

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI MED NOSEČNOSTJO IN DOJENJEM – PRIMERI IZ PRAKSE

DRUG USE DURING PREGNANCY AND LACTATION – EXAMPLES FROM PRACTICE

AVTORICA / AUTHOR:

Marjeta Rak Namestnik, mag. farm., spec. lek. farm.

*JZZ Mariborske lekarne Maribor
in članica Nacionalnega odbora
za spodbujanje dojenja, UNICEF*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: marjeta.namestnik@mb-lekarne.si

1 UVOD

Približno 80 % žensk v času nosečnosti občasno ali redno jemlje zdravila (1). Zaradi anatomskih in fizioloških sprememb nosečnice se farmakokinetične lastnosti zdravilnih učinkovin pogosto spremenijo (preglednica 1), kar lahko vodi do potreb po prilagoditvi odmerjanja, da ohranimo njihovo učinkovitost in varnost (1, 2). Zaradi strahu pred možnimi prirojenimi nepravilnostmi ploda zaradi zdravljenja

POVZETEK

Velik delež žensk v času nosečnosti in dojenja občasno ali redno jemlje zdravila. Vloga farmacevta je, da spremlja in pregleda najnovejša dognanja o varnosti zdravil v času nosečnosti in dojenja, nosečnicam in doječim materam pa posreduje tiste informacije o zdravilih, ki vodijo v varno zdravljenje z zdravili in zmanjšajo strah pred posledicami zdravil za plod in otroka. V času nosečnosti se spremenijo farmakokinetični parametri nekaterih zdravil, na kar moramo biti pozorni, saj lahko vodijo v spremembo varnosti in učinkovitosti zdravila, prav tako moramo biti pozorni na morebitne teratogene ali toksične lastnosti zdravil. Dojenje je najprimernejši vir hranil za otroka, zato je naloga farmacevtov, da matere ne opustijo dojenja zaradi zdravljenja z zdravilom, ki je z dojenjem združljivo.

KLJUČNE BESEDE:

nosečnost, dojenje, varnost zdravil, epilepsija, mastitis.

ABSTRACT

Most women undergo regular or occasional medical therapy during pregnancy and nursing. The role of the pharmacist is to monitor and review the latest findings on the safety of medication that pregnant or nursing women might take. Furthermore, they shall provide them with relevant information on medication that leads to safe treatment and reduce their concern about consequences for the fetus and child. The pharmacokinetic parameters of some medicines change during pregnancy. This fact demands attention as these changes can lead to a change in the safety and efficacy of the drug. We must pay attention to possible teratogenic or toxic properties of drugs as well. Breastfeeding is the most suitable source of nutrients for the baby. Therefore, pharmacists are obliged to encourage mothers not to stop breastfeeding as treatment with medicine is compatible with breastfeeding.

KEY WORDS:

pregnancy, breastfeeding, drug safety, epilepsy, mastitis.

z zdravili so nosečnice pogosto v stiski, kar lahko vodi do opustitve terapije ali k uporabi zdravil rastlinskega izvora (3). Možnost za nastanek prirojenih nepravilnosti je približno

ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju z zdravili med nosečnostjo in dojenjem tehtamo med nujnostjo in koristjo zdravljenja matere in tveganji za plod oziroma dojenega otroka.
- Pri zdravljenju nosečnic z antiepileptiki ima prednost monoterapija, saj se pri kombiniranju poveča tveganje za večje prirojene nepravilnosti. Pri večini antiepileptikov je verjetnost prirojenih nepravilnosti večja tudi pri uporabi višjih odmerkov.

3 %. Zdravila predstavljajo vzrok za približno 10 % vseh prirojenih nepravilnosti, a so eden od dejavnikov, ki ga lahko v največji možni meri upoštevamo in se mu izognemo (4). Zdravljenje z zdravili se lahko nadaljuje tudi v čas dojenja, kar pogosto vodi v opuščanje dojenja, ki je najprimernejši vir hranil za otrokovo rast in zdrav razvoj prvih šest mesecev in nato ob dopolnilni prehrani najmanj do drugega leta starosti (5). Večina zdravilnih učinkovin prehaja v materino mleko, a le majhen delež jih je v času dojenja kontraindiciranih oz. povzroči neželene učinke pri otroku (6). Pri zdravljenju z zdravili med nosečnostjo in dojenjem tehtamo med nujnostjo in koristjo zdravljenja matere in tveganji za plod oziroma dojenega otroka. Varnost zdravil v nosečnosti je poleg teratogenih ali toksičnih lastnosti zdravilne učinkovine odvisna od faze razvoja zarodka in ploda, sposobnosti prehoda zdravilne učinkovine skozi posteljico ter farmakokinetičnih in farmakodinamičnih sprememb zaradi nosečnosti (7).

