

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
we Wrocławiu  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki  
Medycznej  
Studium Kształcenia Podyplomowego**

**“Farmakoterapia dolegliwości bólowych  
podczas karmienia piersią”**

**mgr farm. Natalia Madej**

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji aptecznej  
**Kierownik specjalizacji: mgr farm. Marcin Florek**

**Wrocław 2021**

## Spis treści

1. Wstęp.....	3
1.1. Bezpieczeństwo stosowania leków w trakcie karmienia piersią.....	3
1.2. Parametry służące do oceny bezpieczeństwa stosowania leków podczas karmienia piersią.....	4
1.3. Kategorie ryzyka laktacyjnego według profesora Hale'a.....	5
2. Farmakoterapia dolegliwości bólowych.....	7
2.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne.....	7
2.2. Paracetamol i metamizol.....	10
2.3. Tryptany.....	10
2.4. Opioidowe leki przeciwbólowe.....	11
2.5. Marihuana.....	14
3. Podsumowanie.....	15
4. Piśmiennictwo.....	16

# 1. Wstęp

Karmienie piersią jest najbardziej naturalnym i najtańszym rodzajem żywienia noworodków i niemowląt. Najnowsze wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zalecają wyłączne karmienie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia dziecka. Mleko matki zawiera wszystkie niezbędne makro- i mikroelementy, witaminy (z wyjątkiem witaminy K), odpowiednią ilość wody, a także pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka [1]. Dodatkowo zalecana jest suplementacja witaminą D w dawce 400 IU/dobę w przypadku noworodków donoszonych i niemowląt do 6 miesiąca życia. Następnie dawkę należy zwiększać w zależności od wieku, masy ciała dziecka, stosowania filtrów i czasu spędzonego na słońcu [2]. Zdrowemu dziecku, przez pierwsze 6 miesięcy nie ma potrzeby podawania innych substancji poza mlekiem matki oraz witaminy K i D.

Mimo wielu zalet karmienia piersią, istnieją nieliczne bezwzględne przeciwwskazania. Należą tu galaktozemia występująca u dziecka. Natomiast ze strony matki są to zakażenie wirusem HTLV-1, HTLV-2 i HIV, choroba psychiczna uniemożliwiająca karmienie piersią lub odciąganie pokarmu, przyjmowanie niektórych leków, np. doksepiny, leków przeciwnowotworowych czy preparatów radioaktywnych, uzależnienie matki od narkotyków i aktywna choroba alkoholowa [3].

Wśród społeczeństwa powtarzanych jest wiele mitów dotyczących karmienia piersią. Jednym z najczęściej powielanych jest chęć odstawienia dziecka od piersi podczas przeziębienia/choroby oraz przy stosowaniu farmakoterapii. Dziecko może być karmione w czasie choroby, pamiętać jednak należy o zachowaniu podstawowych zasad higieny. Dziecku wraz z mlekiem dostarczane są przeciwciała [4]. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do karmienia piersią jest leczenie tylko niektórymi preparatami [3].

## 1.1. Bezpieczeństwo stosowania leków w trakcie karmienia piersią

Przyjęte jest, że wszystkie leki w jakimś stopniu przenikają do mleka matki. Często jednak stężenie substancji leczniczej w pokarmie jest zbyt niskie, aby mogło wpłynąć w istotny sposób na dziecko. O tym, czy możemy się spodziewać obecności wysokiego stężenia danego leku w mleku matki decydują takie cechy preparatu leczniczego jak: wysokie stężenie w osoczu matki, dobra rozpuszczalność w tłuszczach, niska masa cząsteczkowa, niewielki stopień wiązania z białkami osocza.

Najważniejszym parametrem farmakokinetycznym decydującym o wpływie leku na organizm dziecka jest biodostępność, czyli procent dawki przyjętej przez dziecko, który dostaje się do krwioobiegu [5].

Przy doborze leku dla matki karmiącej należy brać pod uwagę, aby lek miał krótki okres półtrwania, dużą masę cząsteczkową, wysoki współczynnik wiązania z białkami osocza i niską dostępność biologiczną. Istotny jest także czas leczenia danym preparatem, od jakiego wieku zarejestrowany jest konkretny lek, czy wpływa na ilość produkowanego mleka (np. estrogeny), a także na parametry farmakokinetyczne aktywnych metabolitów [6].

