

Лекарствен бюлетин

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-7593
год. XII, брой 1, 2007

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВА В КЪРМАТА

стр. 1

Преминаване на лекарства в кърмата

Доза при кърмачето и плазмена концентрация

Оценка на риска за кърмачето

Специфични лекарствени групи

*Лекарства с аналгетично
действие - стр. 3*

Антихелминти - стр. 3

Антикоагуланти - стр. 3

Антиконвулсанти - стр. 3

Антидепресанти - стр. 4

Антихистамини - стр. 5

Антиинфекциозни - стр. 5

Бензодиазепини - стр. 7

Социални дроги - стр. 7

Често информацията за употреба на лекарствени продукти при кърмещи жени е недостатъчна или некатегорична. Надяваме се, че преводът на статията Разпространение на лекарствата в кърмата от австралийското издание „Australian prescriber“ ще бъде полезно за клиничната практика в България. Според условията, поставени от изданието Australian prescriber преводът е дословен и без съкращения.

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ЛЕКАРСТВА В КЪРМАТА

Кенет Ф. Айлет, доцент, Катедра по Фармакология, Западноавстралийски Университет и Директор на Лаборатория по клинична фармакология и токсикология, Западноавстралийски център за патология и медицински изследвания, Пърт; Юдит Х. Кристенсен, ст.

Резюме

Оценяването на безопасността на кърменето по време на лекарствена терапия на майката представлява анализ на съотношението индивидуализиран риск/полза. Експозицията на кърмачето зависи от преминаването на лекарството в кърмата, дневния прием на кърма и бионаличността на лекарството при кърмачето. Експозицията и възможността за възникване на нежелани реакции са по-големи при преждевременно родени и намаляват през първите няколко месеца от живота, тъй като клирънсовия механизъм на кърмачето се развива. Рискът трябва да се оценява в светлината на присъщата токсичност на лекарството, публикуваните данни за преминаване в кърмата и експозицията на кърмачето. Когато е необходима лекарствена терапия на майката, при кърмачето трябва редовно да се оценяват нежелани реакции като седация, неспособност за правилно развитие и достигане на основни етапи в развитието. Когато е възможно, трябва да се използва лабораторно измерване на преминаването на лекарството в кърмата и в кръвта на кърмачето за потвърждаване на предполагаемите нежелани реакции.

Ключови думи: кърмене, нежелани реакции, токсичност

(Aust Prescr 1997;20:35-40)

Въведение

Разпределението на лекарства и химични вещества от околната среда в кърмата продължава да бъде важен въпрос, като обществото все по-ясно осъзнава възможния риск за кърмачето. Известно е, че жени, които приемат лекарства като амиодарон, цитотоксични агенти, ерготамин, соли на златото, имуносупресори, литий, радиофармацевтици, фениндион, ацитретин, етретинат и изотретиноин не трябва да кърмят заради присъщата на тези лекарства токсичност. По-вероятно е да възникват въпроси относно лекарства, които обикновено се употребяват по време на кърмене. Разби-

рането на фармакокинетиката може да помогне при оценяване на риска.

Преминаване на лекарства в кърмата

При приемане на лекарство от кърмачка, неговата концентрация в плазмата (С при майката) се определя от режима на дозиране и лекарствения клирънс.

C при майката = доза/клирънс

Концентрацията в кърмата е свързана с концентрацията в плазмата на майката, изразена чрез съотношението честота на кърмене/плазмена концентрация (К/П). Това съотношение е най-надеждно, когато се получава от изследвания, където профилите на площта под кривата (AUC) са измервани през целия дозов интервал. К/П данни базирани на измерване на концентрацията в една точка от времето в двете фази могат да бъдат подвеждащи, защото кривите на концентрацията в кърмата и в плазмата може да не са успоредни във времето. Тъй като почти всички лекарства преминават от майчината плазма в кърмата чрез пасивна дифузия, съотношението К/П се влияе от състава на кърмата (вода, липиди, протеини и рН) и физико-химичните свойства на лекарството (свързване с плазмените протеини, липофилност и рКа). По принцип, кърмата съдържа повече липиди и по-малко протеини от плазмата и има малко по-висока киселинност. Поради това, лекарствата, които показват тенденция да се концентрират в кърмата, са слаби основи, свързват се в ниска степен с плазмените протеини и имат висока мастна разтворимост.

