13–0,18	3,0–7,2	Smatra se sigurnim. Potrebno je pratiti dojenče (je li pospano i doji li manje količine mlijeka). Postoji izvještaj o methemoglobinemiji, smanjenom dojenju i sedaciji dojenčeta.
Natrijev valproat	0,05	1,8	Smatra se sigurnim u malim dozama. Visoke doze mogu povećati rizik od hepatitisa.
Klonazepam	n.p.	1,5–3,0	Kratkoročno korištenje niskih doza je vjerojatno sigurno.

Tablica 4. – nastavak

LIJEK	M/P _{AUC}	RELATIVNA DOZA	KOMENTAR
<i>Antipsihotik</i> Haloperidol	n.p.	0,15–2,0	Vjerojatno siguran. Može povećati izlučivanje mlijeka. Potrebno je pratiti dojenče (da li je pospano i da li doji manje količine mlijeka).
<i>Anksiolitici</i> Diazepam	0,16	2,0–2,3	Kompatibilan s dojenjem u niskim jednokratnim dozama. Postoji potencijal za nakupljanjem tijekom dugotrajne uporabe. Postoje izvještaji o pospanosti u dojene djece.
Lorazepam	n.p.	2,2	Kratkoročno korištenje niskih doza je vjerojatno sigurno.
Midazolam	0,16	0,7	Kratkoročno korištenje niskih doza je vjerojatno sigurno.
Nitrazepam	n.p.	n.p.	Kratkoročno korištenje niskih doza je vjerojatno sigurno. Postoji potencijal za nakupljanjem tijekom dugotrajne uporabe.
<i>Antidepresivi</i> Amitriptilin	0,83	0,6–0,9	Vjerojatno siguran. U dojene djece otkrivena zanemariva količina lijeka ili uopće nije prisutan.
Moklobemid	0,72	1,6	Vjerojatno siguran.
PRIPRAVCI KOJI DJELUJU NA RESPIRATORNI SUSTAV			
<i>Dekongestiv</i> Pseudoefedrin	2,5	4,0	Sporadična uporaba ili niske doze vjerojatno su sigurne.
<i>Antitusik</i> Kodein	2,16	6,8	Smatra se sigurnim.
<i>Antihistaminik</i> Loratadin	1,2	0,7	Vjerojatno siguran. Ne postoje izvješća o mogućim nuspojavama.
SREDSTVA OVISNOSTI			
Marihuana (THC)	n.p.	n.p.	Izbjegavati. Dugoročni učinci su nepoznati.
Kofein	0,5–0,8	0,6–21,0	Unos u malim količinama vjerojatno siguran. Postoje izvještaji o nemiru i razdražljivosti kod dojenčeta. Produljen $t_{1/2}$ (80–100 h) u novorođenčadi.

Tablica 4. – nastavak

LIJEK	M/P _{AUC}	RELATIVNA DOZA	KOMENTAR
Alkohol (etanol)	0,9	3–4	Povremeno korištenje u malim količinama vjerojatno sigurno. Kronični unos može biti povezan s poremećajem u psihomotornom razvoju. Dobro bi bilo odgoditi dojenje 1–2 h nakon unosa standardnih količina.
Nikotin	2,92	n.p.	Pušenje treba izbjegavati zbog opasnosti za zdravlje povezanih s pušenjem. Upotreba nikotinskih flastera može se smatrati kompatibilna s dojenjem.

n.p. – nedovoljno podataka

G-6-PDH – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

Sigurnost lijekova tijekom dojenja

Nekoliko čimbenika može povećati rizik od štetnih učinaka lijeka u dojenčeta: to su visoka koncentracija lijeka u majčinom mlijeku, visoka toksičnost lijeka, dugotrajna terapija lijekovima, zdravstveno stanje i dob djeteta (9). Broj lijekova povezan s negativnim učincima na dojenče je mali, međutim ipak postoje određeni lijekovi za koje je poznato da su štetni za dojenče tijekom dojenja (9, 10, 15). U takve lijekove ili skupine lijekova te ksenobiotike spadaju: opioidi, kokain, alkohol, duhan, psihotropni lijekovi, beta-blokatori, anestetici, radioizotopi i citotoksični lijekovi. Lijekovi: estrogen, bromokriptin, kabergolin, ergotamin, ergometrin, lizurid, levodopa, pseudoefedrin, alkohol, nikotin, bupropion, diuretici i testosteron kontraindicirani su tijekom dojenja jer mogu utjecati na proces laktacije (9, 10).

Postoji mogućnost da dojilja uopće ne koristi lijek koji joj je propisan ili odstaje od dojenja zbog bojazni od štetnih učinaka lijeka na dojenče. Prema rezultatima studije u kojoj je dojiljama propisan antibiotik koji se može upotrebljavati tijekom dojenja (ukupno 203 dojilja), 15 % žena uopće nije koristilo lijek, a 7 % je prestalo dojeti (12). Prema drugoj studiji kojom su praćeni štetni učinci lijeka kod dojenčadi u dojilja koje su uzimale lijekove (ukupno 838 dojilja) primijećeni su samo lakši neželjeni učinci u 11,2 % dojenčadi, poput proljeva pri primjeni antibiotika, pospanosti pri primjeni analgetika, sedativa, antiepileptika, antidepresiva i narkotika, te razdražljivosti pri primjeni antihistaminika, dok oni težeg oblika nisu opaženi (9, 15).

