

Zdravila med dojenjem

Drugs in lactation

Nataša Nagelj Kovačič, Aleš Mrhar

Povzetek: Dojenje je najbolj naraven način hranjenja otroka v prvih mesecih življenja in ima mnogo prednosti tako za dojenčka kot za mater. Veliko mater mora po porodu uporabljati zdravila. Večina učinkovin prehaja v materino mleko, kar lahko predstavlja tveganje za dojenčka. Tveganje za dojenčka je odvisno od odmerka zaužitega zdravila preko mleka, stopnje razvitosti organov, odgovornih za farmakokinetične procese pri dojenčku in učinka zdravila na dojenčka ter laktacijo. Če je le mogoče, izberemo učinkovino, ki je na dojenčkih dobro proučena in se pri doječih materah že dolgo uporablja.

Ključne besede: zdravila med dojenjem, dojenček, sladkorna bolezen, hipertenzija, epilepsija, depresija, akutna infekcija

Abstract: Lactation is natural way of feeding and has many benefits for mother and her suckling infant. Many mothers are required to use drugs during breastfeeding. Almost all drugs transfer into breast milk and this may carry a risk for breastfed infant. Factors such as the dose received via breast milk, and the pharmacokinetics and the effect of the drug in the infant need to be taken into consideration. When possible well known and commonly used drugs should be used during lactation.

Key words: drugs in lactation, suckling infant, diabetes, hypertension, epilepsy, depression, acute infection

1 Uvod

Dojenje je nesporno najboljša odločitev matere in ima mnogo prednosti tako za dojenčka kot za mater. Za dojenčka predstavlja najprimernejšo prehrano v prvih mesecih življenja, pa tudi zaščito pred bakterijskimi, virusnimi in parazitskimi črevesnimi infekcijami ter zmanjšuje pogostost razvoja alergijskih bolezni, sistemskih infekcij in kroničnih otroških bolezni (1, 2). Kljub vsemu pa obstaja tudi nekaj kontraindikacij za dojenje. To so hude materine bolezni, tudi okužba s HIV, zasvojenost z drogami in galaktozemija pri dojenčku (1).

Dojenja med zdravljenjem matere ni nujno prekinjati, še manj se sme ukinjati zdravljenje matere (2). Čeprav večina učinkovin prehaja v materino mleko, je količina učinkovine, ki jo dojenček zaužije majhna in navadno ne predstavlja tveganja zanj. Kljub temu pa obstaja nekaj učinkovin, ki so med dojenjem absolutno kontraindicirane. Te učinkovine so amiodaron, citostatiki, kloramfenikol, ergot alkaloidi, jodidi, litij, radiofarmaceutiki, retinoidi in kronična uporaba tetraciklinov (1).

Ameriška akademija za pediatrijo (American Academy of Pediatrics – AAP) že od leta 1983 vsakih nekaj let obnovi seznam farmakoloških in kemičnih snovi, ki prehajajo v materino mleko in opredelijo njihov vpliv na dojenčka ali laktacijo. Ti sezname dandanes predstavljajo osnovo pri predpisovanju zdravil doječim materam (3).

Glavna skrb matere med uporabo zdravil ob dojenju je namenjena izpostavljenosti dojenčka zdravilom in njihovim kratkotrajnim ter dolgotrajnim vplivom na zdravje in razvoj dojenčka. Poleg direktnih neželenih učinkov se pri odločitvi o primernosti učinkovine za uporabo pri doječih materah upošteva tudi njihov morebitni vpliv na zmanjšano tvorbo mleka (2). Zaradi raznolikosti medicinskih stanj doječih mater, ki potrebujejo zdravljenje in spremenljivosti izločanja učinkovin v

materino mleko glede na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovin je potrebno ovrednotiti varnost dojenja za dojenčka na osnovi tehtanja med koristjo in tveganjem na individualnem primeru (1).

V uvodnem delu prispevka bomo na kratko predstavili dejavnike, ki vplivajo na izpostavljenost dojenčka materinim zdravilom in farmakokinetiko pri novorojenčku. V drugem delu prispevka pa se bomo osredotočili na varnost dojenja ob zdravljenju nekaterih kroničnih bolezni matere (sladkorna bolezen, hipertenzija, epilepsija, depresija) in zdravljenju akutnih infekcij.

