

## ANTIBIOTICKÁ LÉČBA BĚHEM KOJENÍ

MUDr. Eva Jirsová

Pracoviště klinické farmakologie Centra diabetologie, IKEM, Praha

Farmakoterapie kojící matky bývá často neopodstatněnou indikací k předčasnému ukončení kojení. Riziko antibiotické léčby během kojení posuzujeme jednak podle výskytu nežádoucích účinků, jednak podle dávky léku, kterou dítě přijímá s mateřským mlékem, a jeho biologické dostupnosti. Článek uvádí odborná doporučení a dostupné údaje o následujících antibiotících:  $\beta$ -laktamech, makrolidech, klindamycinu, vankomycinu, aminoglykosidech, sulfonamidech, nitrofurantoinu, tetracyklinech, metronidazolu, chinolonech a chloramfenikolu. Většinu těchto antibiotik lze během kojení podávat za předpokladu zvýšeného sledování dítěte a těsnější spolupráce s matkou.

**Klíčová slova:** kojení, antibiotika, nežádoucí účinky.

### ANTIBIOTIC THERAPY DURING BREAST-FEEDING

Breast-feeding is often unreasonably discontinued due to pharmacotherapy of the mother. The antibiotic therapy risk for breast-fed child needs to be evaluated with the knowledge of real or supposed adverse events together with the amount of drug ingested in milk and its bioavailability. This review offers known data about following antibiotics:  $\beta$ -lactam antibiotics, macrolides, clindamycin, vancomycin, aminoglycosides, sulfonamides, nitrofurantoin, tetracyclines, metronidazole, quinolones and chloramphenicol. The authorities advice on their use during breast-feeding and possible risks are discussed. Most of these antibiotics are of minimal clinical importance for the infant, but every case of drug use in nursing mother is always demanding more attention for the care of the child and close cooperation of the mother.

**Key words:** breast-feeding, antibiotics, adverse events.

Pediatry není zajisté potřeba přesvědčovat o důležitosti kojení jak pro dítě, tak pro matku. S vědomím toho, že mateřské mléko není jen ideálním zdrojem výživy, ale chrání dítě před celou řadou akutních a velmi pravděpodobně i chronických chorob, přináší zdravotní výhody i matce a je silným podnětem ve vytváření vztahu matky a dítěte (2, 20), musíme předčasné ukončení kojení považovat za závažný handicap a indikovat je pouze ve skutečně odůvodněných případech.

Právě farmakoterapie matky bývá často zcela neopodstatněně důvodem k předčasnému ukončení kojení. Přitom je celá řada běžně potřebných léků, které kojící matky mohou užívat.

Vzhledem k tomu, že u nás v posledních letech odchází z porodnice plně kojeno přes 90 % dětí a je patrný pozitivní trend prodlužování doby kojení, měli by být lékaři připraveni na podávání informací o lécích, jejichž potřeba užívání se může u kojících matek stále častěji objevovat.

V roce 2001 se u nás narodilo 88 696 novorozenců, z čísel grafu 1 o stavu kojení v tomto roce můžeme vyčíst, že přes 47 500 matek kojilo plných pět měsíců, přes 25 000 matek kojilo více než půl roku (graf 1).

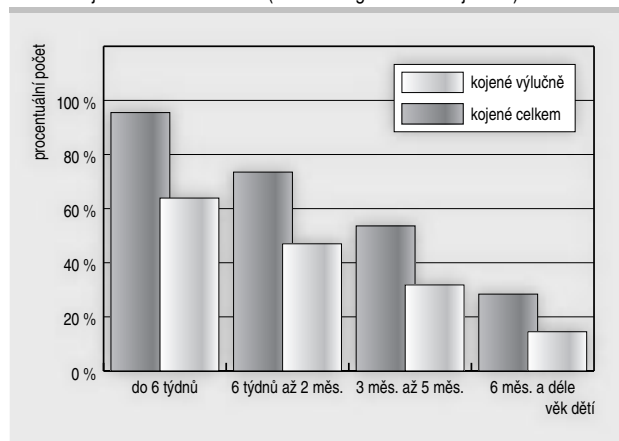
Antibiotika patří mezi léky, které mohou být při správné indikaci pro matku nezbytné a nenahraditelné. Je-li splněn základní předpoklad odůvodněné indikace antibiotické léčby, potom je druhým krokem správná volba konkrétního antibiotika, kdy musíme přihlížet nejen k jeho účinnosti, citlivosti známého nebo předpokládaného infekčního agens, epidemiologické situaci a možným nežádoucími účinkům pro matku, ale i míře a závažnosti možného ovlivnění kojeného dítěte.