Pregledom literature koja opisuje štetne učinke lijekova opaženih kod 100 dojenčadi, u 47 slučajeva je vjerojatno uzrok bio lijek. U 3 % slučajeva smrti dojenčadi pronađeno je da su njihove majke koristile psihotropne lijekove i sredstva ovisnosti

(12). U 8 od 10 klinički važnih slučajeva štetnih učinaka lijekova u dojene djece opisanih u studiji iz 2003., dojenče je bilo mlađe od dva mjeseca, a vodeći uzrok su bili lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav (9). Prema literaturnim podacima, 63 % reakcija na lijek zabilježeno je u novorođenčadi, 78 % u dojenčadi mlađoj od 2 mjeseca, a samo 4 % u dojenčadi starijoj od 6 mjeseci (10).

Iako navedeni podaci govore u prilog sigurnosti primjene lijekova tijekom dojenja, zbog nedostatka istraživanja i nepostojanja podataka za velik broj lijekova, potrebno je posvetiti najveću pozornost svakom izvješću o štetnom djelovanju lijeka na dijete tijekom dojenja.

SAŽETAK

Većina lijekova koji se propisuju u terapijske svrhe majkama koje doje uvjetno je sigurna. Izloženost dojilje lijeku ili nekom drugom ksenobiotiku uglavnom će rezultirati prijenosom te tvari u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Poznavanje svojstava lijeka (pK_a , topljivost u vodi i lipidima, veličina molekule, oralna bioraspoloživost, toksičnost, utjecaj na stvaranje mlijeka, $t_{1/2}$) olakšava zdravstvenim djelatnicima odabir najsigurnijeg lijeka, pružanje korisnih informacija pacijentici te praćenje mogućeg učinka lijeka na dojenče. Rizik od štetnih učinaka lijeka najviši je u djece mlađe od 2–3 mjeseca te u dojilja koje koriste psihoaktivne lijekove. Prema FDA klasifikaciji lijekovi koji se primjenjuju u dojenju svrstavaju se u kategorije od L1 do L5. Lijekovi u kategoriji L5, poput radioaktivnih izotopa, ACE inhibitora, estrogena i bromokriptina strogo su kontraindicirani u dojenju.

Medicines in lactation

by M. Barbarić, V. Zubović

Abstract

Most drugs used in treatment of breastfeeding mothers are tentatively safe. The exposure of breastfeeding mothers to drug or other xenobiotics will generally result in the transfer of these substances in human milk in low concentrations. The knowledge about medicines and their characteristics (pK_a , solubility in water and lipids, the size of the molecule, oral bioavailability, toxicity, effects on milk production, $t_{1/2}$) helps healthcare professionals in appropriate drug prescribing, in providing an useful information and patient tracking for possible drug effect in infant. The risk of adverse drug reactions is highest in children below 2–3 months, and in breastfeeding mothers who are on psychoactive drugs. According to the FDA classification, drugs used in breastfeeding are classified into five categories of L1 till L5. Drugs in the category L5, like radioactive isotopes, ACE inhibitors, estrogens, bromocriptine are strictly contraindicated in breastfeeding.

Autorice se najljepše zahvaljuju prof. dr. sc. Mileni Jadrijević-Mladar Takač na korekcijama i korisnim savjetima.

Literatura – References

1. <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>, datum pristupa: 13.05.2013.
2. <http://www.komora-primalja.hr/datoteke/Medunarodni%20pravilnik%20o%20marketingu%20nadomjestaka%20za%20majcino%20mlijeko.pdf>, datum pristupa: 13.05.2013.
3. Grgurić J. Lijekovi u dojenju. *Pediatr Croat.* 2001; 45(1): 119–122.
4. Briggs GG, Freeman KR, Yaffe JS. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins, 2011.
5. Heird WC. Progress in promoting breast-feeding, combating malnutrition, and composition and use of infant formula 1981–2006. *J Nutr.* 2007; 137: 499–502.
6. Djelmiš J. i sur. *Lijekovi u trudnoći*. Zagreb: Nakladnik: prof. dr. sc. Josip Djelmiš, 2003.
7. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use During Pregnancy and Breast-Feeding: A classification system for drug information. *Acta Obstet et Gyn Scan.* 1984; 63(126): 1–55.
8. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>, datum pristupa: 13.05.2013.
9. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 9. 2012; 132: 1089 – 1093.
10. Chaves RG, Lamounier JA. Breastfeeding and maternal medications. *Jornal de Pediatría.* 2004; 80(5): 189–198.
11. <http://drjaygordon.com/breastfeeding/lactationrisk.html>, datum pristupa: 13.05.2013.
12. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation, Treatment Options and Risk Assessment*. 2. ed. San Diego: Elsevier, 2007.
13. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/55732/en/, datum pristupa: 22.05.2013.
14. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006; 368(9536): 704.
15. Berlin CM, van den Anker JN. Safety during breastfeeding: Drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonat M.* 2013; 18: 13–18.
16. <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm>, datum pristupa: 13.05.2013.
17. Bencarić L. *Registar lijekova u Hrvatskoj*, 1. ed. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2013.

Primljeno 28. svibnja 2013.