2 Izpostavljenost dojenčka učinkovinam iz materinega mleka

Transportni mehanizmi izločanja učinkovin v materino mleko

Učinkovine se v glavnem izločajo v materino mleko s pasivno difuzijo. Celokupni obseg in hitrost izločanja učinkovin v materino mleko sta odvisna od stopnje laktacije (zgodnja ali zrela tvorba mleka), fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine (pKa, topnost v lipidih, molekulska masa), karakteristik bolnika (koncentracija učinkovine v materinem mleku, vezava na proteine) in sestave mleka (vodeno, bogato na lipidih, bogato na proteinih, pH mleka). V času produkcije kolostruma so alveolne celice razmaknjene in med njimi lahko prosto difundirajo proteini. Gre za t.i. paracelularno difuzijo, ko koncentracija učinkovine v materini plazmi določa hitrost difuzije. Ko se razmiki med alveolnimi celicami zaprejo, poteka difuzija učinkovin v mleko transcelularno (1).

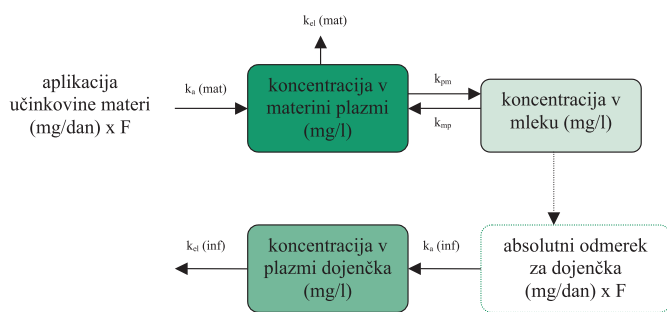
V mleko se izloča prosta (nevezana) in neionizirana učinkovina. Koncentracija učinkovine v materinem mleku je odvisna od materine

plazemske koncentracije. Materina plazemska koncentracija je nižja pri učinkovinah z velikim volumnom distribucije in je spremenljiva pri učinkovinah s kratko biološko razpolovno dobo. Retrogradna difuzija učinkovine (difuzija učinkovine iz mleka nazaj v kri) je mogoča tudi, če si mati ne izčrpa mleka. Učinkovine, ki imajo veliko afiniteto za vezavo na proteine, imajo veliko molekulska maso ali so vodotopne, navadno ne prehajajo v mleko v klinično pomembnih količinah (4).

Ravnotežno porazdeljevanje učinkovine med materino plazmo in mlekom vrednotimo z razmerjem M/P, t.j. razmerje med koncentracijo učinkovine v mleku in materini plazmi. Čeprav je transport mnogih učinkovin v materino mleko pojasnjen s pasivno difuzijo, je za nekatere učinkovine potreben aktiven transport (1).

Dejavniki, ki vplivajo na izpostavljenost dojenčka učinkovinom iz materinega mleka

Slika 1 prikazuje porazdeljevanje učinkovine pri materi in dojenčku. Razmerje hitrostnih konstant porazdeljevanja učinkovine iz materine plazme v mleko in obratno (k_{pm}/k_{mp}) je definirano kot razmerje M/P (1).



Slika 1: Shema prenosa učinkovine z matere na dojenčka preko mleka (1)

Figure 1: Scheme for drug transfer from mother to infant via milk (1)

Izpostavljenost otroka učinkovini iz materinega mleka je odvisna od koncentracije učinkovine v materinem mleku in količine zaužitega mleka. Farmakološka aktivnost učinkovine pri dojenčku pa je odvisna tudi od stopnje razvitosti organov, ki so relevantni za farmakokinetične procese (4).