Antibiotika bývají podávána pro zánětlivé porodní komplikace, mastitidy nebo infekce běžné v normální populaci, které se budou u kojících matek vyskytovat tím častěji, čím déle bude matka kojit. Viníkem špatné com-

pliance léčby nebo bezdůvodného ukončení kojení může být buď nesprávně informovaný lékař, nebo i sama matka, pokud nedostala dostatečné informace důvěryhodnou formou. Kanadská prospektivní studie z roku 1993 sledovala 203 kojících žen, kterým byla předepsána antibiotická léčba (14). Přestože všechny tyto ženy byly současně informovány, že zvolené antibiotikum není překážkou při kojení, při pozdější kontrole léčby vyšlo najevo, že 15 % žen svévolně vůbec antibiotickou léčbu nezačalo, 7 % naopak přestalo kojit.

Informace o riziku konkrétních léků během kojení je třeba získávat z odborných farmakologických zdrojů (4, 5, 19) a práci, které se podáváním léků během kojení zabývají. Údaje výrobců léků, pro něž jsou kojící matky jen okrajovým zájmem, mohou někdy z přehnané opatrnosti uvádět i zkreslené informace. Najdeme-li na příbalovém letáku léku uvedeno kojení jako kontraindikaci, může to být např. jen proto, že výrobce nemá dostatek vlastních údajů o přestupu léku do mateřského mléka, a při rešerši v odborné li-

Graf 1. Kojení v ČR v roce 2001 (Laktační liga – www.kojeni.cz)



teratuře zjistíme, že lék je dlouhodobě bez problémů kojícím matkám podáván.

### Expozice kojeného dítěte lékům podaným matce

Pro správnou volbu léků, vhodných pro kojící matky, je třeba si uvědomit, co probíhá mezi podáním léku matce a možným ovlivněním kojeného dítěte a jaké faktory zde působí.

Prvním důležitým údajem je dávka léku a jeho biologická dostupnost. Např. vankomycin pro místní léčbu ve střevě, který se po podání per os matce prakticky nevstřebává, nás nemusí z pohledu kojeného dítěte zajímat. Také většina léků ve formě očních či nosních kapek, inhalačních sprejů či mastí pro aplikaci na nevelkou plochu bude dosahovat v mateřské krvi jen zcela nevýznamné hladiny.

V důsledku farmakokinetických dějů v těle matky (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace) se vytváří určitá plazmatická hladina léku a lék přestupuje do mléka. Přestupovat mohou téměř všechny léky, nejčastěji pasivní difuzí podle koncentračního gradientu. Když dojde k poklesu hladiny v mateřské plazmě, bude lék přestupovat zase opačným směrem z mléka zpět do plazmy.

Přestup léku do mateřského mléka je ovlivňován celou řadou faktorů. Kromě již zmíněné plazmatické hladiny v organismu matky záleží také na prokrvení mléčné žlázy, její anatomii a fyziologii, složení mléka a jeho množství, na rozdíle mezi pH plazmy a mléka a fyzikálně-chemických vlastnostech léku.

Zvláštnost v anatomii a fyziologii mléčné žlázy je třeba zvažovat zejména v prvních dnech po porodu, kdy jsou mezi alveolárními buňkami mléčné žlázy širší prostory umožňující snadnější přestup i velkých molekul léku, které už později přestupovat nemohou. Proto je k rozhodnutí o léčbě matky ihned po porodu třeba přistupovat opatrněji.

Faktory, které přestup léku do mléka často významně ovlivňují a které lze celkem snadno pro konkrétní lék zjistit, jsou jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Přehledně jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tabulka 1.** Vliv fyzikálně-chemických vlastností léků na přestup do mateřského mléka