Vloga lekarniškega farmacevta je zaradi dostopnosti in poglobljenega farmakoterapevtskega znanja ključna pri zagotavljanju strokovnih informacij o zdravljenju ženskam v rodni

dobi, s čemer lahko pomembno prispeva k varnemu in učinkovitemu zdravljenju (3). V prispevku sta obravnavana primera: nosečnica z epilepsijo, ki se zdravi z lamotriginom, in doječa mati z akutno infekcijo, ki zahteva uporabo antibiotika.

2 PRIKAZ PRIMERA IN RAZPRAVA

2.1 UPORABA LAMOTRIGINA IN MIDAZOLAMA V NOSEČNOSTI

Na posvet k farmacevtu je prišla 25-letna ženska v 33. tednu nosečnosti. Nosečnica je imela epilepsijo. Zdravljenje je potekalo z lamotriginom, in sicer 2-krat dnevno 150 mg. Poleg epilepsije je imela avtoimuno bolezen ščitnice, zdravljeno z levotiroksinom v odmerku 50 µg dnevno, in ane-

ALI STE VEDELI?

- Večina zdravilnih učinkovin prehaja v materino mleko, a le majhen delež jih je v času dojenja kontraindiciranih oz. povzroči neželene učinke pri otroku.
- V času dojenja so penicilinski in cefalosporinski antibiotiki zdravilo izbora za zdravljenje infekcij matere.
- Svetovanje nosečnicam in doječim materam je za farmacevte priložnost, da utrdimo svojo vlogo in s pravimi informacijami o zdravljenju v času nosečnosti in dojenja prispevamo k izboljšanju javnega zdravja mater in otrok.

Preglednica 1: Fiziološke spremembe med nosečnostjo, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin (1).

Table 1: Physiological changes during pregnancy that effect drug disposition (1).

Dejavnik	Posledice spremembe
Zakasnjeno praznjenje in povišan pH želodčne vsebine	Spremenjena biološka uporabnost zdravila, podaljšan čas do največje plazemske koncentracije po peroralni aplikaciji
Povečan minutni volumen srca	Povečan pretok krvi v jetrih, kar pospeši izločanje nekaterih zdravil
Povečanje skupne količine vode v telesu in zunajcelične tekočine	Spremenjena porazdelitev zdravilnih učinkovin, povečan V_d hidrofilnih učinkovin
Povečanje količine maščobnega tkiva	Kopičenje lipofilnih učinkovin in povečan V_d lipofilnih učinkovin
Povečan pretok skozi ledvice in povečana stopnja glomerulne filtracije	Povečan ledvični očistek
Zmanjšana koncentracija plazemskih albuminov	Povečan delež proste učinkovine
Spremenjena aktivnost nekaterih jetrnih encimov	Spremenjena biološka uporabnost in izločanje preko jeter

V_d – volumen porazdelitve

mijo, ki jo je zdravila z železom v odmerku 100 mg dnevno. Poleg navedenih zdravil je jemala še folno kislino v odmerku 5 mg dnevno. Nosečnica je bila občasna kadilka, navajala je eno cigareto dnevno ob jutranji kavi. V 33. tednu nosečnosti je ponoči začutila avro, ki se je po njenih dotedanjih izkušnjah običajno nadaljevala v epileptični napad. Doma je imela zdravilo midazolam, ki ji je pred zanositvijo služilo kot izhod v sili. Brez posveta z zdravnikom je vzela 0,5 ml (5 mg) zdravila. V lekarni se je oglasila dva dni kasneje, ker jo je skrbelo, da je z vzetim odmerkom škodovala otroku, saj so bili plodovi gibi dan po vzetem midazolamu šibkejši in manj pogosti kot običajno. Na dan posveta so bili gibi spet pogostejši in intenzivnejši, a zaskrbljenost je ostala. Nosečnico smo najprej pomirili in ji razložili, da midazolam ni namenjen preventivnemu zdravljenju in da brez posveta z nevrologom ni priporočljiv za zdravljenje v nosečnosti. Zaradi enkratnega 5 mg odmerka midazolama, dolgoročno ne pričakujemo posledic pri plodu, da je bil učinek le trenuten, kar je opazila tudi sama. Svetovali smo, da v naslednjih dneh več počiva in se izogiba dejavnikom, ki bi lahko sprožili epileptični napad. Poleg tega smo ji svetovali posvet z osebnim nevrologom, da se po potrebi prilagodi odmerjanje lamotrigina, saj se koncentracije lamotrigina v času nosečnosti zaradi pospešenega izločanja zmanjša, kar je lahko razlog za ponoven pojav epileptičnih napadov. Razložili smo ji, da bi pogostejša uporaba midazolama lahko vplivala na pojav neželenih učinkov pri plodu. Gospa je po posvetu lekarno zapustila pomirjena.