Koncentracija učinkovine v materini plazmi in mleku je odvisna od dnevnega materinega odmerka in materine hitrostne konstante eliminacije ($k_{el}(mat)$). Absolutni dnevni odmerek za dojenčka je določen s koncentracijo učinkovine v mleku. Veliko učinkovin zapade predsystemskega metabolizmu, ki zmanjšuje količino učinkovine, ki doseže sistemski krvni obtok. Pogosto predpostavljamo, da ima učinkovina z nizko biološko uporabnostjo pri odraslem, tudi nizko biološko uporabnost pri dojenčku. Po absorpciji učinkovine pri dojenčku se koncentracija učinkovine v plazmi dojenčka znižuje z dojenčkovo hitrostno konstanto eliminacije ($k_{el}(inf)$). Hitrost eliminacijskih procesov pri dojenčku je odvisna od gestacijske starosti, ki vpliva na aktivnost jetrnih metabolnih encimov in ledvičnih ekskrecijskih mehanizmov (1).

Absolutni dnevni odmerek dojenčka se navadno izračuna po enačbi 1. Izračun upošteva materino plazemsko koncentracijo učinkovine (C_{mat}), M/P razmerje in volumen zaužitega mleka (V_{inf}). Za volumen

zaužitega mleka se upošteva ocena 0,15 L/kg/dan. Odmerek učinkovine, ki ga prejme dojenček preko materinega mleka, se pogosto prikazuje tudi kot relativni dnevni odmerek dojenčka. Relativni dnevni odmerek dojenčka (enačba 2) je najbolj primeren parameter za vrednotenje varnosti učinkovine med dojenjem. Za učinkovine z relativnim dnevnim odmerkom dojenčka manj kot 10% se predpostavlja varna uporaba med dojenjem, saj je izpostavljenost dojenčka učinkovini preko materinega mleka majhna (1).

Enačba 1: Absolutni dnevni odmerek dojenčka (1)

Equation 1: Absolute infant dose (1)

$$D_{inf}(mg / kg / dan) = C_{mat}(mg / L) \times M / P \times V_{inf}(L / kg / dan)$$

Enačba 2: Relativni dnevni odmerek dojenčka (1)

Equation 2: Relative infant dose (1)

$$\text{relativni odmerek dojenčka (\%)} = \frac{D_{inf}(mg / kg / dan)}{D_{mat}(mg / kg / dan)} \times 100$$

Farmakokinetični procesi pri novorojenčku

Za zdravljenje novorojenčkov je značilna velika raznolikost v farmakodinamskem odzivu, odmerku in farmakokinetičnih procesih. S prilagajanjem odmerka novorojenčku dosežemo optimalno učinkovitost in/ali varnost zdravljenja novorojenčka (5).

Številni dejavniki rasti in razvoja vplivajo na farmakokinetične procese dojenčka (absorpcija, distribucija, eliminacija, metabolizem) in posledično na farmakokinetične profile [maksimalna koncentracija (C_{max}), čas za doseg maksimalne koncentracije (t_{max})] in posledično na parametre, izračunane iz teh profilov [očistek, biološki razpolovni čas, volumen distribucije] (6). Razvojne spremembe pri dojenčkih, ki lahko vplivajo na absorpcijo učinkovine so kislost želodca, hitrost praznjenja želodca in črevesja, absorpcijska površina, zrelost encimskih sistemov v gastrointestinalnem traktu, pomembnih za učinkovine, ki aktivno prehajajo skozi sluznico, permeabilnost gastrointestinalne sluznice ter žolčna funkcija. Na spremenjeno distribucijo učinkovine pri otrocih lahko vplivajo različnost v telesni sestavi, različnost v razmerju med količino vode in maščob v telesu ter različna vezava učinkovine na plazemske in tkivne proteine. Krvno-možganska pregrada še ni popolnoma dozorela in zato endogene snovi lažje prehajajo v centralni živčni sistem. Dozorevanje ledvic, pljuč in drugih poti eliminacije (žolč) so glavni vzrok spremenjene hitrosti eliminacije. Zaradi dozorevanja encimskih sistemov v jetrih, kjer poteka glavnina metabolnih procesov, je tudi hitrost encimsko kataliziranih reakcij pri otrocih drugačna kot pri odraslih. Mehanizmi ledvičnega in jetrnega čiščenja so še nezreli in se hitro spreminjajo (5, 6).