<b>Molekulová hmotnost</b>
Čím menší jsou molekuly léku, tím snáze přestupují přes biologické membrány i skrz mezibuněčné prostory. Velké molekuly, jako např. heparin, nepřestupují do mléka vůbec. Za hraniční velikost molekuly, schopné přestupu, se udává 800 daltonů, což je přibližně velikost molekuly erytromycinu.
<b>Vazba na bílkoviny</b>
Přestupovat do mléka mohou jen volné molekuly. Čím vyšší je stupeň vazby na plazmatické bílkoviny, tím méně léku se objeví v mléce.
<b>Rozpuštěnost</b>
Vysoká rozpustnost v tucích vede ke snadnému přestupu přes membrány alveolárních buněk. Látky rozpustné ve vodě přes tyto membrány nepřestupují, mohou přestupovat jen v daleko menší míře póry a mezibuněčnými prostory.
<b>Ionizace</b>
Difuze přes membrány jsou schopny jen neionizované molekuly. Stupeň ionizace záleží na pK léku a pH prostředí; pH mateřského mléka je o něco nižší než plazmy. Léky slabě zásadité budou přestupovat do mléka snáze (např. erytromycin, metronidazol), zatímco slabě kyselé léky budou ve vyšší koncentraci v plazmě než v mléce (peniciliny, sulfonamidy).

Poté, co se vytvoří určitá hladina léku v mléce, stává se kojené dítě jeho nechtěným konzumentem. Celková dávka léku, kterou dítě dostává, závisí na koncentraci léku v mléce při každém kojení a množství vypitého mléka. Příjem léku můžeme omezit snahou, aby dítě nebylo kojeno v době, kdy je koncentrace léku v mléce nejvyšší. Údaj označovaný jako  $t_{max}$  v mléce je doba od podání léku matce po dosažení nejvyšší koncentrace v mléce a je známa u celé řady léků. Zpravidla to bývá 1–3 hodiny, delší je např. u ampicilinu a amoxicilinu: 4–6 hodin. Vhodné je užívat lék vždy těsně po kojení – zejména u starších kojenců, kteří piji v delších intervalech, a u léků s kratším  $t_{max}$  lze ohlídat, aby dítě přijímalo s mlékem léku co nejméně. Vždy je dobře načasovat některé dávky léku před delším spánkem dítěte.

Možné ovlivnění dítěte lékem závisí na dávce skutečně přijatého léku (koncentrace v mléce  $\times$  objem vypitého mléka), na jeho biologické dostupnosti (např. tetracykliny podávané současně s vápníkem se mohou jen velmi málo vstřebat) a farmakokinetice léku v organismu dítěte (tj. vstřebávání, distribuci, metabolismu a vylučování – všechny tyto děje jsou závislé na věku dítěte, eventuálně i na jeho zdravotním stavu). Významná je zejména nezralost renálních funkcí v prvních měsících věku, kdy může u léků s dlouhým biologickým poločasem vylučovaných převážně ledvinami dojit i při nevelkých dávkách záhy ke kumulaci.

Pro stanovení rizika působení léku v mléce na kojené dítěte je nejčastěji užíván tzv. poměr mléko/plazma (M/P ratio), což je poměr koncentrace léku v mateřském mléce ve vztahu k plazmatické koncentraci u matky. Tento údaj je dlouhodobě používán a je znám pro mnoho léků, avšak není příliš vhodný. Zpravidla byl získán na základě jednoho měření současně v mléce i v plazmě, avšak koncentrace v mléce a plazmě se nemění paralelně – bude-li zachycena např. právě maximální koncentrace v mléce, ale již klesající koncentrace v plazmě, bude výsledek pochopitelně zavádějící. Proto je snaha nahradit nepřesný údaj M/P přesnějším poměrem plochy pod křivkou koncentrací M/P (označovan  $M/P_{AUC}$ ), který je získán větším počtem měření. Poměr M/P je pro většinu léků 0,5–1,0 (v rozmezí 0,01–6,5) a pochopitelně čím je nižší, tím je lék pro kojené dítě zpravidla menším rizikem, avšak samozřejmě závisí ještě na množství vypitého mléka a farmakokinetice léku v organismu dítěte.

Vhodnějším údajem je výpočet celkové denní dávky léku, který dítě přijalo v mléce. Tento údaj může být také vyjádřen v procentech terapeutické dávky určené pro dítě téhož věku a váhy, nebo v procentech dávky podané matce. Známé údaje o některých antibioticích uvádí tabulka 2.

Nejobektivnější údaj je přímo změřená plazmatická koncentrace léku u kojeného dítěte, je však dostupný jen u menšího počtu léků.

