Principy farmakoterapie při kojení

Eva Jirsová
Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

Článek uvádí doporučení, jak hodnotit riziko léčiv užívaných matkou pro její kojené dítě. Možné riziko určitého množství léčiva, obsaženého v mateřském mléce, je vždy třeba porovnávat s přínosy kojení. Vzhledem k tomu, že kojení má velký význam nejen pro zdraví, správný růst a vývoj dítěte, ale také pro zdraví matky, nemělo by být nikdy doporučeno jeho předčasné ukončení kvůli léčbě matky, aniž by byly stanoveny závažné důvody. Při posuzování možného rizika je třeba prostudovat co nejvíce údajů o přestupu léčiva do mateřského mléka, o farmakokinetice daného léčiva v organismu dítěte a o jeho doložených či potenciálních nežádoucích účincích u kojených dětí. Rovněž je třeba posoudit celkový zdravotní stav konkrétního dítěte.
Základním zdrojem informací je Souhrn údajů o daném přípravku, který obsahuje doložené a schválené údaje. Pro většinu léčiv však nebývá dostupný dostatek dobře doložených údajů o používání léčiva během kojení, proto je zpravidla potřeba hledat co nejvíce dalších informací v odborné literatuře. Lékař, který kojící ženě doporučí užívání léčiva, by ji měl vždy vysvětlit možná rizika a poučit, čeho by si měla u svého dítěte všímat a kdy se eventuálně poradit s pediatrem. Farmakoterapie kojící ženy vždy vyžaduje, aby byl lékař v úzkém kontaktu s matkou a ve zvýšené míře sledoval stav kojeného dítěte.

Klíčová slova: kojení, mateřské mléko, kojené dítě, léčiva, nežádoucí účinky.

Principles of pharmacotherapy during breastfeeding

The article aims at recommendations how to assess the risk of drugs, taken by the mother, to her breastfed child. Some amount of drug present in breast milk always carries possible risks for an infant, however, these risks should be weight to benefits of breastfeeding itself. Breastfeeding offers big advantages for health state, healthy growth and development of the child, but also for the health of the mother. Therefore, it should not be prematurely terminated due to mother´s therapy without any concrete serious reason. During the assessment of possible risks for the infant it is necessary to study all available data on the transfer of the drug into breast milk, on pharmacokinetics in the infant and on the documented or suspected adverse reactions in breastfed infants. The general health state of the infant should be taken into consideration as well.
The basic source of information is the Summary of Product Information for the concrete medicinal product which contains well documented and approved data. However, for majority of medicinal products there is not enough of well-documented data on drug use during breastfeeding. Therefore, any further data should be searched in scientific literature. A physician who prescribes a medicine to a breastfeeding woman should always explain her all the possible risks and instruct her on the possible manifestation of adverse reactions and on the need to consult in time a paediatrician. During the treatment of the mother the physician should be with her in close contact and should carefully follow conditions of the breastfed child.

Key words: breastfeeding, breast milk, breastfed child, drugs, adverse drug reactions.

Lékař jakékoli odbornosti, který má v péči ženy ve fertilním věku, se může ve své ambulanci nebo v nemocnici setkat s kojící ženou, pro niž musí zvolit vhodnou léčbu. Rovněž lékárníci se v lékárnách setkávají s dotazy na vhodnost určité léčby pro ženu, která kojí. Proto je potřeba, aby jak lékaři, tak farmaceuti věděli, kde mají hledat vhodné informace a jak kojícím ženám co nejlépe poradit.

Farmakoterapie kojící ženy je specifická situace. Léčivo užívá žena, která léčbu potřebuje, ale ve většině případů bude toto léčivo v nějakém množství přijímat i kojené dítě spolu s mateřským mlékem. Pouze velmi málo léčivých látek do mateřského mléka téměř vůbec nepřestupuje (např. warfarin či heparin).

Většina léčiv se v mateřském mléce objevuje a nikdo si nepřeje, aby byl novorozenec či malý kojenec zbytečně vystaven jejich možným nežádoucím účinkům. Při léčbě každého pacienta se vždy posuzují očekávané přínosy léčby oproti

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Jirsová, eva.jirsova@sukl.cz
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 84, 100 41 Praha 10

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2019; 33(4): 24–29
Článek přijat redakcí: 30. 8. 2019
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2019

možným rizikům a dbá se na to, aby přínosy co nejvíce převyšovaly rizika. U kojeného dítěte je toto posuzování odlišné. V mléce sice většinou přijímá určité množství léčiva, který z léčebných důvodů nepotřebuje a u nějž nemůžeme vyloučit vznik nežádoucích účinků, riziko možných nežádoucích účinků však posuzujeme oproti přínosům kojení jako takového.