## **1.2. Parametry służące do oceny bezpieczeństwa stosowania leków podczas karmienia piersią**

RID - Relative Infant Dose - to względna dawka dla niemowląt, wyrażona jako procent dawki przyjętej przez matkę. Dokładniej, jest to stosunek dawki substancji leczniczej, jaką dziecko otrzymuje z mlekiem matki, do dawki leku przyjętej przez mamę w przeliczeniu na masę ciała. Przyjmuje się, że lek jest bezpieczny dla dziecka karmionego piersią, jeśli wartość  $RID < 10\%$  [6]. Przy ocenie bezpieczeństwa leku, kierowanie się jedynie parametrem RID nie jest wystarczające, ponieważ istnieją leki o RID większym niż 10%, a są bezpieczne podczas karmienia piersią (np. paracetamol). Możliwa jest także odwrotna sytuacja, w której substancja będzie miała niską wartość RID, a będzie przeciwwskazana w czasie karmienia piersią (np. doksepina) [7].

$T_{0,5}$  - okres półtrwania - określa czas potrzebny do zmniejszenia o połowę stężenia leku we krwi. Jeśli  $T_{0,5}$  substancji leczniczej jest długi (>12-24 h), może ona kumulować się w mleku matki. Pierwszym wyborem dla mam karmiących są leki o krótkim okresie półtrwania. Przy krótkim  $T_{0,5}$  kobieta karmiąca może zażyć lek bezpośrednio po nakarmieniu dziecka. Uznaje się, że lek został całkowicie wyeliminowany z organizmu po upływie 5 okresów półtrwania [6].

M/P - Milk/Plasma - oznacza stosunek stężenia leku w mleku do jego stężenia w osoczu matki. Parametr ten zawiera informację o zwiększonym lub zmniejszonym stężeniu substancji w mleku w porównaniu z osoczem. Jeśli wartość  $M/P > 1$ , to istnieje duże

prawdopodobieństwo, że lek może być obecny w mleku matki w wysokim stężeniu. Jeśli  $M/P < 1$ , lek przenika w bardzo małym stopniu do mleka kobiety karmiącej [7].

PB - Protein Binding - jest to procent wiązania się leku z białkiem osocza. Im lek wykazuje wyższe powinowactwo do białek, tym mniej przenika go do mleka matki. PB powinno wynosić  $> 80\%$  [7].

Dostępność biologiczna - jest to ułamek dawki substancji leczniczej, który dociera do krążenia ogólnego. Jeśli lek ma niską dostępność biologiczną, oznacza to, że jest on słabo wchłaniany z przewodu pokarmowego. Jest on tam poddawany działaniu enzymów lub ulega metabolizmowi w wątrobie. Dane dotyczące dostępności biologicznej leków u dzieci są znikome, dlatego najczęściej podawane są wartości dla osób dorosłych. Przyjęto, że substancje lecznicze mające niską dostępność biologiczną, nie przenikają do krwiobiegu, a co za tym idzie i do mleka matki, zatem są bezpieczne podczas karmienia piersią [5].

MW - Molecular Weight - masa cząsteczkowa. Substancje, których masa cząsteczkowa wynosi mniej niż 200 Da, z łatwością przechodzą do mleka kobiecego. Cząsteczki o większej masie muszą pokonać błonę lipidową, przez co zmniejsza się ich stężenie w mleku matki [5].

$T_{max}$  - czas, po którym lek od chwili podania, osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Należy unikać karmienia piersią, w czasie, gdy lek osiąga stężenie maksymalne. Im wyższe stężenie leku w osoczu, tym więcej go przenika do mleka matki [6].

Innymi czynnikami wpływającymi na stężenie leków w pokarmie matki jest rozpuszczalność w tłuszczach czy klirens nerkowy.

Ocena stosowania leków w czasie karmienia piersią jest złożona i wymaga analizy kilku parametrów jednocześnie.

### **1.3. Kategorie ryzyka laktacyjnego według profesora Hale'a**

Interpretacja właściwości leków wpływających na przenikanie leku do mleka matki oraz ocena wpływu i bezpieczeństwa leku na organizm dziecka karmionego dziecka jest trudna. Dlatego opracowanych zostało kilka klasyfikacji, Do najbardziej wiodących na świecie zalicza się skalę profesora Hale'a. Według tej klasyfikacji substancje lecznicze zaliczane są do 5 kategorii:

L1 - leki najbezpieczniejsze (zgodne z karmieniem piersią) - obejmuje leki, które były przyjmowane przez dużą liczbę matek i nie zaobserwowano negatywnego oddziaływania na dzieci karmione piersią. Należą tu substancje lecznicze, dla których przeprowadzone zostały badania wykazujące brak ryzyka związanego z ich stosowaniem u dziecka oraz które mają bardzo niską biodostępność u dziecka po podaniu doustnym.

