

Farmakokinetyka leków przeciwpadaczkowych a bezpieczeństwo ich stosowania u kobiet karmiących piersią

Pharmacokinetics of antiepileptic drugs and their safety in breastfeeding women

Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: Ewa Kamińska

Adres do korespondencji: Mgr farm. Ewa Kamińska, Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17 A, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 73 64, e-mail: ewa.kaminska@imid.med.pl

Streszczenie

Pomimo niepodważalnych korzyści dla dziecka i matki wynikających z karmienia piersią wiele kobiet stosujących leki przeciwpadaczkowe obawia się o bezpieczeństwo dziecka i nie podejmuje karmienia. Niekiedy na tę decyzję wpływają również lekarze, którzy opierają swoją wiedzę o bezpieczeństwie stosowania leków w okresie laktacji na informacjach zamieszczanych przez producentów w charakterystykach produktu leczniczego. Tymczasem większość leków nie osiąga w mleku matki na tyle dużych stężeń, aby mogły się one przekładać na istotne klinicznie stężenia we krwi niemowlęcia. Czasami też, jak w przypadku lewetiracetamu, gabapentyny czy topiramatu, stężenia w mleku mogą być znaczące, natomiast w osoczu niemowląt – bardzo małe. Informacji o ryzyku stosowania leków u matki karmiącej dostarcza analiza parametrów farmakokinetycznych, fizykochemicznych i klinicznych leku. W artykule omówiono ogólne zasady przenikania leków do mleka matki i czynniki wpływające na ten proces. Przedstawiono parametry poszczególnych leków przeciwpadaczkowych, które decydują o bezpieczeństwie ich stosowania u kobiet karmiących, a także dane z badań i rekomendacje. Większość leków starszej generacji charakteryzuje się korzystną farmakokinetyką – w kontekście laktacji za najbezpieczniejsze uważa się fenytoinę, karbamazepinę i kwas walproinowy. W odniesieniu do leków nowej generacji dysponujemy niepełnymi danymi, na których podstawie za umiarkowanie bezpieczne uznaje się lewetiracetam, gabapentynę i lamotryginę.

Słowa kluczowe: leki przeciwpadaczkowe, farmakokinetyka, karmienie piersią

Abstract

Despite the unquestionable benefits of breastfeeding for both the child and the mother, many women on antiepileptic therapy are concerned about their child's safety and refrain from breastfeeding. This decision is sometimes also influenced by doctors, who base their knowledge regarding the safety of pharmacotherapy during breastfeeding on information provided by manufacturers in the summary of product characteristics. Meanwhile, most agents fail to reach breast milk levels high enough to cause significant clinical levels in the infant's blood. Furthermore, some agents, such as levetiracetam, gabapentin or topiramate, may reach high levels in breast milk, but their serum levels in the infant remain very low. An analysis of pharmacokinetic, physicochemical and clinical parameters of a given drug provides information on the risk of its use in a breastfeeding mother. The paper discusses the general principles of drug penetration into breast milk and the factors influencing this process. Parameters of different antiepileptic drugs, which determine the safety of their use in breastfeeding women are presented along with research data and recommendations. Most of the older generation drugs are characterised by favourable pharmacokinetics, with phenytoin, carbamazepine and valproic acid considered the safest during breastfeeding. As for new generation agents, only incomplete data indicating that levetiracetam, gabapentin and lamotrigine are moderately safe during lactation, is available.

Keywords: antiepileptic drugs, pharmacokinetics, breastfeeding

WPROWADZENIE

Korzyści dla dziecka i matki wynikające z karmienia piersią są niepodważalne i powszechnie znane. Niekiedy jednak kobiety, zwłaszcza leczone długotrwale, nie podejmują karmienia piersią, obawiając się o bezpieczeństwo dziecka, mimo że tylko niektóre leki są tu przeciwwskazane. Choć nie prowadzi się dużych liczebnie badań klinicznych z udziałem kobiet karmiących piersią, w odniesieniu do wielu leków dysponujemy danymi farmakokinetycznymi dotyczącymi przenikania do mleka matki, pochodzącymi głównie z opisów przypadków (*case reports, small case series*). Także wieloletnie doświadczenia i obserwacje potwierdzają bezpieczeństwo dla niemowlęcia i małego dziecka licznych leków przeciwpadaczkowych stosowanych przez matkę karmiącą. Co więcej, prowadzone przez 6 lat wieloosrodkowe badania wykazały, że karmione piersią dzieci, których matki stosowały w monoterapii leki przeciwpadaczkowe (m.in. karbamazepinę lub lamotryginę), miały w wieku 6 lat wyższy współczynnik inteligencji niż dzieci matek z padaczką niekarmione piersią (Meador *et al.*, 2010, 2014). Istnieje duża rozbieżność między danymi z piśmiennictwa a informacjami podanymi w charakterystyce produktu leczniczego odnoszącymi się do bezpieczeństwa stosowania leku w okresie karmienia piersią (Crettenand *et al.*, 2018). Dlatego tak ważne jest przybliżenie lekarzowi właściwości farmakologicznych – a zwłaszcza parametrów farmakokinetycznych – poszczególnych leków. Jako regułę należy przyjąć, że przedstawiona w niniejszej pracy ocena bezpieczeństwa stosowania leków przeciwpadaczkowych w okresie laktacji odnosi się do monoterapii, a nie do leczenia skojarzonego. Politerapia może nasilać ryzyko działań niepożądanych ze względu na potencjalne interakcje między lekami. Istotne jest także, aby u matki karmiącej stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zapewniającą kontrolę padaczki.