Přínosy kojení

Základem posuzování, ze kterého je třeba vycházet, jsou významné benefity kojení. Mateřské mléko je unikátní a nejlepší výživa novorozenců a kojenců. Má optimální zastoupení jednotlivých výživových složek, které se s růstem a zráním dítěte mění a přizpůsobují jeho aktuálním potřebám. Mateřské mléko navíc obsahuje celou řadu imunologicky aktivních a růst podporujících složek (dosud je známo více než 1000 složek, z nichž mnoho je multifunkčních) a má nezastupitelnou úlohu v rozvoji reaktivní imunity. Obsahuje složky, které se podílejí na vytvoření, selekci a udržování optimálního složení střevní mikroflóry tím, že inhibují růst patogenů a podporují růst bifidogenní flóry. Po porodu se v mateřském mléce nacházejí všechny typy lymfocytů, včetně paměťových buněk. Zajišťují imunoprotekci především na sliznicích gastrointestinálního traktu, ale i jinde. Řada studií prokázala, že u kojených dětí je významně nižší výskyt různých infekčních onemocnění jako průjmů, infekcí dolních dýchacích cest či zánětů středního ucha. Další studie ukazují, že kojení může snižovat i výskyt různých imunologicky podmíněných nemocí, jako je celiakie, nespecifické střevní záněty, diabetes 1. typu, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, možný je i ochranný vliv kojení na výskyt syndromu náhlého dětského úmrtí. Kojení je rovněž spojováno s možným pozitivním ovlivněním mozkových kognitivních funkcí a s nižším výskytem hypertenze a ateroskleróz v pozdějším věku. Mateřské mléko podporuje zdraví, správný růst a vývoj dítěte, proto by zejména novorozenci a malí kojenci neměli být nikdy zbytečně připraveni o možnost být kojeni (1, 2, 4, 5). Mateřské mléko plně uspokojuje potřeby rostoucího a vyvíjejícího se kojence do 6 měsíců věku. Dle doporučení WHO i MZČR a Národní komise pro kojení mají být v optimálním případě děti plně kojeny až do konce 6. měsíce, dále s postupným zaváděním příkrmů tak dlouho, jak to matce i dítěti vyhovuje (5). Evropská společnost pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPHGAN) diskutovala možné výhody dřívějšího zavádění lepku do stravy (od 4. měsíce), tyto výhody nejsou v současné době jasně doloženy. Dle aktuálně platného doporučení ESPHGAN z r. 2017 je ponechána určitá flexibilita – plně kojit minimálně 4 měsíce a nejdéle 6 měsíců (6).

Kojení přináší přímé zdravotní výhody i matce – u kojících žen dochází k rychlejší poporodní regeneraci organismu, k lepší remineralizaci kostí se zjištěným menším počtem fraktur pánve v klimakteriu, rovněž byla zjištěna nižší incidence rakoviny vaječníků a karcinomu prsu v premenopauze u žen, které kojily. Kromě všech uvedených zdravotních benefitů pro dítě i matku působí kojení příznivě i na psychický vývoj dítěte a na budování vztahu mezi oběma. V neposlední řadě přináší i výhody ekonomické a ekologické (1, 2).

Ze všech uvedených údajů o široké prospěšnosti kojení vyplývá, že každé neopodstatněné předčasné ukončení kojení poškozuje jak dítě, tak matku z mnoha různých důvodů. I dobře míněné doporučení kojení jen přerušit na dobu léčby matky může vést k nechtěnému ukončení kojení, protože se nemusí podařit udržet laktaci a kojení posléze znovu obnovit. Lékař nebo farmaceut, který matce doporučí, aby přestala kojit kvůli možným rizikům její farmakoterapie, musí znát skutečná možná rizika léčiva pro kojené dítě a musí umět zdůvodnit, proč jsou tato rizika tak závažná, že převyšují benefity kojení.