Przykłady leków: amoksycylina+kwas klawulanowy, budezonid, famotydyna, ibuprofen, insulina, loratadyna, metformina, nystatyna, pantoprazol, paracetamol, wankomycyna.

L2 - leki bezpieczne (prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią) - obejmuje leki, dla których zostały przeprowadzone badania na mniejszej liczbie kobiet i nie wykazały one zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią oraz substancje lecznicze mające niewielkie ryzyko działania szkodliwego na dziecko.

Przykłady leków: acyklowir, allopurinol, amitryptylina, azytromycyna, baklofen, bisakodyl, cetyryzyna, citalopram, diklofenak, feksofenadyna, hydrokortyzon (zewnętrznie), kaptopryl, ketoprofen, kwas acetylosalicylowy, lewofloksacyna.

L3 - leki prawdopodobnie bezpieczne (prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią) - obejmuje leki, które nie zostały poddane prospektywnym badaniom na kobietach karmiących, ale istnieje pewne ryzyko szkodliwego działania leku na dziecko karmione piersią, a także leki, dla których badania prospektywne wykazały znikome i niezagrażające życiu dziecka działania niepożądane. Do tej grupy automatycznie klasyfikowane są nowe substancje lecznicze, co do których nie ma doniesień o szkodliwych skutkach podczas karmienia piersią, nawet jeśli istnieją wiarygodne przesłanki, że są bezpieczne.

Leki te powinny być stosowane, tylko wówczas, kiedy korzyści przekraczają ryzyko.

Przykłady leków: betaksolol, betametazon, ciprofloksacyna, dekstrometorfan, doksycyklina, estazolam, furosemid, hydrokortyzon (doustnie), indometacyna, klopidogrel, meloksykam, naproksen, oksymetazolina, pseudoefedryna, simetikon, simwastatyna, witamina A.

L4 - potencjalnie niebezpieczne - obejmuje leki, które mają potwierdzone ryzyko negatywnego wpływu na dziecko karmione piersią lub niekorzystnie wpływają na proces laktacji. Leki te należy stosować tylko, jeśli są niezbędne do ratowania życia i zdrowia matki, a nie może ona przyjąć żadnego innego leku. W niektórych przypadkach może okazać się konieczne odstawienie dziecka od piersi.

Przykłady leków: chloramfenikol, fenobarbital, flunaryzyna, fluorouracyl, klemastyna, kodeina, kwas walproinowy, metamizol, telmisartan, tiklopidyna.

L5 - niebezpieczne - przeciwwskazane - obejmuje leki, dla których zostały przeprowadzone badania na kobietach karmiących i mają udokumentowane znaczące ryzyko negatywnego wpływu na dziecko karmione piersią. Do grupy tej zalicza się także leki, które podane dziecku mogłyby wywołać uszczerbek na zdrowiu lub zagrożenie jego życia.

Przy stosowaniu leków z kategorii L5 kobieta powinna odstawić dziecko od piersi na czas stosowania leku, ponieważ ryzyko związane z przyjęciem leku znacząco przewyższa korzyści wynikające z karmienia piersią.

Przykłady leków: amiodaron, bromokryptyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksepina, efawirenz, izotretinoina, leflunomid, letrozol, tamoksyfen, winkrystyna, zydowudyna [7].

## **2. Farmakoterapia dolegliwości bólowych**

### **2.1. Niesteroidowe leki przeciwzapalne**

W grupie tych leków jest szeroki wybór, dlatego należy unikać słabo przebadanych substancji leczniczych i wybierać bezpieczne.

Ibuprofen należy do kategorii L1 i jest lekiem pierwszego wyboru, ze względu na jednoznaczne potwierdzone bezpieczeństwo. Substancja ta i jej metabolity przenikają do mleka w nieistotnych ilościach. Nie ma także doniesień o negatywnym wpływie ibuprofenu na dzieci karmione piersią [7, 8].

Ketoprofen według skali prof.Hale'a zakwalifikowany został do kategorii L2. Ze względu na krótki okres półtrwania i praktycznie całkowite wiązanie się białkami osocza (99%) uznaje się go za lek zgodny z karmieniem piersią. [7]. Według CHPL, z uwagi na brak danych dotyczących przenikania do mleka matki, nie zaleca się jego stosowania [9].

