

FARMAKOTERAPIE PŘI KOJENÍ

MUDr. Eva Jirsová

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Kojení přináší celou řadu významných výhod dítěti i matce, proto by nemělo být nikdy bezdůvodně předčasně ukončeno. Farmakoterapie kojící matky je často příčinou nejistoty, zda a jak mohou léky ovlivnit kojené dítě. Údaje o možných rizicích léku lze vyčíst ze souhrnu informací o přípravku. Dalšími údaji jsou popsány kazuistiky nežádoucích účinků a sledování kojených dětí, jejichž matky užívaly léky. Rozhodnutí o tom, zda je možno při léčbě pokračovat v kojení, závisí na poměru prokázaného nebo teoreticky předpokládaného rizika a vlastním přínosu kojení. Vždy, když matka užívá léky a přitom kojí, je třeba ji dobře informovat o všech možných rizicích a prohloubit spolupráci a pečlivé sledování dítěte. Závěr článku přináší stručný přehled vybraných léků, které mohou ovlivňovat laktaci, které považujeme za kontraindikované během kojení, za rizikové nebo za kompatibilní s kojením.

Klíčová slova: kojení, léky, nežádoucí účinky.

DRUG THERAPY IN BREASTFEEDING WOMEN

Breastfeeding has a series of important advantages for both mother and child. It should never be interrupted prematurely without any important reason. The drug administration to breastfeeding mother brings often uncertainty whether and how the infant might be influenced. We can find the data on possible risk of a drug in the Summary of Product Characteristic. Other data come from published clinical cases of adverse reactions and studies of breastfed infants whose mothers took drugs. The decision about possible continuation of breastfeeding during drug administration depends on the ratio of evidence based or theoretically supposed risk and great advantage of breastfeeding itself. Whenever the mother takes a drug while breastfeeding the physician must inform her well about all possible risks and he must start with more close collaboration and careful observation of the child. At the end of this article there is a short review of some drugs that may influence lactation, are contraindicated during breastfeeding, very risky or compatible with breastfeeding.

Key words: breastfeeding, drugs, adverse reactions.

Interní Med. 2006; 4: 198–200

Pokud kojící matka užívá léky, přijímá kojené dítě zpravidla spolu s mateřským mlékem určité množství léku, který vůbec nepotřebuje a může mu škodit. Na druhé straně však je množství léku většinou minimální a jen zřídka má pro dítě klinicky významný dopad. Kojící žena by měla užívat léky jen ve skutečně nezbytných případech, aby riziko možných nežádoucích účinků u dítěte nebylo podstupováno zbytečně. Tam, kde je však léčba matky nutná, je potřeba zodpovědně zvážit poměr mezi tímto rizikem a přínosem kojení jako takového. Indikovat předčasné ukončení kojení kvůli farmakoterapii matky by mělo být pouze krajním řešením v případech, kdy existují „evidence based“ důkazy nebo závažné předpoklady pro to, že lék je pro kojence velmi rizikový.

Kojení samo nepředstavuje jen optimální výživu s ideálním zastoupením jednotlivých živin, ale obsahuje i celou řadu bioaktivních faktorů a svým složením se přizpůsobuje aktuálním potřebám dítěte během jeho zrání, při cirkadiánním rytmu, a dokonce i při každém jednotlivém kojení. Mateřské mléko plně kryje veškeré nutriční potřeby dítěte v prvních šesti měsících života, v dalších měsících je vhodným doplňkem postupně zaváděných příkrmů. Díky obsahu imunoaktivních látek a buněk v mléce jsou kojené děti zvýšeně chráněny před celou řadou akutních infekčních onemocnění, jako jsou akutní průjmy, infekce dolních dýchacích cest, záněty středouší a některé další infekce, jak prokazuje celá řada klinických studií (2). Existují i studie, které ukazují na

možný ochranný vliv kojení před syndromem náhlého dětského úmrtí, diabetem I. typu, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a některými dalšími chorobami (2). Mateřské mléko obsahuje i různé růstové faktory, je také spojováno s možným urychlením vývoje mozkových kognitivních funkcí (2). Navíc kojení přináší zdravotní výhody nejen dítěti, ale i matce. Vyšší hladiny oxytocinu u kojících žen vedou k rychlejší poporodní regeneraci organismu. Dochází také k lepší poporodní remineralizaci kostí a studie prokázaly nižší výskyt fraktur pánve v postmenopauze u žen, které kojily. Dlouhodobé kojení je i ochranou před rakovinou vaječníků a prsů (2).