Posuzování rizik léčiv během kojení

Kojící ženy patří mezi tzv. zranitelnou populaci (spolu s těhotnými, dětmi, seniory). Při vývoji nového léčiva se obáváme možnosti zvýšeného rizika nežádoucích účinků u kojených dětí, a proto nejsou kojící ženy zařazovány mezi subjekty klinických hodnocení. Když je zaregistrován léčivý přípravek s obsahem zcela nové léčivé látky, neexistují žádné údaje o jeho používání během kojení, a proto není doporučen pro léčbu kojící ženy. Pokud však nejsou známy důvody pro závažné ovlivnění kojence (především na základě rizikového bezpečnostního profilu spolu s farmakokinetickými údaji, svědčícími pro možnost výrazného ovlivnění kojence), nemá být kojení během léčby automaticky zakazováno. Vyjádřit se k možnosti léčby kojící ženy je však velmi obtížné. Vždy je potřeba posoudit pravděpodobnost velikosti přestupu léku do mateřského mléka, farmakokinetiku léku v organismu dítěte, bezpečnostní profil léčiva u obecné populace s posouzením, jak specificky závažné by popsané nežádoucí účinky mohly být pro nedonošené, novorozené nebo vyvíjející se kojené dítě. Do úvahy je nutné vzít i osobnost matky, její motivaci a vůli kojit a také její schopnost sledovat dítě, včas detekovat možné potíže a komunikovat je s lékařem. Farmakoterapie kojící ženy vždy znamená zvýšenou zátěž pro pediatra, který se o dítě stará – musí dítě ve zvýšené míře sledovat, poučit matku, čeho by si měla u svého dítěte všímat a při jakých příznacích se přijít poradit. Na rozdíl od rizika léčiv v průběhu těhotenství, kdy užití léčiva během kritické periody fetálního či embryonálního vývoje může způsobit nevratné poškození dítěte pro celý jeho život, je riziko léčiv během kojení odlišné. Užití jedné či několika málo dávek léčiva matkou zpravidla nemůže závažně poškodit kojené dítě (výjimkou však mohou být např. radioaktivní izotopy). Riziko nežádoucích účinků pro dítě se zpravidla zvyšuje se zvyšující se kumulativní dávkou. Během protrahované léčby matky se mohou postupně objevovat nežádoucí účinky, jejichž intenzita a závažnost se může s další léčbou zvyšovat. Proto je zde zpravidla prostor pro sledování dítěte a řešení ukončení kojení či vysazení nebo změny léčby až v případě, že se skutečně u dítěte objevují možné závažnější nežádoucí účinky.

Vliv léčiva na kojení/kojené dítě

Mnoho léčiv může ovlivňovat tvorbu prolaktinu, a tedy tvorbu mateřského mléka. Údaje, zjištěné u nekojících žen, však nelze jednoduše extrapolovat na kojící ženy, u nichž už kojení dobře funguje. Léčiva, která výrazně snižují hladiny prolaktinu, by neměly dostávat ženy krátce po porodu, u nichž se laktace teprve vytváří. Např. estrogeny mohou i v malých dávkách výrazně utlumit laktaci v prvních týdnech po porodu, proto nemá kojící žena užívat ani nízkodávkovanou kombinovanou hormonální antikoncepci minimálně šest týdnů po porodu. V systému spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv SÚKL je dokumentován případ, kdy mladá zdravá žena, velmi motivovaná pro kojení, dostala krátce po porodu perorální antikoncepci i s estrogenní složkou. Přesto, že se

velmi snažila kojit, laktace se jí za krátkou dobu zcela zastavila. Obdobně laktaci výrazně inhibují ergotové deriváty (bromokriptin), řada dalších látek nemá být podávána krátce po porodu, dokud není laktace plně funkční, nebo u žen, které mají s tvorbou mléka potíže – týká se pseudoefedrinu, levodopy, barbiturátů, apomorfinu, tamoxifenu. Riziko ovlivnění laktace diuretiky a antihistaminiky 1. generace platí pouze pro užívání extrémně vysokých dávek, ne dávek běžně doporučovaných (2).

Léčivo, které dítě přijímá v určitém množství v mateřském mléce, mu může způsobit některé nežádoucí účinky. V naprosté většině všech dosud popsaných nežádoucích účinků u kojených dětí se jedná o přechodné reakce, které se postupně mohou zhoršovat, ale po ukončení léčby nebo kojení odezní. Mezi nejčastější známé nežádoucí účinky patří útlum, zvýšená spavost, zhoršené pití mléka a s ním spojený váhový úbytek, naopak však může jít o zvýšenou dráždivost, neklid, pláč, nespavost, bolesti bříška a poruchy stolice nebo o kožní reakce různého typu. Některé léky mohou vyvolat poškození jater nebo krvetvorby. Je třeba pomýšlet i na to, že některé léky by mohly způsobit poruchy vývoje projevující se odchylkami v neuropsychickém vývoji. Dosud však takovéto ovlivnění kojeného dítěte nebylo přímo prokázáno. V případě valproátu, u nějž jsou známé neuropsychické potíže během vývoje dětí, exponovaných valproátu in utero, několik studií nezjistilo žádné neuropsychické odchylky ve vývoji dětí, jejichž matky užívaly valproát během kojení (7, 8).

Hodnocení rizika léčiv pro kojené dítě

Při hodnocení rizika konkrétního léčiva pro konkrétní kojené dítě je třeba posuzovat, jak velkou dávku léčiva bude spolu s mlékem přijímat, jak se toto léčivo přijaté dítětem v mléce per os bude vstřebávat, metabolizovat a vylučovat, jak závažné nežádoucí účinky jsou pro dané léčivo známy a jaký je celkový stav dítěte.