3 Klinični vidiki uporabe zdravil med dojenjem

Splošna priporočila za predpisovanje zdravil doječim materam so usmerjena v zmanjševanje tveganja za dojenčka. Splošni pristopi so ugotoviti, ali se je terapiji mogoče izogniti in kadar je le mogoče uporabiti lokalno zdravljenje. Pri izbiri učinkovine se moramo zavedati,

da učinkovina, ki se lahko varno uporablja v nosečnosti ni vedno primerna za doječe matere. Najprimernejše učinkovine med dojenjem so tiste s kratko biološko razpolovno dobo, visoko afiniteto za vezavo na proteine, nizko biološko uporabnostjo po peroralni aplikaciji in vodotopne učinkovine. Če je le mogoče, izberemo učinkovino, ki je na dojenčkih dobro proučena in se pri doječih materah že dolgo uporablja (3, 4).

Preglednica 1 prikazuje razvrstitev zdravil glede na tveganje za dojenega otroka.

Preglednica 1: Razvrstitev zdravil glede na tveganje za dojenega otroka (7)

Table 1: Drug classification concerning the safety of suckling infant (7)

Skupina	Opredelev
L1	Najvarnejša zdravila, brez dokazanih učinkov na dojenega otroka.
L2	Na splošno varna zdravila, z majhnim tveganjem za dojenega otroka.
L3	Dokaj varna zdravila, ni kontroliranih raziskav, možni so zelo majhni, malo nevarni učinki na dojenem otroku.
L4	Tvegana zdravila z dokazanim neugodnim učinkom na laktacijo ali dojenega otroka, indicirana le s posebno pozornostjo.
L5	Običajno kontraindicirana zdravila, raziskave kažejo značilno in znatno tveganje za dojenega otroka.

V preglednici 2 so predstavljene najprimernejše učinkovine in nekatere alternative za zdravljenje alergijskega rinitisa, astme,

Preglednica 2: Pogosto predpisana zdravila v času dojenja (4)

Table 2: Commonly prescribed medications for maternal ailments in lactation (4)

Stanje	Priporočena terapija	Alternativna terapija	PREVIDNO!
Alergijski rinitis	beklometazon, flutikazon, kromolin	cetirizin, loratadin, sedirajoči antihistaminiki, dekongestivi	
Astma	kromolin, nedokromil	flutikazon, beklometazon	
Sladkorna bolezen	inzulin, tolbutamid, gliburid, glipizid	akarboza	metformin, tiazolidindioni
Kardiovaskularne bolezni	hidroklortiazid, metoprolol tartrat, propranolol, labetalol	nifedipin, verapamil, hidralazin, kaptopril, enalapril	atenolol, nadolol, sotalol, diltiazem
Epilepsija	fenitoin, karbamazepin	etosuksimid, valproat	fenobarbiton, primidon
Depresija	sertralin, paroksetin	nortriptilin, dezipramin	fluoksetin
Bolečina	paracetamol, ibuprofen, morfin		naproksen, meperidin
Kontracepcija	mehanska zaščita	gestageni	estrogeni

sladkorne bolezni, kardiovaskularnih bolezni, epilepsijo, depresijo, bolečino in kontracepcijo med dojenjem.

Peroralni antidiabetiki

O uporabi peroralnih antidiabetikov pri doječih materah in njihovem izločanju v materino mleko je le malo kliničnih podatkov (8).

Uporaba **sulfonilsečnin** prve generacije (tolbutamid, klorpropamid) med dojenjem je za doječega otroka varna, kljub prehajanju učinkovin v materino mleko. Sulfonilsečnine druge generacije (glibenklamid, glipizid, gliburid) se zaradi velike vezave na proteine le v majhnem deležu izločajo v materino mleko (4, 9). Ob zdravljenju matere s sulfonilsečnino je potrebno spremljanje neželenih učinkov pri dojenčku (npr. hipoglikemija, zaspanost, zmedenost) (4).