Kojení je také velmi silným stimulem pro vývoj vztahu matky a dítěte, v neposlední řadě je výhodné i ekonomicky a ekologicky. Z těchto všech důvodů je zřejmé, že předčasné ukončení kojení je pro dítě i matku významným handicapem, který je oba do určité míry poškozuje. Proto nemůže být předčasné ukončení kojení indikováno bez závažného důvodu. Pokud takovéto opatření doporučí lékař, musí vědět a umět zdůvodnit, proč považuje tak závažný krok za nezbytný.

Problematika rizika podávání léků během kojení postupně stále nabývá na důležitosti. Na jedné straně přibývají nové léky a zvyšuje se i výskyt některých chorob vyžadujících farmakoterapii, často i v mladším věku. Na druhé straně dochází postupně ke zvyšování prevalence kojení a prodloužování jeho délky. V České republice se v posledních letech

ročně rodí kolem 90 000 novorozenců. Při odchodu z porodnice je kojeno přes 95 % z nich. Ve studii zabývající se stavem výživy u nás v letech 1998–2000 bylo zjištěno, že na konci 6. měsíce je kojeno ještě 53 % dětí (11).

Na jedné straně panují často neúměrné obavy před podáváním léků během kojení, na druhé straně je celá řada případů, kdy jsou léky podávány, aniž by to bylo nezbytné. Studie provedená v několika norských porodnicích zjistila, že během pobytu v porodnici dostávalo 90 % žen léky jiné než jejich trvalou léčbu, oxytocin, laxativa, železo a vitaminy. 86 % žen dostávalo hypnotika, 65–95 % analgetika. Dle T. Hale (6) užívá léky v 1. týdnu po porodu dokonce 90–99 % žen.

Nepřiměřené obavy z podávání léků během kojení jsou vyvolávány jednak příliš opatrnými až nesprávnými informacemi výrobců léků o této problematice, jednak mylným přenášením údajů o riziku v těhotenství na kojení (riziko v těhotenství a během kojení není totožné), navíc někdy i samy matky nemají k léčbě důvěru. V jedné studii bylo prospektivně sledováno 203 kojících žen, jimž lékař předepsal antibiotika. I když byly tyto ženy informovány, že zvolená léčba není překážkou kojení, při pozdější kontrole vyšlo najevo, že 15 % těchto žen svévolně léčbu vůbec nezahájilo, 7 % naopak přestalo kojít. Ani jednotlivé doložené kazuistiky nežádoucích účinků u kojených dětí nelze ještě generalizovat jako jednoznačnou kontraindikaci daného léku během ko-

jení. Vždy je nutno zvážit, zda v uvedeném případě neužívala matka lék v nadměrně vysoké dávce, nebo zda dítě nemělo jiný predisponující handicap.

Doložených případů o tom, jak mohou léky užívané matkou škodit kojenému dítěti, není dostatek pro jednoznačné závěry. Z pochopitelných důvodů nelze provádět kontrolované studie. Informace nám poskytují ojedinělá sledování kojených dětí, jejichž matky užívaly léky, dále publikované kazuistiky zjištěných nežádoucích účinků u těchto kojených. Hrubě orientační hodnotu mají výsledky zvěřecích studií. K dalšímu posouzení možného rizika musíme využívat znalost farmakokinetických údajů o léku, které mohou napovědět, jak velký je přestup léku do mateřského mléka, jak velká je pravděpodobnost vstřebání v gastrointestinálním traktu dítěte, zda se lék může v organismu dítěte kumulovat. Farmakodynamické údaje nás zase mohou varovat, jaké nežádoucí účinky je alespoň teoreticky možno očekávat.