Množství léčiva v mateřském mléce

Jak je uvedeno výše, naprostá většina léčiv přechází z plazmy matky do jejího mléka, převážně však ve velmi malých množstvích, která zpravidla nemají významnější klinický dopad na kojené dítě. Proto pouhé konstatování, že léčivo přestupuje do mateřského mléka, není rozhodně validní argument pro to, že se léčivo nemá užívat během kojení. Většina léčiv v nějakém množství do mateřského mléka přestupuje a v mnoha případech je kojení možné. Pro rozhodování o vhodnosti kojení je důležité znát, jak velké množství léčiva se v mléce nachází, tedy v podstatě, jak velkou dávku bude dítě s mlékem dostávat. Na velikost přestupu léčiva do mléka lze ve většině případů usuzovat z velikosti plazmatické koncentrace u matky, protože naprostá většina léčiv přestupuje do mateřského mléka (nebo také zpět do plazmy) podle koncentračního gradientu. Léčiva aplikovaná topicky, která dosahují minimálních plazmatických koncentrací u léčené osoby (jako jsou oční a nosní kapky, kožní aplikace na nevelkou plochu, částečně i inhalační aplikace), nemohou prakticky kojené dítě ovlivnit, protože v mateřském mléce budou zpravidla v nedetekovatelných koncentracích. Pro velmi hrubý odhad velikosti přestupu léčiva do mléka mohou sloužit jeho fyzikálně-chemické vlastnosti – snáze přestupují malé molekuly, volné molekuly, které nejsou příliš vázány na plazmatické bílkoviny, látky vysoce lipofilní nebo slabě zásadité s nízkým stupněm ionizace. Fyzikálně-chemické vlastnosti léku však mohou přispět k posuzování rizika léčiva pro kojence jen velmi okrajově, spíše jen v extrémních situacích. Neznamená to tedy, že např. po vstupu na trh nové monoklonální protilátky s velkou molekulární hmotností lze automaticky doporučit kojení bez jakéhokoli omezení jen proto, že se jedná o velké molekuly. Je známo, že zejména krátce po porodu do mateřského mléka přestupují širokými mezibuněčnými prostory i větší molekuly. Proto je vždy potřeba znát i doložené údaje o koncentracích léku v mléce, ne se jednoduše spolehnout na fyzikálně-chemické vlastnosti dané látky (2, 4, 9).

Riziko množství léčiva v mateřském mléce se týká rovněž celkové kumulativní dávky. Při dlouhodobé nebo chronické léčbě matky je možné riziko pro kojené dítě vyšší než u krátkodobější léčby. Jednorázová dávka či jen několik málo dávek zpravidla kojené dítě významněji neovlivní. V ojedinělých případech velmi rizikových látek, jako jsou radioaktivní izotopy, lze omezení rizika pro kojené dítě vyřešit přerušením kojení na dobu pěti eliminačních poločasů dané látky.

V neposlední řadě je třeba vzít do úvahy i celkové množství vypitého mléka s určitou koncentrací léčiva. Pokud dítě není plně kojeno, ale kojí se např. jen před spaním, bude denní dávka přijatého léčiva nižší než u plně kojeného dítěte. V některých případech lze načasovat dobu kojení tak, aby neproběhla v době maximální koncentrace léčiva v mléce, což nastává zpravidla krátce po dosažení maximální plazmatické koncentrace u matky. Tento údaj lze zpravidla běžně nalézt v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro daný léčivý přípravek, v b. 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti.

Studií, které poskytují údaje o přestupu látek do mateřského mléka, je sice všeobecně málo, ale vzhledem ke zvyšujícímu se zájmu lékových regulačních autorit o problematiku podávání léčiv během kojení lze očekávat, že jich bude přibývat. Pokud je známa průměrná koncentrace léčiva v mléce (používá se buď plocha pod křivkou koncentrací v čase, nebo nejvyšší naměřená koncentrace jako „worst case scenario"), používá se k výpočtu dávky léčiva, kterou dítě přijme spolu s mlékem během 24 hod. Výpočet je jen přibližný, standardně se dosazuje průměrná konzumace mléka 150 ml/kg hmotnosti a den. Pro přibližnou představu o možném ovlivnění kojence dávkou léčiva, kterou přijal v mléce, se používá údaj „relativní dětská dávka". Tento údaj uvádí, kolik procent z dávky užité matkou přijalo kojené dítě (dávka je vztažena na kg hmotnosti). Čím je relativní dětská dávka nižší, tím je i nižší riziko možného ovlivnění dítěte. Pro mnoho léčiv je tato relativní dětská dávka nižší než jedno procento, což napovídá, že při takto malém množství léčivo u dítěte nezpůsobí klinicky významné nežádoucí účinky. Dle některých odborných názorů je riziko při relativní dětské dávce do 10 % přijatelné, ovšem při hodnotách kolem 10 % je třeba s možným rizikem počítat.