### Nežádoucí účinky

Dosud největší souborná studie, která sledovala výskyt nežádoucích účinků léků u kojených dětí, byla provedena

Tabulka 2. Distribuce některých antibiotik do mateřského mléka (4)

Lék	Počet sledovaných dětí	M/P <sub>AUC</sub>	t <sub>max</sub> (hodiny)	Denní dávka přijatá dítětem (mg/kg/den)	% dávky podané matce	Dětská terapeutická dávka (mg/kg/den)
<b>Aminoglykosidy</b>						
Amikacin	2–3	v mléce jen stopové množství	4–6	–	–	15
Gentamicin	10	0,166	3–5	67,5 µg	2,2	6
<b>Cefalosporiny</b>						
Cefaklor	7	–	–	53 µg	0,7	20–40
Cefadroxil	6	–	5	0,19	1,1	20–30
Cefalexin	2–3	0,09	4	0,105	1,2	25–50
Cefotaxim	12	–	2	48 µg	0,3	50–100 (200)
Ceftazidim	11	–	1	0,7	0,7	25–100
Ceftriaxon	20	0,04	4–7	0,11	0,7	20–80
<b>Fluorochinolony</b>						
Ciprofloxacín	10	2,17	<2	0,6	4,8	–
Ofloxacin	10	1,3	<2	0,36	5,4	–
<b>Makrolidy</b>						
Klaritromycin	12	0,25	2,2	0,5	1,8	15
Erytromycin	2–3	0,41	4	0,18	2,1	30–50
<b>Peniciliny</b>						
Amoxicilin	6	–	5	0,121	0,7	50–60
Ampicilin	10	0,23	4–6	0,21	2,5	50–100
Benzylpenicilin (penicilin-G)	2–3	0,37	2	45 µg	0,8	10–50
Fenoxymetylpenicilin (penicilin-V)	12	–	–	0,11	0,25	20–60
Tikarcilin	2–3	0	–	<15 µg	<0,09	40–250
<b>Tetracykliny</b>						
Tetracyklin hydrochlorid	2–3	0,58	4	0,12	4,8	25–40 (dětí > 8 let)
<b>Chloramfenikol</b>	4	0,58	2	0,49	6	25–70
<b>Klindamycin</b>	5	0,21	4	0,21	2,8	8–16 (20–40)
<b>Kyselina nalidixová</b>	13	–	–	0,10	0,3	50–60
<b>Nitrofurantoin</b>	9	–	–	0,08	0,6	5–7

v Kanadě v r. 1993 (13). Celkem bylo sledováno 838 kojenčů, jejichž matky užívaly během kojení léky. Výsledky této studie pro léčbu antibiotiky uvádí tabulka 3.

Ve studii jako celku (pro všechny léky) nebyl zjištěn ani jeden závažný nežádoucí účinek, který by vyžadoval konzultaci lékaře nebo přerušeni kojení. Bylo zjištěno 11% nezávažných nežádoucích účinků, které měly jen přechodné trvání. U antibiotik to byl nejčastěji průjem.

O antibioticích obecně platí, že i při minimální koncentraci v mléce mohou u kojeného dítěte vyvolat změny střevní flóry až průjem nebo senzibilizaci až alergickou reakci. Matku je třeba vždy upozornit, aby sledovala možný vznik průjmu, event. sooru nebo vyrážky, ale současně ji i uklidnit, protože pokud bude průjem nezávažný, je právě mateřské mléko tím nejlepším, co po ukončení antibiotické léčby povede ke správné úpravě normální flóry ve střevě kojence.

Je třeba také vzít v úvahu, že vystavení dítěte byt nízkým dávkám antibiotika může vést ke zkrácení výsledku jeho hemokultury v případě potřeby, a pochopitelně je třeba počítat s možným vznikem bakteriální rezistence.

### Znamé údaje o konkrétních antibioticích

Kromě výsledků dostupných publikací je uváděn výnos Americké Pediatrické Akademie (AAP), která vydala v roce 1983 závazný text Přestup léků a jiných chemiká-

Tabulka 3. Antibiotická léčba kojících matek a pozorované nežádoucí účinky u kojených dětí (13)

Lék podávaný matce	počet sledovaných dětí	Počet nežádoucích účinků			
		průjem	spavost	dráždí-vost	jiné
Amoxicillin	25	3	0	0	0
Erytromycin	17	2	0	2	0
Sulfamethoxazol/ trimethoprim	12	0	0	0	2 (špatné pití)
Cloxacillin	10	2	0	0	0
Cefalexin	7	2	0	0	0
Nitrofurantoin	6	2	0	0	1 (snížená tvorba mléka)
Ampicilin	5	1	0	0	0
Cefaklor	5	1	0	0	0

lii do mateřského mléka. Tento text je opakovaně aktualizován, naposledy v roce 2001 (1), také je uváděno doporučení výrobců léků.