Dosud největší prospektivní studie, která sledovala nežádoucí účinky u kojených dětí, byla publikována v r. 1993 v Torontu (8). Bylo zde sledováno 838 kojených dětí, jejichž matky užívaly léky. U žádného z těchto dětí nebyl zjištěn závažný nežádoucí účinek, který by vyžadoval konzultaci lékaře nebo přerušení kojení. U 11 % dětí byly zjištěny nezávažné nežádoucí účinky, které měly jen přechodné trvání. Příčinou nežádoucích účinků byla nejčastěji antibiotika (v 19,3 % případů), většinou se jednalo o průjem. V 9,4 % případů byla důvodem nežádoucích účinků antihistaminika, převážně působila zvýšenou dráždivostí. Na třetím místě byla sedativa, antidepresiva a antiepileptika (7,1 % případů), nejčastěji působila spavost.

Zajímavou prací bylo souhrnné zhodnocení všech dobře dokumentovaných publikovaných kazuistik, popisujících nežádoucí účinky u kojených dětí (3). Tato práce byla publikována v r. 2003 a při pečlivě prováděné rešerši publikací z let 1989–2002 bylo nalezeno jen 100 dobře popsanych kazuistik. Jsou mezi nimi dokumentovány i 3 případy úmrtí dětí, jejichž matky užívaly léky. Ve všech 3 případech se však vyskytovaly ještě jiné pravděpodobné kauzality. Dítě, jehož matka užívala bromazepam, zemřelo s diagnózou syndrom náhlého dětského úmrtí. V anamnéze dítěte byly již dokumentovány apnoické pauzy dříve, než matka začala užívat lék. Ve druhém případě matka užívala fenytoin a fenobarbital, k úmrtí dítěte došlo zalehnutím v matčině lůžku. Ve třetím případě matka užívala velké dávky metadonu, zemřelé dítě bylo těžce celkově zanedbané. Z vyšetření vyplynulo, že muselo dostávat metadon ještě jinou cestou než jen mateřským mlékem.

Z rozboru všech 100 kazuistik vyplynulo, že nejvíce (51 %) případů bylo v souvislosti s léky ovlivňujícími CNS (antikonvulziva, antidepresiva, sedativa, opiáty,

antipsychotika). Antibiotika byla v souvislosti se 17 % nežádoucími účinky, antihistaminika jen 2 %.

Jak získat informace o riziku konkrétního léku?

Základním zdrojem informací týkajících se účinnosti a bezpečnosti každého registrovaného přípravku je souhrn informací o přípravku (SPC), kterým držitel rozhodnutí o registraci svůj přípravek dokumentuje. Texty SPC jsou dostupné na internetových stránkách www.sukl.cz v oddíle Léčiva, vyhledávání v databázi léčivých přípravků. Po zadání komerčního názvu přípravku se objeví tabulka s položkou SPC. SPC každého přípravku obsahuje vždy oddíl 4.6 nazvaný Těhotenství a kojení. Často lze však nalézt údaje o kojení i v jiných oddílech. Při nedostatku doložených údajů držitelé rozhodnutí o registraci většinou nabádají k opatrnosti nebo se jistí tím, že přípravek nedoporučují během kojení, zpravidla aniž uvádějí vysvětlení. Je důležité vědět, že pokud v odstavci věnovaném kojení najdeme např.: „Protože přípravek přestupuje v malém množství do mléka, není kojení během jeho užívání vhodné,“ nebo: „Vzhledem k nedostatku zkušeností u lidí se používání u kojících žen nedoporučuje,“ nemusí to ještě znamenat skutečnou kontraindikaci pro léčbu kojících žen v praxi. Pouze tam, kde je uvedena jednoznačná zdůvodněná kontraindikace, je třeba ji považovat za věrohodnou. Údaj, že lék přechází v malém množství do mateřského mléka, sám o sobě mnoho nevypovídá. Kromě ojedinělých výjimek (např. heparin nebo inzulin s mimořádnou velikostí molekul) téměř všechny léky přestupují v určitém, většinou malém množství do mateřského mléka. Sám o sobě tento údaj ještě nestačí pro kontraindikaci léčby během kojení.