Metformin je med peroralnimi antidiabetiki v času dojenja najmanj zaželen in lahko pri doječemu otroku povzroča resne neželene učinke (laktoacidoza) (4, 9). Ker ima nizko molekularno maso in nizko afiniteto za vezavo na proteine, v velikem deležu prehaja v materino mleko (8).

Akarboza je najboljša izbira za uravnavanje glukoze v krvi pri doječih materah (8). Zaradi slabe absorpcije iz gastrointestinalnega trakta (manj kot 2%), velike molekularne mase in vodotopnosti v materino mleko ne prehaja v klinično pomembni količini (4).

Troglitazon bi teoretično bil primerno zdravilo med dojenjem, saj ima veliko afiniteto za vezavo na proteine in velik volumen distribucije v materinem prostoru ter le v majhnem deležu prehaja v materino mleko (8). Zaradi povezave med zdravljenjem s troglitazonom in jetrnimi odpovedmi s smrtnim izidom, je bilo zdravilo umaknjeno s tržišča. Uporaba drugih **tiazolidindionov** (rozigitazon, pioglitazon) pri doječih materah še ni bilo raziskano (8, 9).

Antihipertenzivi

Doječim materam se pogosto predpisuje zdravila za zniževanje krvnega tlaka. Ta zdravila lahko povzročijo bradikardijo in hipotenzijo pri dojenčku, kar se pri dojenčku kaže kot cianoza (1).

Uporaba **inhibitorjev angiotenzin konvertaze** med nosečnostjo je kontraindicirana. Enalapril, kaptopril in kvinapril imajo zelo nizke relativne odmerke dojenčka (< 2%) in pri dojenčkih ni nobenih poročil o neželenih učinkih (1, 10, 11). Kljub temu je potrebna posebna previdnost pri nedonošenčkih in majhnih dojenčkih. **Antagonisti angiotenzinskih receptorjev** so med nosečnostjo kontraindicirani, med dojenjem pa se jih navadno ne uporablja zaradi pomanjkanja podatkov o neželenih učinkih pri dojenčku (1).

Antagonisti kalcijevih kanalov imajo vsi zelo nizke relativne odmerke dojenčka (nifedipin: 1-2,4%; verapamil: 0,1-1% in diltiazem: 1%). Predpostavljajo, da je njihova uporaba med dojenjem varna (1, 11, 12).

Med uporabo nekaterih **β-lokatorjev** med dojenjem so pri dojenčkih poročali o cianozi in bradikardiji. Zato imajo β-blokatorji z nizkim relativnim odmerkom dojenčka (propranolol: 0,2%; metoprolol: 1,5%) prednost pred tistimi z visokim relativnim odmerkom dojenčka (atenolol: 6,6-19%). Labetalol, ki se uporablja za nosečniško hipertenzijo, ima prav tako nizek relativni odmerek dojenčka (0,6%) (1, 11). V splošnem velja, da med dojenjem raje predpišemo β-blokator z visoko afiniteto za vezavo na proteine, ki slabo prehajajo v materino mleko (11).

Diuretiki se med dojenjem navadno ne uporabljajo, ker zavirajo laktacijo. Kljub temi jih AAP uvršča na listo zdravil, katerih uporaba je med dojenjem varna (10, 11).

Antiepileptiki

Predpisovanje antiepileptika doječi materi je izredno kompleksno in klinično pomembno. Pri nekaterih antiepileptikih podatkov o varnosti za dojenčka primanjkuje, za druge so dostopni podatki iz študij z enkratnim odmerkom ali kratkotrajnih študij. Omejeno je tudi poznavanje praktičnega vpliva koncentracije antiepileptika v materinem mleku na dojenčka kot tudi povezovanje s pojavom neželenih učinkov pri dojenčku (13). Neželeni učinki, ki se pojavijo pri dojenčku so lahko kratkotrajni in tudi dolgotrajni kot posledica delovanja antiepileptikov na razvijajoče se možgane (14).