### **β-laktamová antibiotika**

Peniciliny a cefalosporiny patří mezi nejčastěji předepisovaná antibiotika. Jako slabé kyseliny v krvi převážně v ionizované formě přecházejí do mléka jen málo. To, že jsou velmi dobře tolerována jak při podávání kojícím matkám, tak i při přímé léčbě samotných novorozenců a kojenčů, je doloženo na velkém množství případů.

*Penicilin G i V, oxacilin, ampicilin i amoxicilin* jsou považovány za bezpečné během kojení (AAP shodně s výrobcí léků). Platí pro ně jen již výše zmíněné riziko průjmu či alergické reakce. Kombinace s inhibitory β-laktamázy (kyselina klavulanová, sulbaktam) je málo doložena, zvýšené riziko pro kojené dítě je málo pravděpodobné. Výrobce doporučuje podávání při kojení za zvýšené opatrnosti.

*Piperacilin i tikarcilin* dosahují v mléce jen stopových koncentrací, pro jejich podávání platí totéž, co pro ostatní peniciliny.

*Cefalosporiny* dosahují v mléce jen nízké koncentrace, pro možné nežádoucí účinky platí totéž jako u penicilinů. Obecně jsou při kojení vhodnější cefalosporiny 1. a 2. generace, 3. generace cefalosporinů mnohem významněji poškozuje střevní flóru.

AAP všeobecně považuje cefalosporiny za léky bezpečné během kojení. Výrobci v ČR jsou opatrnější a doporučují zvýšenou opatrnost při podávání, u některých, jako cefixim nebo cefotaxim, uvádějí laktaci přímo jako kontraindikaci, avšak bez jakéhokoli opodstatněného důvodu.

Karbapenemová antibiotika (*imipenem*) i monobaktam (*aztreonam*) přestupují do mléka jen ve velmi malém množství. Vzhledem k tomu, že jsou inaktivována v kyselém pH žaludku, je možné celkové ovlivnění kojence velmi nepravděpodobné. Pro *meropenem* nejsou známy údaje o přestupu do mléka, vzhledem k velké podobnosti s imipenemem lze očekávat podobný závěr.

### **Makrolidová antibiotika**

*Erytromycin* má poměrně velké molekuly a vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny, do mléka přestupuje v menší míře. Přesto, že jde o lék dlouhodobě užívaný, o jeho podávání během kojení existuje relativně málo dokladů.

Jedna kazuistika z r. 1986 popisuje případ rozvoje pylorostenózy u třítydenního kojence, jehož matka užívala erytromycin (3× denně 250 mg) (18). I když autor hovoří o erytromycinem indukované pylorostenóze, je příčinný vztah nejasný.

Erytromycinem mohou být léčeni novorozenci i kojenčí. Přesto, že při terapeutických dávkách může vyvolávat drážděním gastrointestinální motility bolesti břicha, průjmy a zvracení, u dětí vystavených erytromycinu při kojení nebyly pozorovány žádné závažnější nežádoucí účinky. AAP považuje erytromycin za bezpečný při kojení, výrobce léku omezuje jeho použití jen na naprosto nezbytné případy.

*Klaritromycin a azitromycin* dosahují o něco vyšších koncentrací v mléce, avšak pravděpodobně bez klinického významu pro kojené dítě. Lze podávat kojící matce při zvýšeném sledování dítěte.

### **Linkosamidová antibiotika**

*Klindamycin* – přestože dle fyzikálně-chemických vlastností léku lze očekávat malý přestup do mléka, v několika doložených případech klinického sledování byla naměřena značně variabilní, i vyšší hladina v mléce. Zatím byl doložen jediný případ závažného nežádoucího účinku – kojenec matky, léčené kombinací klindamycinu a gentamicinu, měl dvě krvavé stoličky. Po ukončení kojení se stav rychle upravil. Při léčbě klindamycinem někdy dochází ke klostridiové pseudomembranózní kolitidě, proto je třeba upozornit kojící matku, je-li u ní nezbytná léčba klindamycinem, aby pečlivě sledovala vzhled stoliček u dítěte a při potížích ihned kontaktovala lékaře.