Kwas acetylosalicylowy znajduje się w grupie L2. Substancja ta i jej metabolit - kwas salicylowy w bardzo niewielkim stopniu przenikają do mleka kobiecego[10]. Jeśli dziecko karmione piersią lub ktoś z jego otoczenia przechodzi infekcję dróg oddechowych należy odradzić stosowanie ASA, ze względu na zagrożenie wystąpienia zespołu Reye'a, pomimo iż nie udokumentowano jeszcze przypadku tego schorzenia u dzieci, które przyjęły aspirynę wraz z mlekiem matki. W związku z tym, że istnieje bezpieczniejsza alternatywa w postaci paracetamolu i ibuprofenu, kwas acetylosalicylowy nie jest wskazany w przewlekłym stosowaniu, Wyjątek stanowi gorączka reumatyczna [7]. Producenci preparatów z kwasem acetylosalicylowym, zalecają zakończenie karmienia piersią przy regularnym przyjmowaniu ASA w dużych dawkach [ 11]. Aspiryna może być bezpiecznie przyjmowana przez kobiety karmiące w dawkach 75 mg i 150 mg [10].

Diklofenak również należy do kategorii L2. Nie istnieją badania określające wpływ tej substancji na zdrowie dziecka karmionego piersią, ale z uwagi na bardzo niskie przenikanie do mleka kobiecego i brak udokumentowanych działań niepożądanych u dzieci uznaje się ją za bezpieczną podczas karmienia piersią [12]. Według CHPL, tak jak przy innych NLPZ, z racji przenikania diklofenaku do mleka kobiecego nie należy go stosować podczas karmienia piersią [13].

Flurbiprofen to także NLPZ należący do kategorii L2. Przenika do mleka kobiety karmiącej w stężeniu nieistotnym klinicznie, a ryzyko skutków ubocznych, zwłaszcza u dzieci powyżej 2 miesiąca życia jest znikome. Z tych powodów, lek ten można uznać za bezpieczny w okresie karmienia piersią [7]. Zgodnie z informacją zawartą w CHPL, flurbiprofen przenika do mleka matki w bardzo małych ilościach, ale ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u noworodków, nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet karmiących piersią [14].



Naproksen został zakwalifikowany do grupy L3. Wyniki badań wskazują, że stężenie naproksenu w pokarmie stanowi 1% stężenia w osoczu matki [15]. Został odnotowany jeden przypadek ostrej anemii i krwotoku u 7-letniego dziecka związany ze stosowaniem naproksenu oraz jego okres półtrwania wynosi aż 12-15h, w związku z czym dopuszczalne podczas karmienia jest tylko stosowanie doraźne naproksenu [16]. Zalecane jest stosowanie bezpieczniejszej opcji - ibuprofenu. CHPL zaleca unikanie stosowania naproksenu podczas karmienia piersią [17].

Meloksykam to kategoria L3. Nie ma badań na temat przenikania tej substancji do mleka, a także na temat szkodliwości meloksykamu dla dzieci karmionych piersią. Z uwagi na wysoką biodostępność i długi okres półtrwania, który wynosi ok.20h zalecane jest skorzystanie z bezpieczniejszych i przebadanych leków [7]. Według CHPL stosowanie meloksykamu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane [18].

Deksketoprofen jako aktywny enancjomer ketoprofenu, ma zbliżony profil bezpieczeństwa. Może przenikać do pokarmu matki w nieistotnym klinicznie stężeniu, dlatego można go uznać za dozwolony do stosowania podczas karmienia piersią [19]. CHPL uznaje stosowanie deksketoprofenu jako przeciwwskazane przy karmieniu piersią [20].

Jedynym doustnym przeciwwskazanym do stosowanie w trakcie karmienia piersią NLPZ jest nimesulid. Nie są dostępne informacje, czy nimesulid przenika do pokarmu kobiecego, ale jego zażywanie wiąże się z wysokim ryzykiem uszkodzenia wątroby. EMA (Europejska Agencja Leków) zabroniła stosowania tej substancji u dzieci poniżej 12 roku życia [21,22].

Fenylbutazon zarówno w postaci maści jak i czopków nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 14 roku życia. Ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (np. zmniejszenie krzepliwości krwi, agranulocytoza) nie należy stosować preparatów z tą substancją w okresie karmienia piersią. Maksymalny czas stosowania fenylobutazonu to 7 dni, okres półtrwania wynosi od 54 do 99 h i utrzymuje się w organizmie przez 7-10 dni od przyjęcia ostatniej dawki. Jeśli stosowanie preparatów z fenylobutazonem jest niezbędne, należy przerwać karmienie piersią na czas co najmniej 7 dni od momentu zakończenia terapii [23,24].