Съставът на кърмата не е постоянен. Има подчертани интер- и интраиндивидуални различия в свойствата и съдържанието на липиди и протеини, но тези флукуации обикновено нямат голямо клинично значение.

Доза при кърмачето и плазмена концентрация

Важно е да се помни, че почти всички лекарства, до определена степен, преминават в кърмата. Рискът за кърмачето по време на кърмене зависи от количеството лекарство погълнато от кърмачето, достигнатата при него крайната концентрация и фармакодинамичните ефекти на тази концентрация.

Дозата от лекарството погълната от кърмачето (D при кърмачето) може да бъде изчислена от вероятната плазмена концентрация при майката (С при майката), съотношението К/П и обема на поетата кърма (V; приблизително 0,15 L/kg/ден). Дозата при кърмачето обикновено е стандартизирана чрез изразяването ѝ като процент от дозата при майката в mg/kg.

D при кърмачето = C при майката \times К/П \times V (забележете, че лекарствената концентрация в кърмата = C при

майката \times К/П)

Стационарната плазмена концентрация при кърмачето (С при кърмачето) се определя от тази доза, заедно с пероралната бионаличност (F) и клирънса (Cl при кърмачето) при кърмачето.

C при кърмачето = $F \times D$ при кърмачето / Cl при кърмачето

Важно е да се помни, че клирънсът може да бъде силно намален при новороденото, особено ако е преждевременно родено. Например Cl при кърмачето може да бъде около 10% от Cl при майката преди раждането, 33% при раждането и 100% при около 6-месечна възраст. При все това, информация за отделните лекарства често липсва и трябва да се прави оценка въз основа на първия принцип.

Оценка на риска за кърмачето

Кърмачето обикновено няма полза от лекарство, приемано от майката и до голяма степен е един невинен страничен наблюдател. Затова трябва да се взема самостоятелно решение относно това, какво съставлява „безопасната“ доза (или концентрация) при кърмачето. Доза (концентрация) <10% от тази, получена от майката (mg/kg), е предложена като начална точка за обсъждане. По-ниска стойност трябва да се използва за лекарства с по-голяма присъща токсичност или когато дозите не са контролирани (например за „социални дроги“*). При лекарства, които са особено токсични или имат потенциал за тежки нежелани реакции, дори в много малки концентрации, кърменето трябва да се избягва, освен ако няма данни, които позволяват положително заключение относно безопасността.

Допуска се, че кърменето към края на дозовия интервал при майката може да намали експозицията на кърмачето. Доколко тази стратегия е приложима е под въпрос и трябва да се има предвид само, когато има данни за концентрацията в кърмата за целия дозов интервал. Кърмата, продуцирана по-рано в интервала, трябва да бъде изцедена.

Какво е безопасно?

Терминът „безопасно“ трябва да се използва в случаите, когато публикувани данни предполагат, че не е вероятно да възникнат нежелани реакции при кърмачето поради ниски концентрации при кърмачето и защото присъщата токсичност е ниска. При все това, всеки случай трябва да се разглежда по същество, тъй като фактори като доза при майката и Cl при кърмачето варират широко. Специфична информация можете да намерите в референциите за следващо четене (в края

* кафе, алкохол, никотин (Бел. пр.)

на статията) или като се свържете с Център по лекарствена информация.