Pročtení všech ostatních částí SPC nám může někdy podat lepší orientační pohled na možné riziko léku pro kojené dítě než samotná pasáž věnovaná kojení. Bohužel jsou však tyto informace převážně jen orientační, protože například farmakokinetika novorozence a malého kojence se do značné míry odlišuje od farmakokinetiky dospělého, popsané v SPC.

Z klinických údajů jsou důležité především indikace, kontraindikace, zvláštní upozornění a nežádoucí účinky. Zjistíme-li, že lék je určen pro přímou léčbu novorozenců, je zřejmé, že nebude příliš rizikový. Pokud mezi nežádoucími účinky budou např. jen zářivací obtíže, bude riziko nesrovnatelné s případy, kdy jsou nežádoucími účinky poruchy krevního obrazu, křeče nebo arytmie.

V oddíle věnovaném farmakodynamice se dozvíme, jaký je mechanismus účinku, kde lék působí a co ovlivňuje. Z parametrů farmakokinetiky je významná biologická dostupnost. Lék, který se nevstřebává zažívacím traktem (tedy musí být matce podáván např. injekčně), nebude zřejmě kojence

příliš ovlivňovat, i když u novorozence může být biologická dostupnost poněkud odlišná. Léky, které musí být podávány přísně nalačno, se budou pravděpodobně u kojence spolu s mlékem vstřebávat jen málo. Jiný důležitý údaj je doba, za kterou dojde po podání léku k maximálním plazmatickým koncentracím. Zanedlouho poté bude maximální koncentrace v mateřském mléce. Kojení je vhodné načasovat tak, aby dítě nepilo právě při maximální koncentraci léku v mléce. Pro většinu léků je to za 1–3 h po podání matce p.o., ale je celá řada výjimek (např. pro amoxicilin je to 4–6 h, metylprednisolon 8 h, naopak pro kofein jen 0,5 h). Nejvhodnější jsou léky, které lze užívat jen jednou denně. Mají být užívány po posledním večerním kojení, před nejdelším spánkem dítěte.

Lék, který má aktivní metabolity, představuje zvýšené riziko možných nežádoucích účinků. Velmi významná je informace o vylučování léku. Čím má lék delší eliminační poločas, tím představuje větší riziko možné kumulace v organismu dítěte. Zejména tam, kde je lék převážně vylučován ledvinami, je třeba vědět, že glomerulární filtrace vydrává u dítěte až asi ve 2–3 měsících věku, tubulární sekrece až po 7. či 8. měsíci, takže může snadno docházet ke kumulaci.

O samotné velikosti přestupu léku do mléka nás informují fyzikálně-chemické vlastnosti léku. Čím má lék menší velikost molekul, nižší vazbu na bílkoviny v mateřské plazmě, vyšší lipofilii a nižší stupeň ionizace, tím je třeba počítat s jeho vyšším přestupem do mateřského mléka. Léky podávané lokálně (oční či nosní kapky, inhalační spreje nebo aplikace na kůži v nevelkém rozsahu) zpravidla dosahují v mateřské plazmě jen minimální koncentrace, a tedy klinický význam pro kojené dítě bude zanedbatelný.

Teoretické údaje o možných rizicích léku vyčtené z SPC je potřeba doplnit o konkrétní klinické zkušenosti, jsou-li jaké. Nejlepší na to téma jsou 2 americké publikace: Briggs et al. – Léky v těhotenství a kojení (5) a Hale – Léky a mateřské mléko (6). Obě tyto publikace představují abecedně řazené účinné látky, pro každou je podrobně uveden souhrn dostupných údajů jednak o přestupu do mateřského mléka a o teoreticky možných rizicích, jednak o všech klinických zkušenostech s podáváním léku. Zejména první z uvedených knih by mohlo vlastnit novorozenecké nebo porodnické oddělení, při novorozeneckých odděleních někde fungují poradní centra pro potíže s kojením, v rámci kterých by mohla být i poradna pro podávání léků během kojení.