Farmakokinetika léčiv v organismu dítěte

Znalost množství léčiva, které kojenec přijímá v mateřském mléce, ještě nemusí přímo určovat riziko možného ovlivnění. Další důležitou informací je farmakokinetika daného léčiva v organismu dítěte. Dítě vždy přijímá léčivo s mlékem per os. Pokud se dané léčivo nevstřebává, nebo vstřebává jen velmi omezeně z gastrointestinálního traktu, riziko celkových nežádoucích účinků nebude pravděpodobné. V takovém případě je třeba pouze pamatovat na možnost lokálního působení ve střevech a s tím

spojených nežádoucích účinků, jako je průjem, střevní koliky, nadýmání apod. Vstřebávání léčiv z gastrointestinálního traktu se však u malých dětí může lišit od dospělých, ve výjimečných případech může u nejmenších dětí docházet k malému vstřebání látek, které se později nevstřebávají vůbec. Jiným farmakokinetickým parametrem, který se zpravidla liší u dětí a dospělých, je schopnost jater metabolizovat léčivé látky. Metabolická kapacita jater vyzrává až během 2–3 měsíců života, a to různě pro různé látky. Velmi důležitý farmakokinetický údaj, který by měl být vždy vzat do úvahy při posuzování vhodnosti určitého léčiva pro kojící ženu, je renální eliminace. Renální funkce vyzrávají v průběhu prvního roku života, glomerulární filtrace po 2–5 měsících věku, tubulární sekrece ještě později (10). Léčivo, které má u dospělých dlouhý eliminační poločas, se bude u malého kojence eliminovat mnohem pomaleji, bude docházet ke kumulaci a tím ke zvýšení rizika možného ovlivnění dítěte. Rovněž v případě vzniklého nežádoucího účinku bude i po ukončení kojení či vysazení léčby ještě dlouho přetrvávat zvýšená hladina v plazmě dítěte. Proto je při výběru léčiva, vhodného pro kojící ženu, vždy potřeba posuzovat rychlost jeho vylučování z organismu a preferenčně volit léky s co nejkratším eliminačním poločasem (4). Základní informace o farmakokinetice konkrétního léčiva u dospělých (zejména biologická dostupnost, způsob eliminace a eliminační poločas) jsou dostupné v daném SmPC, b. 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti. Tyto údaje je nutné zhodnotit s ohledem na odchylky v dětském věku.

Nežádoucí účinky u kojených dětí

Při volbě léčiva pro kojící ženu je vždy potřeba posoudit jeho bezpečnostní profil. V odborné literatuře lze vyhledat dosud zjištěné nežádoucí účinky přímo u kojených dětí. Tyto údaje jsou velmi cenné pro posuzování možných rizik léku pro kojence, mají však své limitace. Pokud někdo pozoruje a popíše nějaké potíže u kojeného dítěte, jehož matka užívá určité léčivo, neznamená to automaticky, že se jedná o skutečné nežádoucí účinky léčiva. Jednotlivé případy jsou pouhým podezřením na nežádoucí účinky. Pokud se však určitá potíž objevuje opakovaně po léčbě matky stejným léčivem a ještě navíc se jedná o nežádoucí účinek očekávaný u léčených osob, je pravděpodobnost nežádoucího účinku vysoká. U mnoha léčiv však nejsou veřejně dostupné žádné údaje o možných nežádoucích účincích u kojených dětí. V každém případě je však třeba posoudit výskyt všech nežádoucích účinků daného léčiva u léčených osob a zvažovat jejich riziko a závažnost pro malé dítě. SmPC obsahuje v b. 4.8 – Nežádoucí účinky – přehlednou tabulku všech dosud doložených nežádoucích účinků i s frekvencí výskytu (11). Při rozvaze o vhodnosti určitého léčiva pro kojící ženu je třeba kombinovat údaje o množství léčiva přijatého s mlékem a o jeho dalším osudu v organismu dítěte se závažností možných (nebo skutečně doložených) nežádoucích účinků.

Celkový stav kojeného dítěte

Rozvaha o možném riziku léčiva pro kojené dítě musí zahrnovat i stav konkrétního kojence. Čím je dítě mladší a nezralejší, tím více může být ovlivněno nežádoucími účinky léčiva, ať už kvůli zvýšenému přestupu léčiva do mléka krátce po porodu, kvůli nezralé farmakokinetice nebo kvůli nezralosti tkání a orgánů, na něž může léčivo působit nežádoucím způsobem. Nejzranitelnější jsou nedonošené děti a novorozenci. Vždy je vhodné, pokud lze zahájení léčby matky oddálit alespoň o nějakou dobu po porodu. U některých léčiv se může různit doporučení podávání během kojení ve vztahu ke stavu kojeného dítěte – např. při kojení nedonošených a novorozených dětí se určité léčivo nemá podávat, při kojení starších dětí je léčba možná. Někteří kojenci mohou mít specifické potíže, které by mohly být potencovány nežádoucími účinky léku. Např. matka dítěte trpícího apnoickými pauzami by neměla užívat opiáty, které mohou samy apnoe vyvolat (4, 13).