2.1.1 Razprava

Epilepsija je kronično nevrološko obolenje, ki je prisotno pri 0,3 % do 0,7 % nosečnic in zahteva neprekinjeno zdravljenje z zdravili (8). Opustitev zdravljenja ali premajhen učinek zdravil vodi k pogostejšim epileptičnim napadom, kar lahko povzroči izgubo ploda ali njegov slabši kongenitalni razvoj (9). Zdravljenje epilepsije pri ženskah v rodni dobi je kompleksno, saj želimo z zdravljenjem doseči najboljši terapevtski izid, pri čemer se je potrebno izogibati zdravilom, ki so teratogena (valprojska kislina, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in topiramatom) in upoštevati spremembo farmakokinetike nekaterih antiepileptikov v času nosečnosti (lamotrigin, okskarbazepin, levetiracetam in topiramatom) (2, 9).

Za uspešno zdravljenje epilepsije med nosečnostjo je ključnega pomena pravočasna izbira terapije, ki je učinkovita in obenem varna za plod. V ta namen je ključnega pomena svetovanje ženskam v rodni dobi, saj je velik delež nosečnosti nenačrtovanih (8, 10, 11). Pri zdravljenju ima prednost monoterapija, saj se pri kombiniranju več antiepilepti-

kov povečajo možnosti za nastanek večjih prirojenih nepravilnosti, prav tako se pri večini antiepileptikov dodatno poveča verjetnost nastanka prirojenih nepravilnosti ob večjih odmerkih. Večletno spremljanje nosečnic z epilepsijo kaže, da se večje prirojene nepravilnosti pojavljajo pri z zdravljenju z valprojsko kislino (10,3 %), fenobarbitalom (6,5 %), fenitoinom (6,4 %), karbamazepinom (5,5 %), topiramatom (3,9 %), okskarbazepinom (3 %), lamotriginom (2,9 %) in levetiracetamom (2,8 %). Pri tem velja poudariti, da je tudi pri otrocih, katerih matere niso jemale antiepileptikov, pojavnost prirojenih napak približno 3 % (12). Nosečnicam, ki jemljejo antiepileptike, se svetuje podporno zdravljenje s 5 mg folne kisline na dan (9, 13). Uvedba folne kisline je priporočljiva že v času načrtovanja nosečnosti (8, 11).

Lamotrigin sodi v skupino sinteznih triazinov. Mehanizem njegovega delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Znano je, da zavira delovanje napetostno odvisnih natrijevih in kalcijevih kanalčkov, stabilizira presinaptične nevrnske membrane in zavira izločanje glutamata (14, 15). V nosečnosti se njegov očistek značilno poveča, kar vpliva na padec plazemskih koncentracij, zato je priporočljivo spremljati plazemsko koncentracijo zdravila oziroma nadzorovati stanje nosečnice in po potrebi prilagoditi odmere (9). Po dosedanjih raziskavah varnosti antiepileptikov, se nakazuje, da lamotrigin sodi med varnejša zdravila v obdobju nosečnosti, saj neposredno ni bilo dokazane povečane pojavnosti večjih prirojenih nepravilnosti, niti zaostanka v razvoju otrok do šestega leta v primerjavi z otroci mater, ki niso jemale antiepileptikov (2, 12, 16). V preiskovanem obdobju 14 let se je z manjšanjem uporabe valprojske kisline in karbamazepina ter porastom uporabe lamotrigina in levetiracetama zmanjšala pojavnost večjih prirojenih nepravilnosti za približno 27 % (17).

Midazolam sodi v skupino benzodiazepinov in je namenjen zdravljenju dalj časa trajajočih akutnih epileptičnih napadov pri otrocih in mladostnikih. V času nosečnosti je njegova uporaba možna po presoji zdravnika, vendar le, če je nujno in čim krajši čas. Midazolam ni namenjen preventivnemu zdravljenju. Zdravljenje z midazolamom v nosečnosti lahko predvsem zadnjem tromesečju povzroči neželene učinke pri plodu (nepravilnosti srčnega utripa in hipotonija) (18).