Специфични лекарствени групи

Често възникват въпроси относно следните лекарствени групи:

Лекарства с аналгетично действие (Таблица 1)
Кодеин, парацетамол, ибупрофен, индометацин и напроксен слабо преминават в кърмата, имат нисък рисков потенциал и се считат за безопасни. Аспирин е противопоказан поради теоретичен риск от синдром на Reye. Метадон, използван от майки в поддържащи програми, е свързан с висока честота на поява (приблизително 60%) на симптоми на отнемане при кърмачетата след раждане. Това показва, че количеството в кърмата може да не е достатъчно за да предотврати симптомите на отнемане; често се налага поддържаща терапия. Суматриптан има много кратък полуживот и чрез изцеждане на кърмата за 8 часа може да се избегне напълно експозицията на кърмачето на това лекарство.

Антихелминтни

Въпреки, че няма данни за разпределението на мебендазол и пирантел ембонат в кърмата и двете лекарства слабо се резорбират в стомашно-чревния тракт и не е вероятно да имат значимо разпределение в кърмата. Празиквантел, който се резорбира добре, има съотношение К/П 0,25-0,32 и доза при кърмачето 0,1%. Тези лекарства се считат за безопасни.

Антикоагуланти

Хепаринът има високо молекулно тегло и не преминава в кърмата; варфарин не е откриван в кърмата. Тези лекарства се считат за безопасни. Няма съобщения за преминаване на нискомолекулен хепарин в кърмата. Очаква се, че неговата ниска перорална бионаличност свежда риска до минимум. Фениндион преминава в кърмата в значителни количества и тъй като има един докладван случай на хеморагия при кърмаче с експозиция, кърменето трябва да се избягва.

Лекарство/ Група ¹	К/П съотно- шение ²	Доза при кърмаче- та ³ (%)	Коментари и препоръки за кърмене
Aspirin	0,06	3,2	Възможна връзка със синдром на Reye. Да се избягва.

Codeine	Няма данни	Няма данни	Следи в кърмата. Счита се за безопасен.
Ibuprofen	–	–	Не се открива в кърмата. Счита се за безопасен.
Indomethacin	0,37	0,18	Един случай на припадък, но причината е под въпрос. Няма нежелани реакции при кърмачета. Счита се за безопасен.
Methadone	0,45	2,6	Симптоми на отнемане възникват през първата седмица при 60% от кърмачетата, родени от майки на метадоново поддържане. Счита се за безопасен.
Naproxen	Няма данни	2,8	Ниска концентрация в кърмата. Експозицията е приблизително 3,6% от педиатричната доза. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
Paracetamol	1,0	4,2	Няма нежелани реакции. Дозата в кърмата е около 4,5% от терапевтичната педиатрична доза. Счита се за безопасен.
Sumatriptan	4,1-5,7	0,3-6,7	Вероятно е безопасен. Действителната получена доза вероятно е намалена от ниската бионаличност на лекарството. С изцеждане на кърмата за 8 часа ще се избегне напълно експозицията при еднократна доза от 6 mg приложена подкожно при майката.

¹ активни метаболити в скоби
² единична, средна стойност, или граници от подбрани изследвания
³ доза при кърмачето в mg/kg, като процент от дозата при майката в mg/kg. Данни от подбрани изследвания

Антиконвулсанти (Таблица 2)

За сега няма данни за разпределението на по-новите антиконвулсанти вигабатрин и ламотрижин в кърмата. Карбамазепин, клоназепам, фенитон и натриев валпроат се считат за безопасни при кърмене, ако кърмачето се наблюдава внимателно за седация и депресия на ЦНС. Фенобарбитал е по-добре да се избягва.

Лекарство/ Група ¹	К/П съотно- шение ²	Доза при кърмаче- та ³ (%)	Коментари и препоръки за кърмене
Carbamazepine	0,24-0,69	3,6-4,1	Счита се за безопасен; да се наблюдава кърмачето за безпричинна умора и слабо сучене.