V češtině zatím existuje jen jediná nevelká brožurka Suchopára – Léky a jejich použití v laktaci (12). Přináší stručné informace o vylučování jednotlivých léků do mateřského mléka a porovnání doporučení výrobců léků s doporučením Americké pediatrické akademie (1). Na téma léky při kojení existují i různé přehledné články (4, 7, 9, 10).

Tabulka 1. Farmakologické ovlivnění tvorby mléka

Snižování	Zvýšení
estrogeny	metoklopramid
androgeny	imipramin
tamoxifen	fenotiazin
bromokriptin	sulpirid
levodopa	haloperidol
antihistaminika I. generace	reserpin
barbituráty	metyldopa
apomorfín	TSH
diuretika	
pyridoxin	

Žádný z léků zvyšujících tvorbu mléka není u nás k této indikaci doporučen pro velkou pravděpodobnost nežádoucích účinků u matky i dítěte

Tabulka 2. Léky kontraindikované během kojení

cytostatika, imunosupresiva	
estrogeny	v malých dávkách nejdříve po 6. týdnu (inhibice laktace)
litium	
námelové alkaloidy	bromokriptin snižuje laktaci ergotamin – zvracení, průjem, křeče
návykové látky	
radioaktivní izotopy	při krátkém poločasu rozpadu kojení jen přerušit
solí zlata	
léky kontraindikované při deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy	kyselina nalidixová sulfonamidy chloramfenikol nitrofurantoin chlorpromazin pyrimetamin, dapson salicyláty

Tabulka 3. Léky rizikové

antiarytmika	riziko arytmií
antiastmatika	sympatomimetika
antibiotika (některá)	chloramfenikol, chinolony, tetracykliny, cefalosporiny III. generace, metronidazol
antidiabetika perorální	riziko hypoglykemií
antiepileptika	četné nežádoucí účinky, neurologická společnost vypracovala doporučení pro podávání
antihistaminika	zejména I. generace
antihypertenziva	ovlivnění krevního tlaku kojence
antimigrenika	četné nežádoucí účinky
antiulceróza	riziko není jasné, ale vysoká koncentrace v mléce
bisfosfonáty	riziko hypotetické
hypolipidemika	riziko hypotetické
psychofarmaka	četné známé nežádoucí účinky
tyroideální léčiva	ovlivnění funkce štítné žlázy kojence

Garantem správného a co nejbezpečnějšího používání léků u nás je Státní ústav pro kontrolu léčiv. Z kapacitních důvodů zde zatím neexistuje přímá poradna pro podávání léků během kojení. V případě

Tabulka 4. Léky běžně užívané při kojení

acetylsalicylová kyselina	nepodávat dlouhodobě ani ve velkých dávkách
ambroxol	
aminofylin	
anestetika	při krátkém eliminačním poločase stačí jen kojení krátkodobě přerušit
antibiotika	lze podávat β-laktamy, makrolidy, aminoglykosidy, vankomycin, sulfonamidy po 2. měsíci věku, vždy možnost průjmu, event. alergizace
diazepam	pouze jednorázově, riziko kumulace, vhodnější je oxazepam
dimetikon	
heparin, enoxaparin, dalteparin	pro velikost molekul heparin vůbec nepřestupuje do mateřského mléka. O tzv. nízkomolekulárních heparinech není dostatek údajů, ale i u nich lze předpokládat prakticky nulový přestup do mléka pro velikost molekul.
inzulin	pro velikost molekul nepřestupuje do mléka
koфеin	při vyšších dávkách může působit dráždivost, neklid, poruchy spánku, v běžných dávkách dítěti nevaří
kontraceptiva perorální	jednosložková progestinová, raději až po 6. týdnu po porodu
kortikoidy	lze podávat v inhalační formě nebo lokálně na nevelkou plochu, celkově jen krátkodobě v malých dávkách
kromoglykát	
nesteroidní antirevmatika	nejvhodnější je ibuprofen, krátkodobě diklofenak, piroxikam není vhodný pro dlouhý eliminační poločas
nystatin	
oxytocin	
paracetamol	v běžných dávkách dlouhodobě prověřený v praxi, prakticky bez nežádoucích účinků