2.2 UPORABA KLOKSACILINA IN DOJENJE

V lekarno je prišel oče dvomesečnega dojenčka in želel kupiti mlečno formulo. Povedal je, da je v stiski, saj mora on hraniti otroka, ker je žena dobila zdravila, ob katerih so ji prepovedali dojenje. Povprašali smo, ali morda ve, katero

zdravilo gospa prejema. Razložil je, da je gospa dobila povišano temperaturo in bolečo zatrdelo dojko. Ker je bilo to konec tedna, je morala pomoč poiskati v ambulanti splošne nujne medicinske pomoči, kjer so ugotovili, da ima mastitis in potrebuje zdravljenje z antibiotikom. Predpisali so ji kloksacilin, 500 mg na 6 ur in ji prepovedali dojenje v času zdravljenja z antibiotikom. Zdaj mora sam hraniti otroka, saj se pri mami joče in zavrača mlečno formulo. Z očetom smo se pogovorili, mu razložili, da je uporaba penicilinskih antibiotikov združljiva z dojenjem.

2.2.1 Razprava

Predstavljen primer je sicer preprost, vendar je zaradi izostanka pravega svetovanja ob izdaji zdravila bila povzročena škoda otroku in materi ter velik stres očetu. Zdravljenje z zdravili v času dojenja moramo obravnavati in razumeti v povezavi s koristmi, ki jih za otroka prinaša dojenje. V desetletjih raziskav so potrdili kratkoročne in dolgoročne prednosti dojenja za otroka in mater, ki v večini primerov pretehtajo morebitno tveganje za nastanek neželenih učinkov zdravila pri otroku. Dojeni otroci imajo v primerjavi z nedojenimi boljše zaščito pred boleznimi zgornjih dihal, srednjega ušesa, težavami s prebavili in pred nastankom določenih kroničnih obolenj, manj možnosti za nastanek presnovnih motenj, manj pogosta so alergijska obolenja. Dojeni otroci imajo prednost tudi v psihološkem razvoju (2).

Večina zdravil prehaja v materino mleko, vendar so deleži različni in v večini primerov tako majhni, da ne prispevajo h klinično pomembni koncentraciji pri otroku. Za svetovanje ob izdaji zdravil doječim materam je poleg povzetka o glavnih značilnostih zdravil nujno upoštevati izsledke raziskav, ki so na voljo, in poznati farmakologijo prehoda zdravil v materino mleko (2, 19). Za zdravljenje bolezni matere je večinoma na voljo več zdravil. Načeloma so bolj varne zdravilne učinkovine, ki imajo krajši razpolovni čas, se v visokem deležu vežejo na plazemske beljakovine, imajo majhno biološko uporabnost po peroralni aplikaciji ali veliko molekulska masa, hidrofilne učinkovine imajo prednost pred lipofilnimi (6, 19).

Kloksacilin sodi med penicilinske antibiotike. Njegov razpolovni čas ($t_{1/2}$) je pol ure, biološka uporabnost po peroralni aplikaciji 50 % in molekulska masa 475,9 g/mol. V materino mleko prehaja v zelo majhnem deležu, pri čemer je relativni odmerek pri otroku med 0,4 in 0,8 % (19). Pri dojenem otroku je možen pojav driske, kar je ob uporabi antibiotikov pričakovano. Zdravilo kloksacilin je združljivo z dojenjem (19, 20). V času dojenja so penicilinski in cefalosporinski antibiotiki zdravilo izbora za zdravljenje infekcij (2).

3 SKLEP

Zdravljenje z zdravili v času nosečnosti in dojenja predstavlja veliko odgovornost celotnega zdravstvenega tima, pri čemer imata ključno vlogo zdravnik in farmacevt. Ob izdaji zdravil se mora farmacevt opirati na izsledke raziskav, ob enem pa je potrebno upoštevati, da nosečnico in doječo mater poleg skrbi za lastno zdravje skrbi za zdravje ploda oz. dojenčka. Svetovanje nosečnicam in doječim materam je za farmacevte priložnost, da utrdimo svojo vlogo in s pravimi informacijami o zdravilih v času nosečnosti in dojenja prispevamo k izboljšanju javnega zdravja mater in otrok.