PRZENIKANIE LEKÓW DO MLEKA MATKI

Zdecydowana większość leków przenika do mleka na drodze biernej dyfuzji. Stopień przenikania zależy od wielu czynników, z których najważniejsze są dawka i stężenie osiągnięte we krwi matki. Istotną rolę odgrywają tu właściwości fizykochemiczne, takie jak masa cząsteczkowa (M_c), stopień jonizacji (pK_a) i lipofilność, oraz właściwości farmakokinetyczne leku: biodostępność po podaniu doustnym (BA), objętość dystrybucji (V_d), stopień wiązania z białkami osocza (PB), okres półtrwania ($t_{0,5}$), czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi (t_{max}). Jednym z ważnych parametrów przenikania leku do mleka jest współczynnik M/P, czyli stosunek stężenia leku w mleku do stężenia w osoczu matki. Przyjmuje się, że bezpieczne są leki z $M/P < 1$, osiągające w mleku minimalne stężenia. Natomiast wyższe wartości M/P (1–5) dotyczą leków, które mogą ulegać sekwestracji i występują w mleku w dużych stężeniach (Hale, 2019). Trzeba jednak pamiętać, że nawet gdy wartość M/P przekracza 1, całkowita dawka dobową

przyjęta przez niemowlę z mlekiem matki jest niemal zawsze znacząco mniejsza niż dawka lecznicza, jaką należałoby podać niemowlęciu w celach terapeutycznych (Verstegen i Ito, 2019).

Leki o małej M_c (<800 g/mol), dużej lipofilności i biodostępności oraz dużym stężeniu we krwi matki, ale niskim stopniu wiązania z białkami osocza osiągają większe stężenia w mleku. Leki o $pK_a > 7,2$ mogą ulegać sekwestracji w mleku matki i z reguły mają wyższy współczynnik M/P, dlatego zaleca się wybierać leki o $pK_a < 7,2$ (Hale, 2019). Zasadniczo leki mające dużą V_d (1–20 l/kg) osiągają mniejsze stężenia w mleku, są natomiast wolniej eliminowane z organizmu niż leki z $V_d < 1$ l/kg (Hale, 2019). Leki o krótkim okresie półtrwania (1–3 h) i małej V_d są szybko eliminowane z organizmu. Z farmakokinetycznego punktu widzenia najbezpieczniejszy dla karmionego piersią niemowlęcia będzie lek o dużej M_c , wiązaniu z białkami osocza >90%, małej biodostępności *p.o.*, o charakterze hydrofilnym, którego $pK_a < 7,2$, $V_d =$ około 1 l/kg, a $t_{0,5}$ wynosi <3 h. Oprócz parametrów fizykochemicznych i farmakokinetycznych istotne dla oceny bezpieczeństwa leku u kobiet karmiących są parametry kliniczne RID i TID. RID (*relative infant dose*) to względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku podanego matce spożyło dziecko wraz z mlekiem. Według większości autorów leki o współczynniku RID <10 są zazwyczaj bezpieczne. Z kolei TID (*theoretical infant dose*) stanowi teoretyczną dawkę dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988). Porównując wielkość TID z dawką leczniczą (mg/kg/dobę) stosowaną u niemowląt, można ocenić bezpieczeństwo przyjmowania leku w okresie laktacji. Dawka lecznicza większa niż TID wskazuje, że lek jest bezpieczny (Davanzo *et al.*, 2013).

Na farmakokinetykę leków mogą również wpływać czynniki związane z organizmem matki. Poród i rozpoczęcie karmienia piersią są przyczyną zmian w organizmie kobiety, wpływających na inną niż w okresie ciąży farmakokinetykę leków. Ważne jest stopniowe redukcowanie dawki do wartości sprzed ciąży (o ile dawka została zwiększona). Podczas ciąży farmakokinetyka leków ulega istotnym zmianom. Obejmują one wzrost V_d o około 30%, mniejsze wiązanie z białkami osocza (wskutek mniejszego stężenia albumin), zmienioną biodostępność leków stosowanych doustnie (w związku z przedłużonym pasażem jelitowym), szybszą eliminację leków z moczem (przesączanie kłębuszkowe – *glomerular filtration rate*, GFR – większe o 50–80%) i szybszy metabolizm wątrobowy (Reimers i Brodtkorb, 2012; Verstegen i Ito, 2019). W ciągu 2–3 miesięcy po porodzie parametry farmakokinetyczne wracają do wartości sprzed ciąży, co oznacza, że w początkowym okresie karmienia piersią mogą być niestabilne.