Informace o používání léčiv během kojení

Základní schválené informace o každém registrovaném léčivém přípravku poskytuje SmPC. SmPC všech u nás registrovaných léčivých přípravků jsou uložena v Databázi léčivých přípravků a volně dostupná na webu SÚKL (11). SmPC všech léčivých přípravků mají jednotnou strukturu, klíčovým pro posuzování léčby během kojení je b. 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení. Odstavec věnovaný kojení je vždy mnohem kratší než informace o užívání léčiv během těhotenství. Odráží to skutečnost, že všeobecně je dostupno mnohem méně údajů o používání léčiv během kojení než během těhotenství, přičemž je známo, že rozhodování o léčbě během těhotenství také není snadné vzhledem ke zpravidla nedostatečnému množství informací. Postupně však dochází ke zvyšování zájmu o léčbu kojících žen jak na úrovni Evropské agentury pro léčivé přípravky, tak v jednotlivých národních lékových agenturách a informace o kojení v SmPC se postupně zlepšují, ovšem vždy jsou limitovány dostupnými údaji, kterých bývá málo. Informace o kojení v b. 4.6 SmPC má obsahovat základní údaj o velikosti přestupu léčiva do mateřského mléka (např. „přechází jen v zanedbatelném, velmi malém, značném množství"), v ideálním, avšak zatím spíše ojedinělém případě, bývá uvedena i relativní dětská dávka. Pokud existují významné farmakokinetické údaje pro kojené dítě, bývají připomenuty – např. „léčivo se nevstřebává z gastrointestinálního traktu, proto je riziko celkového ovlivnění kojence zanedbatelné", nebo „z důvodu dlouhého eliminačního poločasu hrozí riziko kumulace". Dále bývá uvedena informace o nežádoucích účincích – např. „nežádoucí účinky nebyly dosud u kojených dětí pozorovány", „u kojených dětí byla pozorována spavost a špatné prospívání", nebo je informace založena jen na obecných znalostech o rizicích léku, např. „vzhledem k možnosti závažného ovlivnění centrálního nervového systému není léčba během kojení vhodná". Souhrnné doporučení pro používání léku během kojení může být např. „léčba během kojení není vhodná/není doporučena", „lék je možno podávat během kojení pouze krátkodobě", „lék je možné podávat během kojení, avšak pouze za zvýšeného dohledu". Mohou být uvedeny i nežádoucí účinky, které lze očekávat, a co je třeba u kojeného dítěte sledovat.

Kromě souhrnu údajů v b. 4.6 SmPC je však vhodné prostudovat i další informace – zda je léčivo indikováno pro vlastní léčbu novorozenců či malých dětí, jaké má kontraindikace, jaká jsou zvláštní upozornění v b. 4.4, jaké všechny nežádoucí účinky jsou popsány v b. 4.8 a farmakokinetické údaje v b. 5. 2.

Bohužel u mnoha léčivých přípravků, zejména u těch novějších, nejsou zatím známy žádné údaje o užívání během kojení ani o přestupu do mateřského mléka. Schválená informace v b. 4.6 SmPC potom nemůže uvést nic jiného než např. „vzhledem k tomu, že nejsou dostupné

žádné údaje o užívání během kojení a riziko závažných nežádoucích účinků u kojence nelze vyloučit, léčba během kojení se nedoporučuje (nebo léčené ženy nemají kojit)".

Pokud informace uvedené v SmPC nejsou dostatečné pro posouzení vhodnosti léčby kojící ženy, je třeba hledat v odborné literatuře. Velmi dobrý zdroj údajů je americká databáze LactMed (12), která je volně dostupná a průběžně aktualizovaná. Po zadání názvu léčivé látky jsou informace jednotně řazeny – nejprve celkové doporučení, jak postupovat při doporučení léčby kojící ženě, následuje souhrn všech dostupných údajů o přestupu daného léčiva do mateřského mléka (často bývá uvedena relativní dětská dávka), údaje o plazmatických koncentracích přímo u kojených dětí (jsou-li dostupné), údaje o pozorovaných nežádoucích účincích u kojených dětí a o riziku ovlivnění laktace. Všechny informace jsou doloženy citacemi publikací, z nichž pocházejí, takže je možné vyhledat přímo zdrojová data.

Pro pracoviště, na kterém jsou častěji ošetřovány kojící ženy, je vhodné pořídit knihu prof. Schaefera pojednávající o lécích v těhotenství a při kojení (13). Poskytuje informace jak o jednotlivých látkách, tak o volbě vhodné látky v rámci terapeutické skupiny. Zabývá se léčivy používanými v Evropě, takže obsahuje informace o některých látkách chybějících v databázi LactMed, které nejsou používány ve Spojených státech amerických.

Volba léčiva, které může užívat kojící žena

Kojící žena by se rozhodně měla vyhnout jakémukoli zbytečnému užívání léčiv, a to včetně vitaminů ve vyšších dávkách nebo i potravinových doplňků.

Na druhé straně tam, kde je léčba správně indikovaná a nezbytná, je potřeba vysvětlit nutnost léčby i během kojení. Jsou doložené údaje, že kojící ženy někdy svévolně nezahájí léčbu doporučenou lékařem, protože mají obavy o své dítě. Při závažných zdravotních potížích může však být negativně ovlivněna schopnost kojit a kvůli neléčeným potížím matky může být poškozeno i samo dítě.