Kljub izločanju večine antiepileptikov v materino mleko, dojenja v večini primerov ni potrebno prekiniti. Zdravljenje matere s karbamazepinom, valproatom in fenitoinom je z dojenjem združljivo. Uporaba etosuksimida, fenobarbitona in primidona med dojenjem je potencialno nevarno za dojenčka. Navadno je potrebno skrbno spremljati dojenčkove klinične znake. Občasno ali kratkotrajno zdravljenje z benzodiazepini (klobazam, klonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam) med dojenjem je varno, dolgotrajno pa pri dojenčkih povzroča sedacijo in posledično slabo sesanje. O varnosti dojenja med zdravljenjem z novjšimi antikonvulzivi (felbamat, gabapentin, lamotrigin, vigabatrin) je na voljo le malo podatkov in ni izdelanih priporočil o uporabi le-teh med dojenjem. Tako velja, da dojenja ni potrebno prekiniti, a je nujno spremljanje morebitnih neželenih učinkov pri dojenčku (13, 14).

Varnost uporabe antiepileptikov med dojenjem za dojenčka je povzeta v preglednici 3.

V splošnem velja, da mater zdravimo z najnižjim učinkovitim odmerkom, ki je določen s spremljanjem materine plazemske koncentracije. Z izogibanjem dojenja v času najvišje koncentracije antiepileptika v materinem mleku, se zmanjša izpostavljenost dojenčka učinkovini (13).

Preglednica 3: Varnost uporabe antiepileptikov med dojenjem (1)
Table 3: Safety of selected antiepileptic drugs in lactation (1)

Antiepileptik	Relativni odmerek za dojenčka (%)	Komentar
karbamazepin	2,3 – 4,4	Varen med dojenjem. Malo ga prehaja v mleko. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (sedacija).
fenitoin	7,7	Varen med dojenjem. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (sedacija).
valproat	1,6 – 2,6	Varen med dojenjem. Malo ga prehaja v mleko. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (hepatotoksičnost, trombociti).
lamotrigin	18,2 – 22,7	Veliko ga prehaja v mleko. Pred uporabo premisliti o alternativnih možnostih, drugače spremljati neželene učinke pri dojenčku.
gabapentin	3,7 – 6,5	malo podatkov
topiramam	15,1	malo podatkov

Antidepresivi

Depresivna stanja imajo dokazano neugodne učinke na starševstvo in razvoj novorojenčka (4, 15). Zaradi velike pogostosti depresije po porodu (13%) so antidepresivi najpogosteje predpisana zdravila med dojenjem. Uporaba le-teh med dojenjem ima signifikantne prednosti za mater in dojenčka (15). Na zdravljenje poporodne depresije ugodno vplivajo antidepresivi, estrogeni, individualna psihoterapija, obiski patronažnih sester na domu in tudi skupinska terapija (16). Dolgotrajna uporaba antidepresivov med dojenjem doslej ni bila proučevana. Uporaba tricikličnih antidepresivov, fluoksetina in citaloprama med nosečnostjo ni povzročila sprememb v kognitivnem razvoju otrok do starosti 5 let (1).

Triciklični antidepresivi se v materino mleko izločajo v zelo nizkih koncentracijah. Za večino tricikličnih antidepresivov (amitriptilin, klomipramin, dezipramin, imipramin, nortriptilin) ni poročil o neželenih učinkih na dojenčka. Med dojenjem se odsvetuje uporaba doksepina zaradi počasne eliminacije njegovega aktivnega metabolita (17). Enkratni dnevni odmerek pred spanjem zmanjša izpostavljenost dojenčka antidepresivom (1, 18, 19).

Selektivni inhibitorji privzema serotonina so med dojenjem zdravilo prvega izbora za zdravljenje depresije. Smiselno je izbrati zdravilo z najnižjo plazemsko koncentracijo pri dojenčku, na primer sertralini ali

Preglednica 4: Varnost uporabe antidepresivov med dojenjem (1)

Table 4: Safety of selected antidepressants in lactation (1)