Istotnym czynnikiem jest też niedojrzałość organizmu noworodka i niemowlęcia oraz jego duża zmienność w kolejnych miesiącach laktacji. Mają one decydujący wpływ na bezpieczeństwo stosowania leków i przemiany zachodzące

na etapie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków. Farmakokinetyka leków w pierwszych tygodniach i miesiącach po urodzeniu różni się od farmakokinetyki u dzieci i dorosłych – wskutek stopniowego dojrzewania poszczególnych narządów (wątroby, nerek, przewodu pokarmowego) oraz zmian składu ciała (większy stosunek zawartości wody całkowitej do lipidów, odmienność aktywność enzymów metabolizujących leki) (Verstegen i Ito, 2019). U noworodków, zwłaszcza przedwcześnie urodzonych, eliminacja leków jest przedłużona ze względu na niedojrzałość metaboliczną wątroby i nerek. Trzeba pamiętać, że aktywność enzymów rozwija się w różnym czasie po urodzeniu. Niektóre enzymy, np. CYP2C9 – metabolizujący fenytoinę, osiągają dojrzałość stosunkowo szybko po urodzeniu (Verstegen i Ito, 2019). Do ważnych elementów biotransformacji leków należy reakcja glukuronidacji, ale biorące w niej udział enzymy osiągają pełną aktywność dopiero około 20. miesiąca życia dziecka (Miyagi i Collier, 2007). Jest to czynnik ryzyka w odniesieniu do leków sprzęganych z kwasem glukuronowym, jeśli osiągają one duże stężenia w mleku matki.

Zdecydowana większość działań niepożądanych wywołanych przez leki stosowane u kobiet karmiących piersią występuje u niemowląt przed ukończeniem 2. miesiąca życia. U dzieci w 2. półroczu życia zdarza się to rzadko. Oceniając bezpieczeństwo dla niemowlęcia leków podawanych matce, trzeba wziąć pod uwagę wszystkie opisane wyżej czynniki. Szczególnie ważne jest to w przypadku leków stosowanych długotrwale, takich jak leki przeciwpadaczkowe. Należy jednak pamiętać, że chociaż niektóre leki mogą osiągać w mleku duże stężenia, najczęściej nie przekładają się one na istotne klinicznie stężenia we krwi niemowlęcia.

LEKI – KATEGORIE RYZYKA PODCZAS LAKTACJI (HALE, 2019)

- **L1** – najbezpieczniejsze (zgodne z karmieniem piersią). Badania kontrolowane z udziałem dużej liczby kobiet karmiących nie wykazały negatywnego wpływu na dziecko. Zazwyczaj są to leki niewchłaniające się, o małej biodostępności.
- **L2** – bezpieczne (prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią). W badaniach z udziałem ograniczonej liczby kobiet karmiących nie wykazano działań szkodliwych. Leki te można stosować w okresie laktacji.
- **L3** – raczej bezpieczne (prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią). Brak kontrolowanych badań u kobiet karmiących. Część badań wskazuje na potencjalne oddziaływanie leku na dziecko. Leki te można stosować, jeśli korzyści przewyższają ryzyko. Do kategorii L3 należą wszystkie leki nowe, niezbadane.
- **L4** – ryzyko szkodliwości (leki potencjalnie niebezpieczne). Udokumentowane zostało ryzyko dla dziecka lub laktacji, ale jeśli korzyści z podania leku przewyższają to ryzyko (np. w sytuacji zagrożenia życia matki albo braku innego skutecznego leku), jest on stosowany.

- **L5** – niebezpieczne. W badaniach z udziałem kobiet karmiących udokumentowano znaczące szkodliwe działanie leku na dziecko i straty są większe od korzyści wynikających z zastosowania leku. Do kategorii L5 należą leki przeciwwskazane w okresie laktacji.

CHARAKTERYSTYKA FARMAKOLOGICZNA LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH

Leki przeciwpadaczkowe starszej generacji

Charakteryzują się znacznym stopniem przenikania przez barierę łożyska do płodu, natomiast ich stężenia w mleku matki są nieznaczne lub umiarkowane (Pennell, 2003).

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny nie są wskazane do długotrwałego stosowania w okresie karmienia piersią, zarówno ze względu na łatwość uzależnienia się, jak i na niekorzystną farmakokinetykę niektórych leków (głównie bardzo długi $t_{0,5}$ i kumulowanie się w organizmie niemowlęcia). Dotyczy to szczególnie klonazepamu i diazepam.

W retrospektywnym badaniu kohortowym (Kelly *et al.*, 2012) z udziałem 124 matek stosujących benzodiazepiny (w tym lorazepam – 52%, klonazepam – 18% i midazolam – 15%) oraz ich dzieci w wieku 2–24 miesięcy jedynie u 2 (1,6%) dzieci obserwowano działania niepożądane w postaci sedacji. Niemniej jednak większość autorów uważa, że ze względu na kumulowanie się diazepam, klonazepamu i ich metabolitów nie należy długotrwale stosować tych leków u kobiet karmiących [Davanzo *et al.*, 2013; Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Robert-Gnansia i Schaefer, 2007; Veiby *et al.*, 2015]. Dopuszcza się tylko jednorazowe lub krótkotrwale ich podawanie (przez 24–72 h) z równoczesnym monitorowaniem niemowlęcia w kierunku wystąpienia senności, zaburzeń oddechowych i braku łaknienia. W przypadku konieczności zastosowania benzodiazepiny zaleca się rozważenie innego leku z tej grupy, np. lorazepamu (Veiby *et al.*, 2015; Verstegen i Ito, 2019). **Rekomendacje.** Lorazepam – z uwagi na stosunkowo krótki $t_{0,5}$, brak kumulowania się i niskie stężenia w mleku – może być stosowany u kobiet karmiących [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. Zaleca się stosować małe dawki leku i nie przedłużać leczenia, ewentualnie prowadzić je w sposób przerywany. Lorazepam nasila działania niepożądane fenytoiny i fenobarbitalu. Z kolei kwas walproinowy może hamować jego metabolizm (reakcja glukuronidacji), zwiększając stężenie w surowicy, dlatego w leczeniu skórzonym trzeba zmniejszyć dawkę lorazepamu o połowę. Podczas terapii należy obserwować niemowlę pod kątem ewentualnych działań niepożądanych.