Clonazepam	0,33	Няма данни	Счита се за безопасен; да се наблюдава кърмачето за депресия на ЦНС и апное, особено след експозиция <i>in utero</i> .
Lamotrigine	0,4-0,45	1-16	Първоначална информация от производителя. Да се избягва до наличие на допълнителни публикувани данни при хора.
Phenobarbital	0,4-0,6	48,2-93,6	Много висока експозиция на кърмачето. При някои деца се наблюдава седация. Да се избягва.
Phenytoin	0,18-0,54	0,5-4,8	Счита се за безопасен. Едно съобщение за метхемоглобинемия, сънливост и слабо сучене.
Sodium valproate	0,01-0,05	1,2	Не са съобщавани нежелани реакции при кърмачета. Счита се за безопасен при ниски дози. Да се използва с повишено внимание при високи дози, поради риск от хепатит и хеморагичен панкреатит.
Vigabatrin	Няма данни	Няма данни	Няма данни при хора. Да се избягва.
Бележки, както за Таблица 1.			

Антидепресанти (Таблица 3)

Постнаталната депресия засяга около 10-20% от майките, а има и малък процент жени от популацията, които се нуждаят от антидепресантна терапия по време на бременността и в периода на кърмене. Трябва да се има предвид наличието на активни метаболити при някои от тези лекарства. Въпреки потенциалът на трицикличните антидепресанти да предизвикват седация и антихолинергични ефекти при кърмачета, са наблюдавани много малко проблеми и кърменето се счита за приемлив риск. Употребата на доксефин е спорна и вероятно е безопасна, но се препоръчва строго клинично наблюдение на кърмачето. Моклобемид, миансерин и селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs) изглеждат също са безопасни, но са необходими допълнителни изследвания. При някои трициклични антидепресанти и SSRIs дългият полуживот и потенциалът за значителна *in utero* експозиция при обичайните терапевтични дози предполагат, че те могат да бъдат значим риск за „синдром на отнемане“, особено през първите 1-2 седмици след раждането. Дългосрочни ефекти при кърмачета са изследвани само при дотиепин и показателите за когнитивно развитие са нормални.

Таблица 3 Разпределение на антидепресанти в кърмата, изчислена доза при кърмачета и интерпретиране на данните			
Лекарство/ Група ¹	К/П съотно- шение ²	Доза при кърмаче- та ³ (%)	Коментари и препоръки за кърмене
<i>Трициклични</i>			
Amitriptyline (nortriptyline)	1,53 (0,95)	1,1 (0,8)	Не се открива в плазмата при кърмачета. Вероятно безопасен.
Clomipramine	Няма данни	Няма данни	Не се открива или е в пренебрежими концентрации в плазмата при кърмачета. Експозиция <i>in utero</i> е довела до високи нива при раждането при едно кърмаче. Няма докладвани нежелани ефекти. Вероятно безопасен.
Desipramine	1,2	1,0	Не се открива в плазмата при кърмачета. Няма нежелани ефекти. Вероятно безопасен.
Dothiepin (nordothiepin)	0,78-1,59 (0,85- 1,36)	0,58 (0,23)	Ниски концентрации са открити в някои проби от плазма/урина на кърмачета. Не са съобщавани нежелани реакции. Не се наблюдава повлияване на показателите за развитие на познанието при кърмени деца на възраст 3 - 5 години в сравнение с контрола. Счита се за безопасен.
Doxepin (desmethyl- doxepin)	1,37 (1,28)	0,77 (1,41)	При един случай има съобщение за седация и респираторна депресия, но при друг не са наблюдавани проблеми. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
Imipramine (desipramine)	0,76 (0,63)	0,08 (0,12)	Единично изпитване. Кърмачето не е засегнато. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
Nortriptyline	1,62	2,3	Открит в плазма при кърмаче, но в продължение на 50 дни не се наблюдава кумулиране. Едно съобщение за ретенция на урина при кърмаче на възраст 1 ден, която може да бъде обяснена с експозиция <i>in utero</i> . Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
<i>Инхибитори на моноаминооксидаза-А</i>			
Moclobemide	около 0,75	1,1	Изпитване с еднократна доза при доброволци, кърмачета не са експозирани. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.