Antidepresiv/metabolit	Relativni odmerek za dojenčka (%)	Komentar
bupropion	0,7	Varen med dojenjem; razen za matere z epileptičnimi napadi.
citalopram/ demetilcitalopram	0,7-5,9 0,7-1,9	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
escitalopram/ lutni	4,5	Varen med dojenjem. Uporabiti namesto citaloprama, ker je abso-
demilescitalopram	1,7	odmerek S-enantiomera za dojenčka nižji.
fluoksetin/ norfluoksetin	2,6-6,5 2,6-3,4	Varen med dojenjem. Poročajo tudi o neželenih učinkih (kolike, zmedenost, zaspanost, razdražljivost in epileptični napadi).
fluvoksamin	0,2-1,6	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
paroksetin	1,2	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
sertralin/ N-demetilsertalin	0,3-1,0 0,3-1,4	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
venlafaksin/ O-demetilvenlafaksin	3,2 3,2	V mleko prehaja v visokih koncentracijah. Ob skrbnem spremljanju pojava neželenih učinkov se lahko uporablja med dojenjem.

Preglednica 5: Varnost uporabe protimikrobnih učinkovin med dojenjem (ND-pod limito detekcije) (1)

Table 5: Safety of selected antibacterial, antifungal and antiviral drugs in lactation (ND-not detected) (1)

	Rel. odmerek za dojenčka (%)	Komentar
Makrolidi		
eritromicin	1,4	Varen med dojenjem. Poročali so o primeru pojava hipertrofične pilorične stenoze pri dojenčku. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
azitromicin	5,8	Varen med dojenjem. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
Kinoloni		
ciprofloksacin	2,6	V mleko prehaja v nizkih koncentracijah. Zaradi možnosti artropatije, hujših psevdomembranoznih kolitisoov izbrati alternativno zdravljenje. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
norfloksacin	ND	Če je mogoče, izbrati alternativno zdravljenje, čeprav je koncentracija v mleku pod limito detekcije.
Drugi		
klindamicin	1,6	Varen med dojenjem. Poročali so o primeru psevdomembranoznega kolitisa pri dojenčku. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
doksiciklin	4	Varen pri kratkotrajni uporabi.
gentamicin	2,1	V mleko prehaja v nizkih koncentracijah. Slaba peroralna absorpcija iz mleka.
metronidazol	9,9-13	Ni poročil o neželenih učinkih na dojenčku, kljub velikemu izločanju v mleko. Odmerek v mleku je signifikantno nižji od terapevtskega. Grenak okus mleka. Ob dojenju le med kratkotrajno uporabo v nizkih odmerkih.
vankomicin	6,6	Nizka biološka uporabnost per os. Varen med dojenjem. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
trimetoprim/ sulfometoksazol		Varen med dojenjem pri dojenčkih starejših od 2 mesecev zaradi povišanja koncentracije bilirubina.
Antimikotiki		
nistatin	ND	V materinem mleku pod limito detekcije.
amfotericin	ND	Zelo nizka biološka uporabnost per os. Odmerek v mleku je signifikantno nižji od terapevtskega.
flukonazol	16,1	Kljub velikemu izločanju v mleko, dojenček prejme le 12% terapevtskega odmerka za profilakso pred glivično kolonizacijo pri nedonošenčkih.
Protivirusne		
aciklovir	1,1	Varen med dojenjem.

paroksetin. Strokovnjaki so mnenja, da je pri dojenčku potrebno spremljanje plazemskih koncentracij selektivnih inhibitorjev serotonina in metabolitov vsaj 2-6 tednov po porodu, da se ovrednoti akumulacija učinkovine v dojenčku (1, 4, 15, 17, 20).

Uporaba fluoksetina med dojenjem je dobro proučena in veliko mater ga dobi tudi med porodom. Kljub temu pa je varnost uporabe med dojenjem vprašljiva. Fluoksetin oziroma njegov aktivni metabolit norfluoksetin ima dolgo biološko razpolovno dobo in se akumulira v materinem mleku. Zato se priporoča izogibanje fluoksetina med dojenjem. Poleg tega se ob povišanih plazemskih koncentracijah fluoksetina in metabolitov pri dojenčku pojavljajo kolike, zmedenost, zaspanost, razdražljivost in epileptični napadi (1, 4, 15, 17, 20).