Etosuksymid (*ethosuximide*)

Etosuksymid to pochodna pirolidonu. Względnie szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. W leczeniu długotrwałym osiąga C_{max} we krwi matki po 3–7 h (Johannessen,

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
141	9,3	100	0,72	<10	3–7 (1–4)	48–60 (śr. 55)	0,8–1 (śr. 0,94)	32–113 (śr. 62)	11,5	L4

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 1. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry etosuksymidu (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019; Johannessen, 2004; Veiby et al., 2015) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

2004), natomiast w dawce jednorazowej – po 1–4 h (Charakterystyka Produktu Leczniczego Petinimid kaps. 250 mg). W niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Jest powoli, ale intensywnie metabolizowany w wątrobie, przy udziale CYP3A4 i CYP2E1, do nieaktywnych metabolitów, które są w 60–80% wydalane z moczem wraz z lekiem w postaci niezmienionej (12–20%). Okres półtrwania u dorosłych wynosi 48–60 h i jest dłuższy niż u dzieci (16–58 h) i noworodków (32–38 h) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Petinimid kaps. 250 mg; Robert-Gnansia i Schaefer, 2007).

Lek przenika do mleka i osiąga w nim istotne stężenia: 50–60% dawki przyjętej przez matkę w przeliczeniu na masę ciała (Anderson, 2020). Średnia wartość RID wynosi 62%, ale może sięgać nawet 113% (Veiby et al., 2015). Stężenie w surowicy niemowlęcia stanowi od 25–30% [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020] do 75% stężenia w osoczu matki (Johannessen, 2004). Zazwyczaj mieści się w przedziale 10–40 mg/l, podczas gdy stężenie terapeutyczne to 40–100 mg/l (Robert-Gnansia i Schaefer, 2007). Współczynnik M/P wynosi około 1.

W badaniu z udziałem 10 matek karmiących otrzymujących etosuksymid w dawce 3,5–23,6 mg/kg/dobę (8 kobiet stosowało terapię skojarzoną) stężenia leku w surowicy niemowląt wynosiły 15–40 mg/l, a w surowicy matek – 28–84 mg/l i były zbliżone do stężenia w mleku (27–68,5 mg/l; M/P = 0,86). U 7 niemowląt odnotowano nadpobudliwość lub nadmierne uspokojenie i senność, przy czym u 2, których matki stosowały etosuksymid w skojarzeniu z prymidonem lub fenobarbitaliem, wystąpiły wady rozszczepowe warg (Kuhnz et al., 1984) (tab. 1).

Rekomendacje. Etosuksymid jest zaliczany do potencjalnie ryzykownych leków przeciwpadaczkowych u kobiet karmiących piersią; należy do kategorii L4 ze względu na ograniczone dane oraz duże stężenia w mleku matki

i surowicy niemowlęcia, nasilające ryzyko działań niepożądanych (Hale, 2019; Veiby et al., 2015). Niektórzy autorzy są zdania, że stosowanie etosuksymidu w okresie karmienia powinno być ograniczone do przypadków, w których brak jest alternatywnego leczenia (Davanzo et al., 2013). U niemowląt, których matki przyjmowały etosuksymid, opisywano rozdrażnienie, nadpobudliwość, zaburzenia ssania, senność i zmniejszenie przyrostu masy ciała, jednak występowały one głównie wtedy, gdy lek był stosowany w politerapii z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (Davanzo et al., 2013; Veiby et al., 2015). Podczas leczenia etosuksymidem matki karmiącej zaleca się uważną obserwację niemowlęcia pod kątem opisanych działań niepożądanych.

Fenobarbital (*phenobarbital*)

Fenobarbital to pochodna kwasu barbiturowego o bardzo długim t_{0,5}, stosowana zwłaszcza w padaczkę lekoopornej i w drgawkach u noworodków (*i.v.*). Działa nasennie i uspokajająco. Pomimo niewielkiej rozpuszczalności w lipidach łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego – C_{max} we krwi matki osiąga po około 2–4 h. U noworodków wchłanianie jest znacznie mniejsze ze względu na wyższe pH żołądka, a V_d – większa niż u dorosłych. Stopień wiązania z białkami osocza to 45–60% u dorosłych i 3–43% u noworodków (Davanzo et al., 2013). Lek jest częściowo metabolizowany w wątrobie przez enzymy układu CYP450 i wydalany w postaci niezmienionej oraz w postaci metabolitów, głównie z moczem. Okres półtrwania wykazuje duże różnice zarówno osobnicze, jak i zależne od wieku. U dorosłych wynosi 53–140 h, u noworodków urodzonych o czasie i u dzieci – 20–133 h, a u noworodków przedwcześnie urodzonych – nawet do 500 h (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019).