závažných nejasností je však možno obrátit se sem s konkrétním dotazem. Na druhé straně při jakékoli zkušenosti s potížemi kojence, jehož matka užívá léky, uvítá Státní ústav pro kontrolu léčiv nahlášení této informace na formuláři Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva (ke stažení na www.sukl.cz).

Léky užívané kojící ženou mohou nejen různou měrou ovlivnit kojené dítě, ale mohou i významně ovlivnit tvorbu mléka. Přehledně je uvádí tabulka 1.

Průnikem doporučení výrobců léků, odborných společností a klinických zkušeností je souhrn léků, považovaných všeobecně za kontraindikované při kojení (tabulka 2).

Další skupinou jsou léky, u nichž je třeba zvýšené opatrnosti (tabulka 3). Se skupinou léků kontraindikovaných se často překrývají. Odborný lékař někdy umožní po určitou dobu kojení např. ženě po orgánové transplantaci, která je léčena imunosupresivou. Mezi léky rizikovými je celá řada takových, které bude většina lékařů zodpovědně kontraindikovat při kojení. V literatuře se však najdou ojedinělé doložené případy žen, které při této léčbě kojily, někdy i zcela bez potíží. Některé z těchto léků lze podávat jen krátkodobě a v malých dávkách.

Tabulka 4 uvádí rámcový výběr léků nebo jejich skupin, které lze při obvyklých doporučeních užívat během kojení. I když jde o léky relativně bezpečné, vždy platí, že podání jakéhokoli léku kojící matce může vyvolat neočekávaný nežádoucí účinek. Proto je třeba poučení matky, zvýšené sledování kojených dětí a častější kontakt matky a lékaře.

Nejvíce nežádoucích účinků působí léky, které ovlivňují centrální nervový systém (antipsychotika, antidepresiva, antiepileptika, antimigrenika), a to

především spavost, útlum, slabé sání, nepřibývání na váze až váhový úbytek, bolesti břicha, neklid. Vzácněji byly po některých léčích pozorovány žloutenka, změny v krevním obraze a jaterních testech.

Většina antibiotik i při minimálních koncentracích v mléce může vyvolat u dítěte dysmikrobiu s průjmem. Převážně se jedná o nezávažné průjmy, které po ukončení léčby upraví kojení samo. Vzácně bývá popisována alergická vyrážka.

Antihistaminika mohou působit buď útlum, nebo častěji zvýšenou dráždivost. Jen vzácně bývají skutečnou překážkou v kojení.

Za léčbu kojící matky je zodpovědný lékař, který tuto léčbu indikoval. Musí zvážit poměr mezi přínosem kojení samého a známými nebo teoretickými riziky pro kojené dítě. Pokud výhody převažují, je třeba vždy informovat matku, jaká rizika by mohla nastat, čeho si má u dítěte všimnout a kdy se obrátit na lékaře. V případě zjištěných potíží je třeba buď změnit léčbu, nebo přerušit či ukončit kojení.

Lékař, který chce zachovat kojení dítěti, jehož matka užívá léky, nemá snadnou pozici. Údajů, které by mu pomohly při rozhodování, existuje většinou jen málo a i pokud existují, nebyvají snadno dostupné. Záleží na tom, nakolik je lékař ochoten vyhledávat údaje, prohloubit spolupráci s matkou a zvýšit pečlivost ve sledování dítěte. Odměnou je každé jednotlivé dobře prospívající dítě, jehož kojení nebylo zbytečně předčasně ukončeno.

Literatura u autorky.

MUDr. Eva Jirsová

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41, Praha 10
e-mail: eva.jirsova@sukl.cz