W przypadku NLPZ takich jak: indometacyna, aceklofenak, kwas mefenamowy, lornoksykam, etorykoksyb należy skorzystać z bezpieczniejszych alternatyw, z powodu braku danych o przenikaniu tych substancji do mleka kobiecego i wpływu na zdrowie dzieci karmionych piersią [7].

## **2.2. Paracetamol i metamizol**

Paracetamol zakwalifikowany został do kategorii L1. Do mleka matki przenika w niewielkich ilościach. Dzieci matek stosujących paracetamol podczas karmienia, przyjmują mniej substancji niż w najmniejszej dawce pediatrycznej [25]. Zgodnie z CHPL, przenikanie paracetamolu do pokarmu kobiecego szacuje się od 0,1% do 1,85% przyjętej dawki co jest nieistotne klinicznie, dlatego substancja ta może być stosowana podczas karmienia piersią w zdecydowanej konieczności [26].

Metamizol znajduje się w kategorii L4. Jest to lek, który tylko w 58% wiąże się z białkami osocza, co oznacza, że wraz ze swoim aktywnym metabolitem mogą przenikać w dużym stopniu do pokarmu. Z racji, iż nie jest to lek ratujący życie i zdrowie matki oraz istniejących wielu bezpieczniejszych możliwości łagodzenia bólu, nie należy stosować go podczas karmienia piersią [27]. Zgodnie z CHPL metamizol jest przeciwwskazany przy karmieniu piersią. Należy przerwać karmienie piersią przez 48 godzin od przyjęcia ostatniej dawki [28].

## **2.3. Tryptany**

Stosowanie tryptanów w trakcie karmienia piersią jest dopuszczalne. Zalecane jest zrobienie przerwy od karmienia na czas 12 godzin w przypadku sumatryptanu [29], 24 godzin w przypadku ryzatryptanu i zolmitryptanu [30, 31].

Najlepiej przebadany jest sumatryptan, który należy do kategorii L3 i jest preferowanym tryptanem podczas karmienia piersią. Sumatryptan ma niską biodostępność i jego stężenie w mleku matki można uznać za nieistotne klinicznie, przez co nie należy spodziewać się u dziecka działań niepożądanych [7]. CHPL zaleca dodatkowo, aby pozbyć się mleka wytwarzanego w trakcie karmienia [29].

## 2.4. Opioidowe leki przeciwbólowe

Jednym z opioidów, którego stosowanie jest dopuszczalne, w przypadku gdy nie ma możliwości przyjęcia leku o bezpieczniejszym profilu działania jest morfina. Według klasyfikacji Hale'a jest prawdopodobnie bezpieczna (L3). W piśmiennictwie nie ma badań dobrych jakościowo na temat poziomu morfiny w mleku kobiecym, które można by uznać za jednoznacznie miarodajne [32, 33]. W trakcie stosowania leków należy obserwować dziecko pod kątem sedacji, zaparc, utraty masy ciała i spowolnienia oddechu. Jeśli istnieje opcja skorzystania z alternatyw o potwierdzonym bezpieczeństwie, należy z niej skorzystać [7]. Zgodnie z CHPL stężenia substancji leczniczej w pokarmie matki są wyższe niż w jej osoczu. Ilości morfiny przyjmowanej z mlekiem matki przez niemowlaka mogą być istotne klinicznie, nie zaleca się karmienia piersią podczas jej stosowania [34].

Bezwzględnie przeciwwskazane wśród opioidów podczas karmienia piersią są kodeina i tramadol.

Kodeina należy do kategorii L4. Ze względu na udokumentowanie kilku przypadków ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące kodeinę, takich jak: bezdech, sinica, czy bradykardia, lek ten jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią [35]. Kodeina, w wątrobie metabolizowana jest przez izoenzym CYP2D6 do morfiny w 10% przyjętej dawki [36]. Do mleka kobiecego przechodzi zarówno w postaci kodeiny niezwiązanej, jak i morfiny. Zatrucie morfiną, w takim samym stopniu dotyczy dzieci, których matki odznaczają się bardzo szybkim, jak i bardzo wolnym metabolizmem za pośrednictwem CYP2D6 [37]. Został odnotowany jeden przypadek śmiertelny dziecka karmionego piersią przez matkę, która zażywała 30 mg kodeiny dziennie. Po analizie toksykologicznej, okazało się, że stężenie morfiny w osoczu matki było wielokrotnie wyższe niż zazwyczaj [38]. Zgodnie z informacją zawartą w CHPL, kodeina i jej metabolit - morfina, mogą być obecne w mleku matki w nieznacznych ilościach, które nie powinny wpływać na zdrowie dzieci karmionych piersią. Jednak znacznie wyższe stężenia morfiny mogą występować u matek z szybkim metabolizmem przy udziale izoenzymu CYP2D6, co w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić u niemowląt do zatrucia opioidami, a nawet i zgonem. Z tego powodu stosowanie kodeiny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane [39]. W związku z licznymi zgłoszeniami działań niepożądanych u dzieci karmionych mlekiem matek, stosujących preparaty z kodeiną, w 2017 roku FDA (Agencja

Żywności i Leków) wydała nakaz wzmocnienia ostrzeżenia o nierekomendowaniu karmienia piersią, na ulotkach produktów zawierających kodeinę [40].