Farmacevti najdemo verodostojne podatke o varnosti zdravil med nosečnostjo in dojenjem v različnih podatkovnih bazah. V Evropi sta priznani in prosto dostopni nemška podatkovna baza Embryotox (*Charité-Universitätsmedizin Berlin*), kjer so zbrani podatki o varnosti zdravil med nosečnostjo in dojenjem ter mednarodna mreža ENTIS (*European Network of Teratology Information Services*), ki vključuje različne evropske in svetovne centre za teratologijo in nudi tudi individualne informacije zdravstvenim delavcem o varnosti zdravil med nosečnostjo. V ameriški bazi *Drugs and Lactation Database (LactMed)* so zbrani podatki o varnosti zdravil med dojenjem. Za hiter in slikovit vpogled v primernost uporabe zdravil v času nosečnosti in dojenja je priročna mobilna aplikacija za zdravstvene delavce *InfantRisk (Texas Tech University Health Sciences Center)*, vendar je za več informacij potrebno uporabiti še druge podrobnejše vire podatkov. Informacije so dostopne tudi v knjižni obliki, pregledna je knjiga *Drugs During Pregnancy and Lactation* (urednik Schaefer s sodelavci), celovit in posodobljen pregled najdemo tudi v knjigi *Drugs in Pregnancy and Lactation* (urednik Briggs s sodelavci), ki je letos izšla že dvanajstič in je dostopna tudi v elektronski obliki. Knjiga *Halle's Medications & Mothers' Milk* (urednik Halle s sodelavci) vsebuje podroben pregled zdravil v času dojenja.

4 LITERATURA

1. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016; 13(11): 1–36.



2. Schaefer C, Peters P, Miller RK, uredniki. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. Third edit. Munich: Elsevier GmbH, Urban and Fischer Verlag; 2015. 251–291 str.
3. Truong MBT, Ngo E, Ariansen H, Tsuyuki RT, Nordeng H. Community pharmacist counseling in early pregnancy—Results from the SafeStart feasibility study. *PLoS One*. 2019; 14(7): 1–14.
4. ENTIS. About European Network of Teratology Information Services (ENTIS) [Internet]. ENTIS. [citirano 14. september 2021.]. Dostopno: <https://www.entis-org.eu/about>
5. Infant and young child feeding [Internet]. World Health Organisation (WHO). 2021 [citirano 28. junij 2021.]. Dostopno: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
6. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics*. 2013; 132(3).
7. Griffin BL, Stone RH, El-Ibiary SY, Westberg S, Shealy K, Forinash A, idr. *Guide for Drug Selection During Pregnancy and Lactation: What Pharmacists Need to Know for Current Practice*. *Ann Pharmacother*. 2018; 52(8): 810–818.
8. Whelehan A, Delanty N. *Therapeutic strategies for treating epilepsy during pregnancy* [Internet]. *Let. 20, Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor & Francis; 2019 [citirano 2. julij 2021.]. str. 323–332. Dostopno: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550073>
9. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020; 59(4): 427–445.
10. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 481–491.
11. NICE Guidelines. *Special considerations for women and girls with epilepsy* [Internet]. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/epilepsy/special-considerations-for-women-and-girls-with-epilepsy>
12. Vossler DG. Comparative Risk of Major Congenital Malformations With 8 Different Antiepileptic Drugs: A Prospective Cohort Study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr*. 2019; 19(2): 83–85.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Epilepsy in Pregnancy: Green Top Guideline No. 68*. Nice. 2016; 68(68): 8–27.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila - lamotrigin [Internet]. Centralna baza zdravil. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
15. Betchel NT, Fariba K, Saadabadi A. *Lamotrigine* [Internet]. StatPearls Publishing. 2021 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>
16. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, idr. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(7): 1–11.
17. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, idr. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019; 93(9): e831–840.
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila - midazolam [Internet]. Centralna baza zdravil. 2021 [citirano 4. julij 2021.]. Dostopno: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/42B358AD2B8646F5C125848700002A2C/\\$File/s-024963.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/42B358AD2B8646F5C125848700002A2C/$File/s-024963.pdf)
19. Halle TW, Rowe HE. *Halle's Medications & Mothers' Milk Seventeenth Edition*. 17th izd. New York: Springer Publishing Company; 2017. 7–18 str.
20. *Drugs and lactation database (LactMed)* [Internet]. Bethesda, National Library of Medicine. 2006 [citirano 3. julij 2021.]. Dostopno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>