### **Glykopeptidy**

*Vankomycin* – při velké molekulární hmotnosti (1 500 daltonů) lze předpokládat minimální přestup do mléka. V jednom doloženém případě naměřených koncentrací v mléce šlo o předčasně narozené dítě nedlouho po porodu, u nějž lze očekávat ještě možný přestup i větších molekul do mléka. Vzhledem k tomu, že se vankomycin po podání per os téměř nevstřebává, není třeba se obávat celkových nežádoucích účinků, pouze průjmu nebo alergické reakce, jako u všech antibiotik.

### **Aminoglykosidová antibiotika**

Po perorálním podání se nevstřebávají, proto jsou určena k parenterální aplikaci. U deseti kojených dětí, jejichž matky dostávaly 3× denně 80 mg *gentamicinu* i. m., byly přímo měřeny sérové koncentrace a překvapivě byly u pěti z nich naměřeny určité hladiny. Toto zjištění je vysvětlováno odchylnou farmakokinetikou u nezralého organismu. Jediný dosud zjištěný nežádoucí účinek byly již výše uvedené krvavé stoličky u dítěte, jehož matka byla léčena kombinací klindamycinu a gentamicinu. AAP i výrobce gentamicinu povoluje podávání během kojení za zvýšené opatrnosti. Velkou výhodou je doporučované podávání aminoglykosidů jen v jedné denní dávce, kdy je možno režim kojení uzpůsobit co nejmenší expozici.

### **Sulfonamidy**

Případy průjmu a vyrážky kojených dětí se týkaly především dnes již nepoužívaných sulfapyridinu a sulfathiazolu. V prvních týdnech po porodu existuje teoretická možnost vytěšňování bilirubinu z vazby na albumin, vedoucí až k bilirubinové encefalopatii. Žádný takový případ však nebyl dosud doložen. Jiným možným rizikem, které bylo jedenkrát i doloženo (u dítěte matky léčené sulfamethoxyypyridazinem), je rozvoj hemolytické anémie u dítěte s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Na základě těchto skutečností doporučuje AAP kojení při užívání *sulfamethoxazolu* (+ *trimethoprimu*) jako mož-

ně se zvláštní opatrností u dětí se žloutenkou, dětí nedonošených nebo nemocných. Výrobce podávání během kojení nedoporučuje.

#### Nitrofurany

*Nitrofarantoin* přestupuje do mléka v malém množství (po dávce 100 a 200 mg pouze u dvou z devíti žen bylo zjištěno detekovatelné množství). Může být rizikem pro kojení s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (doložený případ hemolýzy). Dle AAP je podávání matkám zdravých kojenčů bezpečné.

#### Tetracyklinová antibiotika

U dětí jsou kontraindikována pro možné poškození zubů a útlum kostního růstu. V mléce jsou v nízkých koncentracích, v jedné studii byly stanovovány plazmatické hladiny přímo u kojenčů (u matek léčených tetracyklin hydrochloridem) a byly prakticky nedetekovatelné. Vstřebávání tetracyklinu ve střevě je velmi ovlivňováno potravou, zejména vznikem nevstřebatelných chelátů s vápníkem. U doxycyklinu je však vstřebávání ovlivněno vápníkem méně než u tetracyklinu. Mnoho autorů včetně výrobce léku na základě teoretického rizika uvádí kojení jako kontraindikaci k léčbě tetracykliny. AAP však považuje léčbu tetracykliny během kojení za možnou.

#### Nitroimidazolová chemoterapeutika

*Metronidazol* jako lék s malou molekulární hmotností, slabě bazický s nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny představuje látku ideální pro přestup do mléka. Jsou doloženy i plazmatické hladiny u kojených dětí. Popsaný nežádoucí účinek u kojeného dítěte je znám jen jeden – průjem s následnou intolerancí laktózy. Metronidazol však představuje potenciální riziko kancerogeneze a mutagenity, AAP proto varuje před neznámým dlouhodobým účinkem. Při podání pouze jednorázové dávky 2 g doporučuje přerušit kojení na 12–24 h. Výrobce léku kontraindikuje kojení při opakovaném podávání, pro jednorázovou dávku doporučuje přerušit kojení na 2–3 dny.

#### Chinolonová chemoterapeutika

##### Chinolony I. generace

Výrobce *kyseliny oxolinové* podávání během kojení nedoporučuje. V literatuře je uváděna jen *kyselina nalidixová*. Její hladiny v mléce byly několikrát zjištěny velmi nízké (např. během 24 hod. byla zjištěna exkrece do mléka pouhých 0,003 % dávky podané matce). Je doložen případ hemolytické anémie u dítěte s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Dle AAP je podávání matkám zdravých kojenčů možné.