Tramadol, tak jak kodeina został zakwalifikowany do kategorii L4. Do mleka matki wydzielany jest wraz ze swoim aktywnym metabolitem M1. Tramadol przenika do pokarmu kobiecego w stężeniu 0,1% przyjętej dawki [41,42]. Mimo, iż nie ma dowodów na jego szkodliwy wpływ na dzieci karmione piersią jest on niewskazany do stosowania podczas laktacji. Ma on zbliżony profil bezpieczeństwa w stosunku do kodeiny, dlatego też FDA podobnie jak w przypadku kodeiny wydała zalecenie o wzmocnieniu nierekomendowania karmienia piersią w trakcie terapii, na ulotkach produktów zawierających tramadol [40]. Zgodnie z informacją zawartą w CHPL przerwanie karmienia piersią nie jest konieczne w przypadku jednorazowego podania [41]. W przypadku konieczności stosowania leków z tramadolem podczas karmienia piersią, należy monitorować stan dziecka zwracając szczególną uwagę na występowanie sedacji, zapać, bladości, spowolnienia oddechu i utraty masy ciała [7].

Oksykodon należy do grupy L3. Przenika do mleka matki, dlatego u noworodka mogą wystąpić objawy przedawkowania, m.in. depresja oddechowa, senność, problemy z pobieraniem pokarmu, co zostało w wielu przypadkach udokumentowane [43,44]. Żaden z potwierdzonych incydentów nie stanowił zagrożenia życia dziecka, ale według zaleceń należy zastosować bezpieczniejszą alternatywę, a w razie konieczności zażywania preparatów z oksykodonom monitorować dziecko.

Dihydrokodeinę ze względu na brak danych dotyczących przenikania do pokarmu kobiecego, a także badań oceniających genotoksyczność, wpływ na rozwój i rozród potomstwa, należy stosować tylko w bezwzględnej konieczności [45]. Briggs zwraca uwagę na niską masę winianu dihydrokodeiny, w związku z czym, tak jak i pozostałe opioidy potencjalnie może przechodzić do mleka matki [6].

Zgodnie z klasyfikacją Hale'a do bezpiecznych (L2) leków opioidowych zaliczamy: buprenorfinę, fentanyl i metadon.

Buprenorfina przenika do mleka matki w niewielkich ilościach. W badaniach na zwierzętach, którym podawano dużo większe dawki tego leku niż u ludzi, wykazano, iż buprenorfina może zahamowywać produkcję pokarmu [46]. U matek, którym podano

podczas porodu we wlewie zewnątrzoponowym bupiwakainę z dostrzyknięciem buprenorfiny (w porównaniu do podania samej bupiwakainy) - odnotowano zmniejszenie wydzielania mleka w 3 dniu po porodzie [47].

Fentanyl, z uwagi na niską biodostępność po podaniu doustnym i oznaczone w badaniach zbyt niskie stężenia w pokarmie matek, został uznany przez Amerykańską Akademię Pediatrii jako lek zgodny z karmieniem piersią [48]. Nie odnotowano żadnego przypadku szkodliwego wpływu fentanylu na dziecko karmione piersią przez matkę zażywającą ten lek. Zgodnie z CHPL fentanyl może przenikać do mleka matki, niosąc ryzyko sedacji i depresji oddechowej u dziecka. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania preparatu i przez co najmniej 3 dni po usunięciu plastra, a także 5 dni od przyjęcia ostatniej lamelki podpoliczkowej [49,50].

Metadon przedostaje się do mleka matki w niewielkim stężeniu. W badaniu przeprowadzonym na grupie 12 kobiet karmiących piersią i zażywających metadon, nie wykazano żadnych działań niepożądanych u noworodków [51]. Metadon podobnie jak fentanyl został zakwalifikowany przez Amerykańską Akademię Pediatryczną jako lek zgodny z karmieniem piersią [48]. Według CHPL, z racji iż metadon przenika do mleka, jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią, ze względu na ryzyko uzależnienia dziecka [52].