<i>Селективни инхибитори на обратния захват на серотонина</i>			
Fluoxetine (norfluoxetine)	0,52-1,51 (0,6-1,15)	6,3-13,9 като fluoxetine еквиваленти	Не са наблюдавани нежелани реакции при 11 кърмачета. Едно добре документирано съобщение за колика и друго за синдром на отнемане. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
Paroxetine	0,4	1,4	Изпитване при пет майки и кърмачета. Не са съобщени нежелани реакции. Вероятно безопасен.
Sertraline	0,62	0,67	Не се открива или се открива в много ниски концентрации в плазмата при кърмачета. Не са наблюдавани нежелани реакции при кърмачета. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
<i>Други</i>			
Mianserin	2,2	0,35	Не са наблюдавани нежелани реакции при две кърмачета. Вероятно безопасен, но са необходими повече данни.
Venlafaxine	Няма данни	Няма данни	Не се препоръчва до получаване на публикувани данни.
Бележки, както за Таблица 1.			

Антихистамини (H₁ блокери) и препарати против простуда (Таблица 4)

Информацията за разпределението на антихистамини в кърмата е ограничена, но няма данни, че количеството на кърмата може да намалее, каквито спекулации съществуваха. Бързодействащите антихистамини и антихистамините със средна продължителност на действие могат да предизвикат възбудимост или седация при кърмачето. Въпреки това мнозина считат тяхната краткотрайна употреба за безопасна, макар че има само няколко изследвания в подкрепа на това мнение. Лекарства като хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, дифенхидрамин, хидроксизин и прометазин се употребяват в продължение на много години без съобщения за нежелани реакции. По-новите неседативни антихистамини астемизол и терфенадин е по-добре да се избягват до получаването на повече данни при хора; лоратадин вероятно е безопасен. Препаратите против простуда често съдържат антихистамин, деконгестант и аналгетик. Псевдофедрин има съотношение К/П 1,97 и доза при кърмачето 3% и заедно с фенилефрин и фенилпропаноламин се счита за безопасен, въпреки че кърмачето трябва да се наблюдава за прекомерна раздразнимост.

Обичайната краткотрайна употреба на тези препарати също дава някаква степен на безопасност. Възможните нежелани реакции на пероралните деконгестанти могат да бъдат редуцирани чрез използване на назални спрейове или капки.

<i>Таблица 4</i> Разпределение на антихистамините в кърмата, изчислена доза при кърмачета и интерпретиране на данните			
<i>Лекарство/Група¹</i>	<i>К/П съотношение²</i>	<i>Доза при кърмачета³ (%)</i>	<i>Коментари и препоръки за кърмене</i>
Astemizole	4,4 ⁴	Няма данни	Да се избягва докато не се получат данни от употреба при хора.
Brompheniramine	Няма данни	Няма данни	Едно съобщение за раздразнимост и прекомерен плач при кърмаче, когато е използван и дългодействащ препарат, съдържащ също псевдофедрин. Счита се за безопасен.
Clemastine	0,25-0,5	Няма данни	Едно съобщение за раздразнимост и затруднено хранене. Вероятно безопасен. Кърмачето да бъде под непосредствено наблюдение.
Promethazine	Няма данни	Няма данни	Преминаване в кърмата е възможно. Вероятно безопасен. Кърмачето да се наблюдава отблизо за седация и раздразнителност.
Loratadine (Descarboethoxyloratadine)	1,2 (0,8)	0,01 (0,02)	Няма съобщения за нежелани реакции при кърмачета. Вероятно безопасен.
Terfenadine (carboxylic acid metabolite)	Няма данни (0,13)	Няма данни (0,45)	Съобщава се за раздразнителност при кърмачета. Да се избягва, докато се получат повече данни при хора.
Trimепразин	Няма данни	Няма данни	Преминва в кърмата в малки количества. Счита се за безопасен.
Tripolidine	0,5-0,56	0,2	Счита се за безопасен.
Бележки, както за Таблица 1.			
⁴ Данни от проучвания при кучета с подобни стойности на дезметилните метаболити.			