V léčbě je potřeba užívat co nejnižší, avšak ještě účinné dávky, protože riziko ovlivnění dítěte je významně závislé na velikosti dávky léčiva, kterou dítě s mlékem přijímá.

Je-li to možné, je vhodné upřednostnit lokální léčbu (včetně inhalační), protože u té jsou vždy významně nižší plazmatické koncentrace, a tedy i přestup látky do mléka.

Během kojení je lépe nepoužívat nejmodernější léčbu, protože u nových léčivých přípravků zpravidla zcela chybí jakékoli údaje o používání během kojení. Je vhodnější volit starší léčbu, pro kterou je dostupno více údajů.

Při volbě vhodného léčiva je potřeba zjistit co nejvíce údajů, které mohou mít vztah k riziku užívání během kojení – tj. vždy pečlivě přečíst údaje v SmPC v b. 4.6, včetně relevantních farmakokinetických údajů a všech údajů o známých nežádoucích účincích. Důležitou informací, která přispívá k možnosti doporučit léčivý přípravek kojící matce, je informace o schváleném používání pro novorozence a nejmenší kojence. Informace v SmPC je velmi vhodné doplnit odbornými údaji ze studií a literatury, především databáze LactMed je rychle, snadno a volně dostupná.

Je-li nutná krátkodobá léčba rizikovým přípravkem, který nemá dlouhý eliminační poločas, je potřeba matce vysvětlit, aby kojení přerušila na dobu pěti eliminačních poločasů, kdy bude rizikový lék z jejího organismu již prakticky zcela vyloučen. Po dobu přerušení kojení by měla dítě krmit alternativními postupy a pravidelně odstříkávat mléko, aby laktace zůstala zachována. V takovém případě je vhodné doporučit konzultaci s laktační poradkyní.

Každé léčivo, i to, které je běžně doporučováno jako bezpečné během kojení, může způsobit některé nežádoucí účinky. Proto je nutné o doporučené léčbě vždy s kojící matkou promluvit a vysvětlit jí, že je potřeba dítě pečlivě sledovat a v případě změn v jeho běžných projevech se včas obrátit na pediatra. Pokud je známo, jaké nežádoucí účinky je u kojeného dítěte možné očekávat, je potřeba konkrétně informovat matku o možných rizicích.

V případě léčiva, u kterého jsou určitá závažnější rizika pro dítě pravděpodobná, je nutné probrat s matkou, jak moc si přeje kojit, a posoudit, zda je schopná pečlivě si všímat vzniku potíží u dítěte a blízce spolupracovat s lékařem. Možná rizika je nezbytné dobře vysvětlit.

Spolupráce dětského lékaře s matkou má zásadní význam. Matka je s dítětem stále v kontaktu a je-li vnímavá, může včas podchytit vznikající potíže a po dohodě s lékařem jim zabránit včasnou změnou či ukončením léčby nebo ukončením kojení. Pokud si matka velmi přeje kojit i při rizikovější léčbě, je možné se s ní domluvit např. na občasném odběru ke zjištění plazmatické koncentrace léčiva u dítěte.

Mnoho léčiv je běžně doporučováno během kojení, i když ani u nich nelze nikdy zcela vyloučit možnost určitého ovlivnění dítěte.

Pokud žena potřebuje léčbu, pro niž můžeme volit látku z určité skupiny, je potřeba porovnat údaje o rizicích pro kojené dítě a volit relativně nejbezpečnější látku z dané skupiny.

Následují informace jsou jen velmi základním návodem pro volbu vhodných léčiv z určitých skupin. Lékař či farmaceut, který konzultuje s kojící matkou vhodnost konkrétního léčiva, nemůže nikdy rozhodovat podle zjednodušeného krátkého návodu. Vždy by se měl snažit zjistit co nejvíce dostupných informací a na jejich základě spolu s matkou domluvit, jaká léčba je nejvhodnější, jaká by mohla mít rizika a jak je potřeba sledovat kojené dítě.

- Antibiotika mohou být často nezbytná pro léčbu ženy, i když kojí. Obecně platí, že i přes minimální koncentrace v mateřském mléce u většiny antibiotik může i velmi malé množství antibiotika ve střevě kojence vyvolat dysmikrobii a vést k průjmu. Nejvhodnější volbou pro kojící jsou β-laktamy (včetně potencovaných), event. cefalosporiny, kromě kojení novorozenců lze podávat také makrolidy.
- Mezi analgetiky je nejvhodnější volbou paracetamol nebo ibuprofen (nízké koncentrace v mléce, dlouhodobě dobrá klinická zkušenost). I tato léčiva je však třeba užívat po co nejkratší dobu a v co nejnižších účinných dávkách.
- V léčbě hypertenze je po dobu kojení lépe volit starší doloženou léčbu, tj. methyldopu, event. některé β-blokátory, vždy sledovat bradykardii a příznaky hypotenze u dítěte. Neznamená to, že by kojící žena nemohla užívat i jiná antihypertenziva, ale u dalších skupin je známo méně informací o kojení.
- V léčbě astmatu lze s výhodou používat inhalační léčbu. Antihistaminika lze užívat, ale je nutné sledovat možný útlum nebo naopak dráždivost. Bezpečnost celkového podávání kortikosteroidů je závislá na dávkách – relativně bezpečné jsou např. dávky prednisonu do 20 mg/d nebo prednisolonu do 50 mg/d.
- Při léčbě diabetu je lépe po dobu kojení zůstat na inzulinu (jak tomu bylo nejspíše