Lek przenika do mleka w umiarkowanym stopniu i osiąga w nim zmienne, trudne do przewidzenia stężenia. M/P to 0,4–0,6. Średnie stężenie w mleku matki przyjmującej 30 mg

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
232	7,2	80–100	0,5–0,6	45–60 (śr. 51)	2–4	53–140	0,4–0,6	24	0,4	L4

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 2. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry fenobarbitalu (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
252	8,3	70–100	0,52–1,19	89	4–12	7–42 (śr. 22)	0,18–0,45	0,6–7,7	0,4	L2

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 3. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry fenytoiny (Summary of Product Characteristics – Phenytoin sodium Milpharm, tab. 100 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

fenobarbitalu 4 razy dziennie – mierzone po 16 h od podania ostatniej dawki leku – wynosiło 2,74 mg/l (Hale, 2019). Z uwagi na mniejsze niż u dorosłych wiązanie z białkami osocza i wyjątkowo długi t_{0,5} fenobarbital może się kumulować u noworodków. Opisano przypadek sedacji u noworodka, u którego frakcja wolna leku we krwi przewyższała stężenie w surowicy matki (Veiby et al., 2015). Inne doniesienie dotyczy toksycznego stężenia leku w osoczu niemowlęcia, nawet dwukrotnie większego niż u matki, która stosowała fenobarbital w dawce 90 mg dziennie w ciąży i po porodzie (Pote et al., 2004). Zasadniczo należy się jednak spodziewać, że stężenie fenobarbitalu w osoczu niemowlęcia stanowi około 30% stężenia w osoczu matki (Hale, 2019).

U noworodków, których matki stosowały w okresie karmienia fenobarbital – najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi – oprócz sedacji odnotowano zaburzenia ssania, zmniejszenie przyrostu masy ciała, senność i objawy zespołu odstawienia (głównie w postaci drżeń), zwłaszcza jeśli matka nagle przerywała karmienie [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020] (tab. 2).

Rekomendacje. Zgodnie z klasyfikacją L4 fenobarbital jest lekiem potencjalnie ryzykownym dla niemowlęcia karmionego piersią, ze względu na bardzo długi t_{0,5} i kumulowanie się leku, a także ograniczone dane z badań. Niemniej teoretyczna największa dawka dobową fenobarbitalu, jaką niemowlę może przyjąć z mlekiem matki (TID), jest znacznie mniejsza od terapeutycznej dawki dobowej dla noworodka (0,4 vs 3–4 mg/kg/dobę) (Davanzo et al., 2013). Podczas stosowania fenobarbitalu u matek karmiących, jak również po przerwaniu lub zakończeniu karmienia piersią należy uważnie monitorować niemowlę pod kątem opisanych działań niepożądanych (szczególnie w przypadku politerapii). Niekiedy uzasadnione są monitorowanie stężenia leku we krwi i kontrola czynności wątroby, a nawet zmiana fenobarbitalu na inny lek.

Fenytoina (phenytoin)

Fenytoina to lek przeciwdrgawkowy, pochodna hydantoiny. U noworodków lek stosuje się w dawce doustnej 5–8 mg/kg/dobę (Davanzo et al., 2013), która jest wielokrotnie wyższa od wartości TID – co stanowi potwierdzenie bezpieczeństwa dla niemowlęcia karmionego piersią. Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest wydłużone; C_{max} we krwi matki występuje po 4–12 h, lecz zazwyczaj nie wpływa to na biodostępność. Lek w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Stężenia we krwi i szybkość

eliminacji wykazują duże różnice osobnicze. Fenytoina jest metabolizowana w wątrobie (w reakcjach hydroksylacji z udziałem CYP2C19 i CYP2C9 oraz reakcji glukuronidacji) i wydalana z moczem, głównie w postaci nieaktywnych metabolitów. Okres półtrwania cechuje się dużą zmiennością osobniczą (Summary of Product Characteristics – Phenytoin sodium Milpharm, tab. 100 mg).

Przyjmuje się, że wpływ fenytoiny na niemowlę jest minimalny, jeśli stężenie we krwi matki nie przekracza 10 mg/l (Hale, 2019). Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza fenytoina słabo przenika do mleka i osiąga w nim niewielkie stężenia. Stężenie maksymalne w mleku występuje po 3,5 h (Hale, 2019). Po podaniu matce dawki 300–600 mg stężenie w mleku wynosiło zaledwie 1,9 mg/l, a więc wartość RID jest mała i waha się w zakresie 0,6–7,7% (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019). W badaniu z udziałem 6 matek otrzymujących 200–400 mg/dobę stężenie fenytoiny w mleku wynosiło 0,06–0,18 mg/l i było oznaczalne w osoczu jedynie u 2 niemowląt, u których po 1–3 miesiącach wykazano niskie wartości: 126 i 197 µg/l [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. Współczynnik M/P wynosił 0,1–0,6 (Veiby et al., 2015), inni autorzy podają wartości 0,18–0,45 (Hale, 2019) i 0,3 (Robert-Gnansia i Schaefer, 2007).