##### Chinolony II. generace

U *norfloxacinu* není dostatek údajů o podávání kojícím matkám. Při jeho malé molekulové hmotnosti je předpoklad, že může do mléka snadno přestupovat a v pokusech na zvířeti byla zjištěna dokonce 40× vyšší hladina v mlé-

ce než v mateřské plazmě, u kojeného zvířete byly naměřeny plazmatické hladiny rovné hladinám terapeutickým. Vzhledem k možné toxicitě není lék vhodný pro podávání během kojení a rovněž výrobce uvádí kojení jako kontraindikaci.

#### Fluorochinolony III. generace

Pro možné poškození rostoucích chrupavek nejsou doporučovány v léčbě dětí a mladistvých do 18 let. Výjimkou jsou jen závažné život ohrožující stavy (např. cystická fibróza). Vzhledem k velmi širokému antibakteriálnímu spektru znamenají fluorochinolony i riziko těžkých pseudomembranózních kolitid. Pro jejich nízkou molekulární hmotnost, vysokou lipofilii a nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny je pravděpodobný snadný přestup do mateřského mléka. Výrobce udává kojení jako kontraindikaci léčby. Avšak i přes potenciální riziko existuje v literatuře více doložených případů podávání fluorochinolonů během kojení. Potvrzují značně vysoké koncentrace léku v mléce, avšak plazmatické hladiny u kojeného dítěte jsou zřejmě nízké (např. stanovení hladin po ukončení desetidenní léčby matky *ciprofloxacinem* 500 mg 4× denně p. o. byla koncentrace v mateřském séru 0,21 mg/l, v mléce 0,98 mg/l, avšak v séru kojeného dítěte pod 0,03 mg/l). Je doložen případ dvouměsíčního dítěte, u nějž se po šestidenní léčbě matky ciprofloxacinem rozvinula pseudomembranózní kolitida s perforací. Toto dítě však prodělalo nekrotizující kolitidu již jeden měsíc před léčbou matky.

I když existují autoři (včetně výnosu AAP), kteří považují kojení během podávání fluorochinolonů za možné, jsou to jistě léky skrývající značné riziko.

#### Amfenikoly

*Chloramfenikol* – pro potenciální možnost závažných nežádoucích účinků (zejména grey syndrom u nedonošených dětí a vzácný ireverzibilní útlum krvetvorby) je u nás podáván málo. Velmi dobře přestupuje do CNS, do oka a rovněž do mléka. Práce českých autorů z roku 1972 (9) sledovala 50 kojených dětí matek léčených chloramfenikolem. Bylo zaznamenáno několik méně závažných nežádoucích účinků jako odmítání prsu, usínání během kojení, zvýšená plynatost a zvracení po kojení. Výrobce léku uvádí kojení jako kontraindikaci a i AAP řadí chloramfenikol mezi léky, u nichž je třeba počítat s možným závažným nežádoucím účinkem.

#### Závěr

Indikace antibiotické léčby u kojící matky je závažné rozhodnutí a musí mít vždy racionální odůvodnění. Bohužel stále existuje řada lékařů a výrobců léků, pro něž je řešení zcela jednoduché – ukončení kojení je zbavuje zodpovědnosti. Skutečnost je však taková, že neopodstatněně předčasné ukončení kojení musíme chápat jako určité poškození dítěte i matky. Proto by každý, kdo indikuje ukončení kojení pro farmakoterapii matky, měl být schopen jasného zdůvodnění takového závažného rozhodnutí.

Závažnější nežádoucí účinky při antibiotické léčbě matky jsou u kojených dětí vzácné, souhrnně jsou uvedeny v tabulce 4.

I tam, kde můžeme jen vzácně očekávat nežádoucí účinky, znamená však farmakoterapie kojící matky pro lékaře vždy zvýšenou zodpovědnost. Je potřeba matce vysvětlit možná rizika a upozornit ji, že musí dítě pečlivě sledovat a všechny odchylky v projevech včas konzultovat s lékařem. Při jakékoli antibiotické léčbě musí být matka především poučena o možnosti vzniku průjmu. Je důležité, aby lékař správně odhadl, nakolik je matka schopna dostatečné spolupráce a pozorného sledování svého dítěte.