i v těhotenství), protože orální antidiabetika mohou vést k hypoglykemii u kojence.

- Mezi nejvíce riziková léčiva z pohledu možnosti ovlivnění kojeného dítěte patří ta, která ovlivňují centrální nervový systém. Rozhodování o léčbě antipsychotiky je velmi obtížné, často může být nejbezpečnější variantou omezit dobu kojení při pečlivém sledování dítěte (např. na max. 3 měsíce), nebo kojení raději nezahájit, zejména u rizikových novorozenců, nedostatečně kompenzovaných matek, látek s velmi dlouhým eliminačním poločasem a rizikovým bezpečnostním profilem. Antiepileptika zpravidla lze během kojení podávat, ale je potřeba provést pečlivou individuální volbu léčiva. Některé látky (např. lamotrigin, ethosuximid) dosahují relativně vysoké koncentrace v mléce i plazmě kojených dětí a mohou působit nežádoucí účinky, zejména spavost, dráždivost a neprospívání, kojené děti je proto třeba pečlivě sledovat. Mezi antidepresivy je relativně nejvhodnější sertralin a paroxetin (nízké koncentrace v mléce, dosud dobrá klinická zkušenost – vždy však nutné sledovat u kojence spavost, apatii, neprospívání, dráždivost či gastrointestinální potíže).

Léčivých přípravků, které jsou jasně kontraindikovány pro léčbu kojících žen, je v podstatě málo. Obecně sem patří většina cytostatik a imunosupresiv, většina antipsychotik, námelové alkaloidy, radioaktivní izotopy, dlouhodobější léčba opiáty apod. I tyto kontraindikace však mohou být relativní – např. existují doložené případy, kdy ženy léčené cyklosporinem úspěšně kojily několik měsíců a děti byly v pořádku. Rozhodnutí o léčbě vždy závisí na dohodě lékaře s matkou, na zvážení všech aspektů možného rizika pro dítě a na ochotě lékaře být v úzkém kontaktu s matkou a ve zvýšené míře se věnovat kojenému dítěti.

LITERATURA

1. American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the Use of Human Milk. Pediatrics [online]. 2012; 129(3): e827-e841, dostupné na: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011–3552
2. Wambach K, Riordan J. Breastfeeding and human lactation, Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2016.
3. WHO: Breastfeeding and Maternal Medication, Recommendations for Drugs in the 11th WHO Model List of Essential Drugs. WHO 2002.
4. Hale T.W. Medications and Mother's Milk., 2019, 18th edition, Spronger Publishing Co Inc.
5. WHO Guideline Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services 2017, dostupné na https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf;jsessionid=4659A70EAB2D0FABC47A09BF325F2FF4?sequence=1
6. Complementary Feeding. A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nurt. 2017; 64(1): 119–132.
7. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. JAMA Pediatr. 2014; 168: 729–736.
8. Vajda F. Epilepsy. Effects of exposure to antiepileptic drugs during development. Nat Rev Neurol. 2014; 10: 11–12.
9. Briggs G.G, Freeman R.K, Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 11h ed. Lippincott Williams & Wilkins 2017.
10. Matalová P, Urbánek K, Anzenbacher P: Specific features of pharmacokinetics in children, Drug Metab Rev. 2016; 48(1): 70–79.
11. Databáze léčiv, dostupná na http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
12. LactMed (součást databáze Toxnet) dostupná na http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT
13. Schaefer Ch, Peters P. W. J, Miller R. K. Drugs during Pregnancy and Lactation, Elsevier Books, 2014, 3rd edition.

23. ROČNÍK KONFERENCE MICROSOMES AND DRUG OXIDATIONS (MDO), 30. 8.–3. 9. 2020, PRAHA

Příští rok se uskuteční v Praze 23. ročník konference Microsomes and Drug Oxidations (MDO). Tato konference s více než 50letou tradicí přivede do Prahy nejlepší vědce v oblasti metabolismu léčiv, cytochromu P450, biotransformačních enzymů, farmakokinetiky, farmakogenetiky, regulací metabolismu léčiv nebo transportérů léčiv. Pozvání přijali špičkový odborníci, kteří se málokdy sejdou na společné konferenci.
Více informací na https://mdoprague2020.cz/