Антиинфекциозни (Таблица 5)

Повечето антиинфекциозни средства носят риск от промени в бактериалната флора и алергична сенсibiliзация. Пеницилините и цефалоспорините обикновено се считат за безопасни, въпреки че има вероятност третото поколение цефалоспорини да въздействат на чревната флора. Макролидите еритромицин и рокситромицин също се считат за безопасни. При тетрациклините има

теоретичен риск от оцветяване на зъбите и подтискане на костния растеж. Този риск е малък, тъй като обикновено те се използват за кратък курс на лечение, разпространяват се в кърмата в малко количество и повечето образуват нерезорбируеми комплекси с калций. Доксцилин има ниско свързване с калция в кърмата и поради това резорбцията му при кърмачето може да бъде по-голяма. Сулфонамидите са безопасни при здрави, износени деца, но трябва да се избягват при деца с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD). Въпреки че концентрациите на хинолоните в кърмата са ниски е най-добре да се избягват защото е известно, че причиняват артропатии при незрели животни.

Таблица 5
Разпределение на антиинфекциозните препарати в кърмата, изчислена доза при кърмачета и интерпретиране на данните

Лекарство/ Група ¹	К/П съотно- шение ²	Доза при кърмаче- та ³ (%)	Коментари и препоръки за кърмене
Цефалоспорици			
Cefaclor	Няма данни	Няма данни	Ниска концентрация в кърмата. Счита се за безопасен
Cephalexin	0,01-0,014	Няма данни	Ниска концентрация в кърмата. Счита се за безопасен
Cefotaxime	0,16	Няма данни	Трета генерация цефалоспорици - имат по-голям потенциал да въздействат на чревната флора. Счита се за безопасен.
Ceftriaxone	0,03-0,06	3,2-5,7	Трета генерация цефалоспорици - имат по-голям потенциал да въздействат на чревната флора. Счита се за безопасен.
Макролиди			
Erythromycin	0,5	0,5	Може да въздейства на чревната флора. Счита се за безопасен.
Roxithromycin	0,03-0,04	Няма данни	Малки количества в кърмата. Може да въздейства на чревната флора. Счита се за безопасен.
Пеницилици			
Amoxicillin	0,013-0,043	Няма данни	Откриват се следи в кърмата. Не са наблюдавани нежелани реакции, но са възможни модификация и сенсibiliзиране на чревната флора. Счита се за безопасен. Амоксицилин се дава често едновременно с клавуланова киселина, до момента няма данни за разпределението на последната в кърмата.

Penicillin G	0,06-0,57	0,2	Откриват се следи в кърмата. Не са наблюдавани нежелани реакции, но са възможни модификация и сенсibiliзиране на чревната флора. Счита се за безопасен.
Flucloxacillin	Няма данни	Няма данни	Откриват се следи в кърмата; подобни нежелани реакции като при другите пеницилици. Счита се за безопасен. Необходимо е повишено внимание при високи парентерални дози.
Тетрациклици			
Doxycycline	0,32-0,36	0,8	Теоретичен риск от оцветяване на зъбите и забавяне на растежа. Да се избягва.
Tetracycline	0,6-1,3	0,5	Теоретичен риск от оцветяване на зъбите и забавяне на растежа. Да се избягва.
Сулфонамиди			
Sulphamethoxazole и trimethoprim (като cotrimoxazole)	0,1	2-2,5	Противопоказан при кърмачета с хипербилирубинемия и G6PD недостатъчност.
	1,26	3,75-5,5	
Други			
Acyclovir	0,6-4,1	1,6	Значими количества в кърмата. Няма съобщения за нежелани реакции при деца. Счита се за безопасен.
Ciprofloxacin	0,85-2,14	Няма данни	Възможност за артропатия и друга сериозна токсичност. Да се избягва.
Metronidazole	1,0	11,7-36	Теоретично се счита за мутагенен и карциногенен въз основа на данни от изследвания при животни. Едно съобщение за диария и лактозна непоносимост. Не се съобщава за нежелани реакции при 12 кърмачета при дози при майката до 1 200 mg дневно. Нежелана реакция е промяна на вкуса на кърмата. Счита се за безопасен за краткотрайна терапия. Повишено внимание при терапия с високи дози (изцеждане и изхвърляне на кърмата за 24 часа)
Бележки, както за Таблица 1.			