Nie odnotowano działań niepożądanych u dzieci 28 matek przyjmujących fenytoinę w dawce 100–200 mg 3 razy dziennie ani u dzieci 2 matek stosujących dawkę 300 mg/dobę [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. Opisano natomiast wystąpienie nadpobudliwości u 2 niemowląt w wieku 3–6 tygodni, których matki stosowały lek w ciąży i po porodzie. Prawdopodobnie były to objawy zespołu odstawienia, wywołane gwałtownym spadkiem stężenia fenytoiny w surowicy (Anderson, 2020). Dwa doniesienia o działaniach niepożądanych dotyczą stosowania fenytoiny w ciąży i po porodzie w skojarzeniu z fenobarbitem lub karbamazepiną – u niemowląt obserwowano methemoglobinemię, senność i problemy ze ssaniem (Robert-Gnansia i Schaefer, 2007) (tab. 3).

Rekomendacje. Fenytoina, wykorzystywana w leczeniu padaczki od ponad 80 lat, jest uważana za lek bezpieczny w okresie laktacji, o ile podaje się ją w monoterapii (Hale, 2019; Johannessen, 2004; Robert-Gnansia i Schaefer, 2007; Veiby et al., 2015). Podczas długotrwałego stosowania fenytoiny u matki karmiącej, jak w przypadku każdego leku, należy obserwować niemowlę pod kątem ewentualnych działań

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
236	7	100	0,8–1,8	70–80	4–16 (śr. 8–9)	16–24	0,69	3,8–5,9	0,7	L2

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 4. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry karbamazepiny (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol tabl. 200 i 400 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

niepóźanych. W niektórych sytuacjach może być konieczne monitorowanie stężenia leku we krwi niemowlęcia.

Karbamazepina (carbamazepine)

Karbamazepina to lek przeciwdrgawkowy o budowie tricyklicznej, pochodna dibenzoazepiny stosowana w padaczce i nerwoból idiopatycznym, m.in. nerwu trójdzielnego. Noworodkom karbamazepinę podaje się w dawce doustnej 10–20 mg/kg/dobę (Davanzo et al., 2013).

Szybkość wchłaniania leku zależy od jego postaci. Znacznie wolniej wchłania się karbamazepina w postaci tabletek, która C_{max} w osoczu osiąga po 8–12 h, podczas gdy podana w zawieszynie lub syropie – po 2 h (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol tabl. 200 i 400 mg, zawieszina 20 mg/ml). Z uwagi na duże różnice osobnicze przyjmuje się, że u dorosłych t_{max} wynosi 4–16 h (średnio 8–9 h), a u dzieci – 4–6 h. Lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza. Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi średnio 8,6 h (1,72–12 h). Karbamazepina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, z udziałem enzymu CYP3A4 i reakcji glukuronidacji, do co najmniej 7 metabolitów, z których aktywność przeciwdrgawkową wykazuje 10,11-epoksyd karbamazepiny (ECBZ). Lek jest wydalany głównie z moczem w postaci metabolitów (72%), a także z kałem (28%). Okres półtrwania w fazie eliminacji to 16–24 h w dawkowaniu wielokrotnym i 18–65 h po podaniu jednorazowym (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol tabl. 200 i 400 mg, zawieszina 20 mg/ml).

Karbamazepina przenika do mleka matki. W badaniu z udziałem 16 matek otrzymujących średnią dawkę 13,8 mg/kg/dobę średnie stężenie leku w surowicy wynosiło 7,1 mg/l, a stężenie ECBZ – 2,6 mg/l (Hale, 2019). Współczynnik M/P dla leku i ECBZ wynosi odpowiednio 0,69 i 0,79 (Davanzo et al., 2013). Wartości RID też są niskie, podobnie jak stężenia karbamazepiny w osoczu niemowląt, przeważnie mieszczące się

w zakresie 0,5–1,5 mg/l (Robert-Gnansia i Schaefer, 2007). Zazwyczaj są to stężenia niższe od terapeutycznych, wynoszących w leczeniu padaczki 4–12 mg/l. Z kolei stężenia ECBZ są niewykrywalne (Anderson, 2020; Davanzo et al., 2013; Veiby et al., 2015). Stężenie karbamazepiny i ECBZ w surowicy 54 niemowląt, których matki przyjmowały lek, wynosiło 6–10 dni po porodzie odpowiednio 0–2,6 mg/l i 0–0,6 mg/l. Stężenie leku w surowicy matek mieściło się w zakresie 1,4–9,0, a ECBZ – 0,1–5,4 mg/l [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. U niemowląt, których matki przyjmowały karbamazepinę w monoterapii, rzadko obserwowano działania niepożądane. Obejmowały one nadmierną senność, problemy ze ssaniem, zmniejszenie masy ciała, alergiczne reakcje skórne. Zgłoszono także 3 przypadki cholestatycznego zapalenia wątroby ze wzrostem aktywności aminotransferaz lub gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) u niemowląt, których matki stosowały lek w ciąży i/lub po porodzie w dawce 400–600 mg/kg/dobę [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Veiby et al., 2015] (tab. 4).