Naltrekson zakwalifikowany został do kategorii L1 (najbezpieczniejsze). Lek ten jest antagonistą receptorów opioidowych. Mało jest danych na temat przenikania tej substancji do mleka matki. W piśmiennictwie został opisany przypadek kobiety karmiącej, która zażywała naltrekson w dawce 50 mg/dzień. Na jego podstawie ustalono, że lek ten przenika do mleka w niewielkim stężeniu i nie grozi poważnymi działaniami niepożądanymi dla dziecka [6, 7]. Zgodnie z informacją zawartą w CHPL, ze względu na brak informacji o przenikaniu naltreksonu i jego aktywnego metabolitu do mleka matki, jest on przeciwwskazany podczas karmienia piersią, a w razie konieczności stosowania [53].

## 2.5. Marihuana

Marihuana lecznicza została dopuszczona do obrotu na terenie Polski jako lek w 2017 roku. W myśl Ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii Dz. U. z 2016 roku, poz. 224, 437, konopie włókniste to rośliny z gatunku konopie siewne (*Cannabis sativa* L.), w których suma zawartości THC i kwasu tetrahydrokannabinolowego, znajdujących się w owocujących lub kwiatowych wierzchołkach roślin, z których nie usunięto żywicy, nie przekracza 0,2%

w przeliczeniu na suchą masę [54]. Jeśli stężenie THC przekracza tę wartość, to mowa jest o konopiach indyjskich (*Cannabis indica* L.) lub narkotycznych (zawartość THC nawet 25-30%). W piśmiennictwie można znaleźć informację, iż bardzo obiecujące efekty terapeutyczne uzyskuje się w następujących schorzeniach: stwardnienie rozsiane, choroba nowotworowa, przewlekły ból neuropatyczny i zespół Tourette [55]. Wśród kannabinoidów najlepiej przebadane zostało THC i CBD. CBD nie wywołuje odurzenia narkotycznego. Oba znalazły zastosowanie w medycynie.

W klasyfikacji Hale'a występuje informacja o THC. THC znalazło się w grupie L4, czyli potencjalnie niebezpieczne. Substancja ta przenika do mleka matki i osiąga w nim kilkakrotnie wyższe stężenie niż w osoczu kobiety karmiącej. Jak do tej pory w piśmiennictwie nie ma informacji na temat szkodliwego wpływu marihuany na karmione dziecko. Lek ten może natomiast wpływać negatywnie na rozwój ruchowy dziecka [6]. Ze względu na ryzyko niekorzystnego działania na dziecko karmione piersią i fakt, że marihuana osłabia laktację, jest ona przeciwwskazana podczas karmienia piersią [7].

### 3. Podsumowanie

Karmienie piersią jest bezdyskusyjnie najlepszym sposobem żywienia noworodka i niemowlaka. Zapewnia mu wszystkie niezbędne elementy do prawidłowego i optymalnego rozwoju fizycznego, jak i emocjonalnego. Karmienie piersią jest także niezwykle korzystne dla samej kobiety, między innymi: zmniejsza ryzyko krwotoku poporodowego i wystąpienie w okresie pomenopauzalnym raka sutka i jajnika, przyspiesza proces involucji macicy, kobieta szybciej powraca do masy ciała sprzed ciąży.

Z wyżej wymienionych powodów, bardzo istotnym jest wspieranie przez nas, farmaceutów, kobiet w procesie karmienia piersią. Wiele kobiet jest nieświadomych, że stosowanie sporej części leków nie jest przeciwwskazaniem do karmienia piersią.

Producenci preparatów leczniczych są bardzo ostrożni i w większości przypadków w Charakterystykach Produktów Leczniczych widnieje zapis o przeciwwskazaniu do stosowania danego leku podczas karmienia piersią. Jednak dzięki stworzonym klasyfikacjom m.in. według Prof. Hale'a czy Prof. Briggs'a, wiemy, że istnieją leki bezpieczne dla mam karmiących.

Lekami przeciwbólowymi, które są uznane za bezpieczne w trakcie laktacji są: paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, deksketoprofen, flurbiprofen, fentanyl i metadon.

Przy stosowaniu leków w trakcie karmienia piersią, należy bezwzględnie obserwować dziecko pod kątem wystąpienia działań niepożądanych takich jak: senność, płaczliwość, wymioty, zaparcia, biegunki, spowolnienie oddechu, problemy z pobieraniem pokarmu.