Varnost uporabe nekaterih antidepresivnih učinkovin med dojenjem je prikazana v preglednici 4.

Protimikrobne učinkovine

Protimikrobne učinkovine so kmalu po porodu in med dojenjem pogosto potrebne za zdravljenje endometritisa, infekcij porodnih ran, mastitisa in drugih akutnih infekcij. Čeprav večina protimikrobnih učinkovin prehaja v materino mleko v majhnih količinah, obstaja velika verjetnost, da uničijo črevesno floro dojenčka in povzročajo hude gastrointestinalne motnje, najpogosteje diarejo (1). Ostaja pa tudi možnost razvoja alergijskih reakcij na nekatere protimikrobne učinkovine pri dojenemu otroku (4).

Dolgotrajna uporaba **penicilinov in cefalosporinov** omogoča dobro poznavanje učinkov teh zdravil tudi pri doječih materah in njihovih otrocih. V glavnem se te učinkovine izločajo v materino mleko le v sledovih. Zato je njihova uporaba med dojenjem varna (1, 21, 22, 23). Klavulanska kislina, inhibitor β -laktamaze, ki je pogosto dodan amoksicilinu za razširitev spektra delovanja, prav tako prehaja v materino mleko. Ker ni nobenih poročil o neželenih učinkov kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline, se tudi kombinacija pogosto uporablja med dojenjem (1, 21, 23).

Varnost uporabe drugih protimikrobnih učinkovin med dojenjem je prikazana v preglednici 5.

4 Sklep

Ob skrbno vodeni nosečnosti in upoštevanju navodil zdravnikov v poporodnem obdobju lahko mati v večini primerov doji svojega otroka kljub uporabi zdravil. Večina zdravil prehaja v materino mleko le v nizki koncentraciji in pri dojenčku navadno ne povzroča neželenih učinkov. Pri politerapiji je potrebna večja previdnost zaradi medsebojnih učinkov učinkovin, ki lahko zvišajo koncentracijo uporabljenega zdravila in povišajo količino odmerka, ki ga zaužije dojenček. Pomembno vlogo pa imajo tudi farmacevti v lekarnah, kjer mnoge doječe matere iščejo nasvete za samozdravljenje.

5 Literatura

1. Drug use and breastfeeding. Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):745-68.
2. Drug excretion into breast milk – overview. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Apr 29;55(5):617-27.
3. American Academy of Pediatrics – Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. Pediatrics. 2001 Sep; 108(3):776-789.
4. Medications in the breast-feeding mother. Am Fam Physician. 2001 Jul 1;64(1):119-26.
5. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Apr 29;55(5):667-86.
6. FDA Guidance for Industry: General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products (DRAFT), 1998.
7. Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Ljubljana: Pliva, maj 2005.
8. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. Paediatr Drugs. 2002;4(11):755-60.
9. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? Ann Pharmacother. 2007 Jul;41(7):1174-80. Epub 2007 May 29.
10. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. Cardiovasc Ther. 2008 Spring;26(1):38-49.
11. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. Hypertens Pregnancy. 2002;21(1):85-95.
12. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. Cardiol Rev. 2004 Jul-Aug;12(4):201-21.
13. Anticonvulsant use during lactation. Drug Saf. 2000 Jun;22(6):425-40.
14. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Epilepsy Behav. 2007 Nov;11(3):263-9.
15. Berle JŠ, Spigset O. Maternal Antidepressant Use and Breastfeeding. Current Medicine Literature: Psychiatry. 2008; 19(2): 33-37.
16. The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing infants. J Am Board Fam Pract. 2003 Sep-Oct;16(5):372-82.
17. Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. Drug Saf. 2002;25(13):903-11.
18. The use of psychotropic medications during breast-feeding. Am J Psychiatry. 2001 Jul;158(7):1001-9.
19. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. J Psychopharmacol. 1999;13(1):64-80.
20. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. Drug Saf. 2007;30(2):107-21.
21. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. Drug Saf. 2003;26(13):925-35.
22. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol. 2006 May;107(5):1120-38.
23. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. Am J Perinatol. 2003 Nov;20(8):405-14.