Rekomendacje. Karbamazepina w monoterapii jest uważana za lek bezpieczny w okresie karmienia piersią [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Hale, 2019; Robert-Gnansia i Schaefer, 2007; Veiby et al., 2015]. Nie wpływa negatywnie na wzrost i rozwój dziecka [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. Podczas długotrwałego stosowania u matki karmiącej należy, jak w przypadku każdego innego leku, obserwować niemowlę pod kątem ewentualnych działań niepożądanych. W razie ich wystąpienia trzeba monitorować stężenie karbamazepiny, aktywność enzymów wątrobowych i morfologię krwi (Anderson, 2020).

Kwas walproinowy (valproic acid)

Kwas walproinowy to lek przeciwdrgawkowy, pochodzący z kwasu tłuszczowego. Niemal całkowicie wchłania się

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
144	4,8	100	0,1–0,4	80–95	1–4	10–15	0,1–1,4 (śr. 0,4)	0,99–5,6	0,7	L4

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 5. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry kwasu walproinowego (Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex kaps. 150, 300 i 500 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019; Veiby et al., 2015) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
256	5,7	98	0,9–1,3	55	1–4 (śr. 2,5)	14–103 (śr. 33)	0,057–1,47	9,2–18,27	0,7	L2

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 6. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry lamotryginy (Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamilept tabl. 100 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

z przewodu pokarmowego, C_{max} osiąga po 1–4 h. W bardzo dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowany w wątrobie, głównie w reakcji glukuronidacji, i wydany przede wszystkim z moczem w postaci metabolitów. Okres półtrwania u dorosłych wynosi 10–15 h, u dzieci – 6–10 h (Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex kaps. 150, 300 i 500 mg).

We krwi matki lek osiąga stężenie 39–79 mg/l, z czego tylko 0,9–2,3% (0,7–1,5 µg/l) wykrywa się we krwi niemowlęcia (Robert-Gnansia i Schaefer, 2007). Ze względu na bardzo duży stopień wiązania z białkami osocza kwas walproinowy przenika do mleka w bardzo małym stopniu – osiąga w nim najmniejsze stężenia ze wszystkich leków przeciwpadaczkowych, stanowiące 1–10% stężenia w surowicy matki.

Pomimo szerokiego stosowania u kobiet karmiących nie ma doniesień o działaniach niepożądanych leku u niemowląt karmionych piersią (Anderson, 2020). Znany jest wprawdzie opis przypadku wystąpienia trombocytopenii, czerwienicy i niedokrwiistości u dziecka, którego matka przyjmowała kwas walproinowy, ale związek ten był kwestionowany przez innych autorów, jako przyczynę podających infekcję wirusową [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Hale, 2019] (tab. 5).

Rekomendacje. W okresie karmienia piersią – w przeciwieństwie do okresu ciąży (wysokie ryzyko wystąpienia wad wrodzonych) – kwas walproinowy w monoterapii jest uznawany za bezpieczny. Ze względu na ograniczone dane Hale (2019) zalicza lek do kategorii L4, czyli leków potencjalnie ryzykownych, podczas gdy inni autorzy dowodzą bezpieczeństwa jego stosowania [Anderson, 2020; Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Robert-Gnansia i Schaefer, 2007; Veiby et al., 2015]. Z uwagi na teoretyczne ryzyko działania hepatotoksycznego zaleca się uważną obserwację niemowlęcia pod kątem zaburzeń czynności wątroby.

Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji

Leki te przenikają do mleka matki w większym stopniu niż leki starszej generacji (Pennell, 2003).

Lamotrygina (*lamotrigine*)

Lamotrygina to lek przeciwdrgawkowy, pochodna fenylotriazyny. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i po 1–4 h (średnio 2,5 h) osiąga C_{max} we krwi, które wykazuje duże różnice międzyosobnicze. Lek wiąże się

w około 55% z białkami osocza. Jest metabolizowany w wątrobie do pochodnych glukuronidowych, wydanych głównie z moczem (w około 10% wydany w postaci niezmienionej). Okres półtrwania lamotryginy jest bardzo zróżnicowany (14–103 h), przy czym u dorosłych w monoterapii wynosi średnio 33 h, a u dzieci trwa krócej. W skojarzeniu z karbamazepiną lub fenytoiną t_{0,5} = 14 h (dorośli) i 7 h (dzieci), a w skojarzeniu z kwasem walproinowym – odpowiednio 70 i 45–50 h. U niemowląt i dzieci do 26. miesiąca życia t_{0,5} wynosi 38 h (monoterapia), 23 h (z karbamazepiną lub fenytoiną) lub 136 h (z kwasem walproinowym) (Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamilept tabl. 100 mg).