Употребата на метронидазол е спорна, поради проявената мутагенност и карциногенност при проучвания при животни, въпреки че този риск не е потвърден при хора. При едно проучване, не са наблюдавани нежелани реакции при кърмени деца, чиито майки са получавали до 400 mg 3 пъти дневно. Диария и вторична лактозна непоносимост обаче, са съобщени при един случай. Лекарството може да придаде нежелан вкус на кърмата. Въпреки това, експозицията на по-малко от 10 % от препоръчаната дневна доза метронидазол при кърмачета (приблизително 10 mg/kg) се счита за безопасна при краткотрайна терапия. Изисква се повишено внимание при терапия с еднократна висока доза (изцеждане и изхвърляне на кърмата в продължение на 24 часа)

Бензодиазепини

Синдромът на отпусанато бебе, със симптоми на хипотония, летаргия и намаляване на сученето, е възможно последствие от кърменето по време на употреба на тази група лекарства. За диазепам стойностите на К/П са в граници 0,1-1,3 и средната експозиция на кърмачето е около 5% от дозата на майката. Неговият активен метаболит дезметилдиазепам също има К/П 0,13 и участва по подобен начин при експозицията на кърмачета. При кърмачета има съобщения за летаргия и намаляване на теглото. По тази причина диазепам не се препоръчва. Оксазепам, нитразепам и флуниразепам имат К/П стойности 0,1, 0,27 и 0,54 и експозиция при кърмачета, съответно 1%, 2,3% и 0,6%. Въпреки че няма съобщения за токсичност на тези лекарства, те, както и диазепам, имат среден до дълъг полуживот при възрастни и вероятно е най-добре да се избягват. Ако са необходими бензодиазепинови хипнотици по време на лактация, темазепам е лекарството, което трябва да се избере. Въпреки че К/П при него също е около 0,12, полуживотът му е кратък и не се открива в кърмата средно 15 часа след вечерната доза.

„Социални дроги“ (Таблица 6)

Основният проблем при тези вещества е, че имат различен прием, така че дозата при кърмачето може да бъде неприемливо висока. Има няколко проучвания за дългосрочните ефекти върху развитие на кърмачето. При експозиция на канабис и цигари (никотин), приемът на мастно разтворими карциногени от пиролизния процес също може да представлява риск за кърмачето. Последните проучвания показват също, че извлечени от храната мутагени, с които са хранени гризачи, се отделят в кърмата и се резорбират от малките.

Таблица 6 Разпределение на „социални дроги“ в кърмата, изчислена доза при кърмачета и интерпретиране на данните			
Лекарство/ Група ¹	К/П съотношение ²	Доза при кърмачета ³ (%)	Коментари и препоръки за кърмене
Alcohol	0,9	3,9-19,5	Ниска токсичност, но е разумно приемът при майката да се лимитира до едно стандартно питие дневно. Хроничният прием, дори и на малки количества, може да въздейства върху психомоторното развитие. Безопасен, но минималния прием е за предпочитане.
Caffeine	0,61	9,6-34,3	Лекарството се открива в плазмата при кърмачета. Полуживотът на кофеина е около 80-98 часа при новороденото и са доказани безпокойство и раздразнителност. Безопасен, само при прием на малки количества.
Nicotine (cotinine)	2,92 (0,78)	Няма данни	Никотинът и неговият метаболит котинин се откриват в плазмата при кърмачета. Не са документирани нежелани реакции. Не се препоръчва.

ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА

Име

Специалност

Адрес / нов адрес

Желая да получавам „Лекарствен бюлетин“ „Нежелани лекарствени реакции“

Бих искал/а да прочета повече информация за:

Cannabis	0,08-8,4	Няма данни	Значителна концентрация в кърмата при две жени. Обяснимо е, че не се доказва в плазмата при кърмачета (варира във времето, което предполага, че се резорбира, но бионаличността вероятно и след пушене е ниска). Основни показатели на развитието - нормални при 27 експозирани деца. Да се избягва, тъй като дългосрочните ефекти не са известни.
Amphetamine	2,8-7,5	Няма данни	Открива се в урината на кърмени деца, но не се наблюдават нито безсъние, нито стимулация. Да се избягва, тъй като дългосрочните ефекти не са известни.
Бележки, както за Таблица 1.			

Заклучение

Резюме на информацията необходима за оценка на риска при кърмачета

По-голямата част от информацията за продуктите е безполезна защото, по медицински и законови причини, често дава съвети срещу кърменето. Въпреки това, при търсене в литературата, могат да се извлекат публикувани данни, от които може да се направи оценка на риска. Първоначалните данни, изисквани за оценка на дозата, са:

- стойности на концентрацията в кърмата и в плазмата при стационарно състояние или само стойности на концентрацията в кърмата.
- К/П съотношение
- прием на кърма от кърмачето (приблизително 0,15 l/kg/ден).

Предпочитат се измерените стойности, но и литературните оценки в много случаи са адекватни. Дозата при кърмачето може да бъде изчислена и трябва да бъде разгледана отново в светлината на приблизителния, свързан

с възрастта, клирънс при кърмачето. Забележете, че високата К/П стойност не трябва непременно да се счита за висока детска доза. Съобщенията в литературата (без данни за кърмата или плазмата) за липса на нежелани реакции при кърмачета на майки, приемащи определени лекарства, също могат да бъдат полезни.

Какво да се направи, когато има съмнения за нежелани реакции при кърмачето?

- Първо, вземете предвид възрастта на кърмачето и дали ефектите може да са в резултат на експозиция на лекарството *in utero* (напр. метадон, флуоксетин).
- Ако е възможно, вземете кърма от майката и кръвна проба от кърмачето и от майката за лабораторен анализ, ако това може да осигури окончателни данни.
- Вземете информирано решение и, ако е уместно, напишете съобщение за случая и/или попълнете карта за нежелана реакция или нещо друго, което може да донесе полза от вашия опит.

Референции за следващо четене:

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

Bennett PN and the WHO Working Group, editors. *Drugs and human lactation*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1997.

British National Formulary Number 30. Appendix 5: Breast feeding. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1995:577-83.

Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook. 15th ed. Canberra: Pharmaceutical Society of Australia, 1992:67-71.

Batagol R. *Drugs and breast feeding*. 2nd ed. Melbourne: CSL Pharmaceuticals, 1993.

American Academy of Paediatrics Committee on Drugs. *The transfer of drugs and other chemicals into human milk*. *Pediatrics* 1994;93:137-50.

Begg EJ, Atkinson HC. *Modelling of the passage of drugs into milk*. *Pharmacol Ther* 1993;59:301-10.
Hale TW. *Medications and mothers' milk*. 5th ed. Amarillo: Pharmasoft Medical Publishing, 1996.

Пълният списък на референциите за отделните лекарства се намира при g-p Айлет.

Лекарствен бюлетин

Изработен в отдел Лекарствена информация и евроинтеграция към ИАЛ.

Разпространява се безплатно.

Главен редактор: проф. g-p Н. Беловежгов, г.м.н.

Редакционна колегия: g-p Е. Христов; g-p М. Попова, г.м.; маг. фарм. Р. Кулаксъзова
g-p Е. Шумкова; маг. фарм. О. Занева

Техническо изпълнение и печат - „Екун плюс“ ООД

За контакти: 1504 София, бул. „Янко Сакъзов“ №26

Тел. 944 52 55; Факс 943 44 87

E-mail: mpopova@bda.bg

ISSN 1310-7593