Na základě předpokládané nebo přímo prokázané citlivosti bakteriálního původce je potřeba zvolit co nevhodnější antibiotikum. Z hlediska kojeného dítěte je to takové, které přestupuje do mléka co nejméně a je u něj doloženo co nejméně nežádoucích účinků. Je vhodné volit takové léky, které jsou doporučovány i pro přímou léčbu novorozenců a kojenců. Ve skupině příbuzných léků dáme přednost zpravidla těm, které se podávají už dlouhodobě a je o nich známo více údajů, než lékům vyvinutým nověji, o nichž se z pohledu možného ovlivnění kojeného dítěte mnoho neví.

#### Literatura

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk. *Pediatrics*, 2001; 108, 3: 776-789.
2. American Academy of Pediatrics, Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 1997; 100, 6: 1035-1039.
3. Bailey B, Ito S. Breast-feeding and maternal drug use. *Pediatr. Clin. North. Am.* 97, Feb 44 (1): 41-54.
4. Begg EJ, Atkinson HC, Darlow BA. Guide to safety of drugs in breast-feeding. In *Avery's Drug Treatment*, 4<sup>th</sup> ed., ed. Speight TH, Holford NHG, Adis International 1999: 1701-1723.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
6. Chung AM, Reed MD, Blumer JL. Antibiotics and breast-feeding. *Pediatr. Drugs* 2002; 4 (12): 817-837.
7. Dillon AE, Wagner CL, Wiest, et al. Drug therapy in the nursing mother. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 97; 24 (3): 675-696.
8. Ďurišková A, Křiška M. Farmakokinetika léčiv u novorozenců a malých dětí. *ČS Pediatr* 2001; 56, 3: 137-142.
9. Havelka J, Franková A. Nežádoucí účinky chloramfenikolu u novorozenců. *ČS Pediatr.* 72; 27: 31-33.
10. Howard CR, Lawrence RA. Breast-feeding and drug exposure. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 98; 25 (1): 195-217.

**Tabulka 4.** Možné nežádoucí účinky u kojenice při antibiotické léčbě matky

Možné nežádoucí účinky	Druh antibiotika
Změny střevní flóry (průjem)	Všechna antibiotika
Alergizace	Zejména $\beta$ -laktamy, sulfonamidy
Zvýšená střevní motilita	Makrolidy
Pseudomembranózní kolitida	Klindamycin, fluorochinolony
Aplastická anémie	Chloramfenikol
Hemolýza při deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy	Sulfonamidy, nitrofurantoin, chinolony

Pokud lze (především u léků s dlouhým intervalem podávání), je dobře snažit se o vhodné načasování kojení ve vztahu k dávkování léku matce a vyhnout se tak kojení při nejvyšších koncentracích v mléce.

Vzhledem k tomu, že antibiotická léčba bývá většinou krátkodobá, je také možné v případě zvýšených obav po dobu léčby kojení jen přerušit nebo omezit. Tento postup je náročný pro matku i pro lékaře, znamená dokrm dítěte alternativními způsoby (ne z lahve s dudlíkem) a udržování laktace pravidelným odšťikáváním.

Jak vyplývá z výše uvedených informací, je možno kojícím matkám podávat většinu antibiotik. Záleží na lékaři, zda bude pro zachování laktace ochoten prohloubit spolupráci s matkou a zvýšit péči o kojené dítě.

11. Howard CR, Lawrence RA. Drugs and breastfeeding. *Clin. Perinatol.* 1999; 26 (2): 447-478.
12. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 13; 343 (2): 118-126.
13. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 1393-1399.
14. Ito S, Koren G, Einarson TR. Maternal noncompliance with antibiotics during breast-feeding. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 40-42.
15. Jirsová E, Mydlilová A, Paulová M, Sechser T. Léky a kojení. *Prakt. lékař* 81, 2001; 3: 118-123.
16. Larimore WL, Petrie KA. Drug use during pregnancy and lactation. *Prim. Care.* 2000; 27 (1): 35-53.
17. Suchopár J. Léky a jejich použití v laktaci. *Infopharm*, v tisku.
18. Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast-milk. *Minn Med* 1986; 69: 669-670.
19. Drug Information for the Health Care Professional. *USP DI*, 1999, 19<sup>th</sup> ed., Micromedex.
20. Laktační liga, [www.kojeni.cz](http://www.kojeni.cz).