Zadaniem farmaceutów jest uświadamianie mam oraz zapewnienie im rzetelnej i kompleksowej wiedzy, aby mogły czuć się bezpieczne w tak ważnym czasie, jakim jest karmienie piersią.

## 4. Piśmiennictwo

1. Infant and young child feeding. Model chapter for textbook for medical students and allied health professionals World Health Organization, 2009.
2. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. i wsp.: Zasady suplementacji i leczenia witaminą D –nowelizacja 2018. Postępy Neonatologii, 2018; 24.
3. Szajewska H. et al.: Karmienie piersią. Stanowisko polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. Standardy Medyczne/Pediatrics, 2016.
4. Lawrence R.M.: Circumstances when Breastfeeding is Contraindicated. Pediatrics Clinics of North America, 2013.
5. Anderson PO. What do all the numbers mean? Breastfeed Med. 2016; 11:277-9.
6. Briggs GG et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. Lippincott Williams & Wilkins, 2017.
7. Hale TW: Hale's Medications & Mothers' Milk 2019. Springer Publishing Company, 2019.
8. CHPL Nurofen tabletki
9. CHPL Ketonal Active
10. Datta P. et al.: Transfer of Low Dose Aspirin into Human Milk. J Hum Lac 2017.
11. CHPL Aspirin C
12. Sioufi A. et al.: Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium. Hans Huber Publishers, Bern, 1982.
13. CHPL Diclac 75 Duo
14. CHPL Inovox Ultra smak miętowy 8,75 mg pastylki twarde
15. Brogden RN.: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use. Drugs, 1975.
16. Figalco I. et al.: Anemia aguda, rectorragia y hematuria asociadas a la ingestión de naproxen. Anales Espanoles de Pediatría, 1989.
17. CHPL Apo-Napro
18. CHPL Aglan 15 mg tabletki
19. E-lactancia: Dexketoprofen [dostęp: 17.08.2021]
20. CHPL Dexak
21. CHPL Nimesil 100 mg granulat do sporządzania zawiesiny
22. E-lactancia: Nimesulide [dostęp: 16.08.2021]



23. CHPL Butapirazol 50 mg/g maść
24. CHPL Butapirazol 250 mg czopki
25. Bitzen PO et al.: Excretion of paracetamol in human breast mil. European journal of clinical pharmacology, 1981
26. CHPL Apap 500 mg tabletki powlekane
27. Zylber-Katz E. et al.: Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol, 1986
28. CHPL Pyralgina 500 mg tabletki
29. CHPL Frimig
30. CHPL Maxalt
31. CHPL Zolmiles
32. Robieux I et al.: Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. J Toxicol Clin Toxicol, 1990
33. Baka NE et al.: Colostrum morphinum concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. Anesth Analg, 2002
34. CHPL Sevredol 20 mg tabletki powlekane
35. Lam J et al.: Postpartum maternal codeine therapy and the risk of adverse neonatal outcomes: the devil is in the details. Ther Drug Monit, 2012
36. Ovusu Omeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. Pharmacotherapy. 2017;37(9):1105-21.
37. Many RG, Naumburg EG, Alger LS et al.: Codeine and the breastfed neonate. J Hum Lact. 1993;9(4):237-40.
38. Koren G et al.: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother, Lancet 2006.
39. CHPL Solpadeine
40. FDA Drug Safety Communication regarding the potential risk of using codeine and tramadol in children, 2017.
41. CHPL Tramal krople doustne
42. Product information of Ultram (50 mg of tramadol hydrochloride), tablets
43. CHPL Oxydolor 10 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
44. Lam J et al.: Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. J Pediatr 2012.
45. CHPL DHC Continus 60 mg
46. CHPL Bunonodol tabletki podjęzykowe

47. Hirose M. et al.: Extradural buprenorphine suppresses breastfeeding after caesarean section. *Br J Anaesth*, 1997
48. Sachs HC, Frattarelli DA, Galinkin JL et al.: The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*, 2013
49. CHPL Durogesic system transdermalny plaster
50. CHPL Breakyl lamelki podjęzykowe
51. Wojnar - Horton RE, Kristensen JH, Yapp P et al.: Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol*, 1997
52. CHPL Methadone Hydrochloride Molteni
53. CHPL Naltrexone Hydrochloride Accord 50 mg tabletki powlekane
54. Ustawa o przeciwdziałaniu narkomanii z dn. 29 lipca 2005 r., Dz. U. z dn. 2016 r., poz. 224, 437
55. Firenzuoli F, Epifani F, Loiacano I. Konopie dla wszystkich. Lecznicze zastosowanie marihuany. Edizioni LSWR, Milano 2016