Lek przenika do mleka, w którym osiąga zróżnicowane i niekiedy duże stężenia, nawet do 40–45% stężenia w osoczu matki. Newport i wsp. (2008) w badaniu z udziałem 30 karmiących kobiet, które przez więcej niż 7 dni przyjmowały lamotryginę w dawkach 300–450 mg/dobę, odnotowali stężenia leku w dobowych zbiórkach mleka wynoszące 0,5–18,1 mg/l; M/P = 0,057–1,47; średnia wartość RID – 9,2. Biotransformacja lamotryginy zachodzi głównie w wyniku reakcji glukuronidacji przy udziale UGT, dlatego lek może się kumulować we krwi niemowląt – enzym ten osiąga pełną aktywność dopiero około 20. miesiąca życia (Miyagi i Collier, 2007).

Pomimo niekiedy dużych stężeń osiąganych przez lek w mleku bardzo rzadkie są przypadki działań niepożądanych u niemowląt. Opisano wystąpienie ciężkiego bezdechu u 16-dniowego noworodka, którego matka pod koniec ciąży i po porodzie przyjmowała bardzo dużą dawkę (875 mg dziennie) lamotryginy (Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamilept tabl. 100 mg). W innym badaniu u 7 spośród 8 niemowląt odnotowano łagodną trombocytopenię (Johannessen, 2004). U 6-tygodniowego niemowlęcia obserwowano zespół odstawienia (objawy: utrata łaknienia, rozdrażnienie, nadpobudliwość psychomotoryczna) po przerwaniu karmienia przez matkę, która pod koniec ciąży i po porodzie przyjmowała 200 mg lamotryginy dziennie (Anderson, 2020). W raporcie opracowanym w 2011 roku przez francuskie centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii opisano działania niepożądane (senność, hipotonia, zmniejszenie masy ciała, uszkodzenie wątroby) u 6 niemowląt, których matki zażywały lamotryginę (tab. 6).

Rekomendacje. Lamotrygina jest bardzo dokładnie przebadanym i szeroko stosowanym lekiem, a doniesienia o działaniach niepożądanych u niemowląt po przyjęciu

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
170	-	100	0,5–0,7	<10	1,3	6–8	1	3,4–7,8	3,9	L2

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 7. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry lewetiracetamu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra tabl. 500 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

leku z mlekiem matki są bardzo rzadkie. Niemniej jednak podczas długotrwałego stosowania u matki karmiącej należy obserwować niemowlę pod kątem senności lub rozdrażnienia, braku łaknienia, bezdechu czy wysypki (Hale, 2019). Pomocne może być oznaczenie płytek krwi i aktywności enzymów wątrobowych [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020].

Lewetiracetam (levetiracetam)

Lewetiracetam to lek przeciwdrgawkowy, pochodna pirodonu. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, C_{max} we krwi osiąga u dorosłych po 1,3 h. U niemowląt i dzieci do 4 lat t_{max} wynosi około 1 h, u dzieci >4 lat – 0,5–1 h. Lek w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza. Około 25% dawki jest metabolizowane, przy czym metabolizm nie zależy od enzymów układu CYP450, a główny metabolit jest nieaktywny farmakologicznie. Lewetiracetam i metabolity są wydalane głównie z moczem (odpowiednio 66% i 24%). Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi u dorosłych 6–8 h, u dzieci >4 lat – 5–6 h, u niemowląt i dzieci <4 lat – 5,3 h (Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra tabl. 500 mg).

Ze względu na małą Mc i niski stopień wiązania z białkami osocza lewetiracetam czasami przenika do mleka w znaczących ilościach, jednak w osoczu niemowląt osiąga niewysokie stężenia (przeważnie 10–15 μmol/l), co wskazuje na szybką eliminację leku (Reimers i Brodtkorb, 2012). M/P wynosi 0,8–1,6 (średnio 1). Nie obserwowano działań niepożądanych u niemowląt, których matki stosowały lewetiracetam w monoterapii w dawce 1000–3000 mg/dobę (Hale, 2019). Baza danych LactMed podaje, że nawet w dawkach do 3500 mg lek nie powinien osiągać dużego stężenia w mleku ani powodować działań niepożądanych, zwłaszcza u niemowląt po ukończeniu 2. miesiąca życia [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020]. Działania takie

obserwowano natomiast w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi – aczkolwiek nie było to regułą. Opisano przypadek noworodka przedwcześnie urodzonego, u którego wystąpiły hipotonia i brak łaknienia; u matki w mleku i osoczu oznaczono wysokie stężenia lewetiracetamu (odpowiednio 99 i 32 μmol/l), gdy 7. dnia po porodzie dołączono go do przyjmowanych wcześniej fenytoiny i kwasu walproinowego (Hale, 2019). Część autorów zwraca uwagę, że u niektórych kobiet lewetiracetam może nawet hamować laktację [Anderson, 2020; Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020] (tab. 7).

Rekomendacje. Lewetiracetam jest uznawany za lek bezpieczny w okresie laktacji. Niemniej jednak należy obserwować, czy u niemowlęcia nie występują nadmierna senność lub rozdrażnienie, zmniejszenie łaknienia i przyrostu masy ciała [Anderson, 2020; Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Hale, 2019].

Okskarbazepina (oxcarbazepine)

Okskarbazepina to lek przeciwdrgawkowy, pochodna karboksamidu. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego jest szybko i niemal całkowicie metabolizowany w wątrobie do aktywnego metabolitu, 10-hydroksykarbazepiny (MHD), który odpowiada za przeciwpadaczkową aktywność okskarbazepiny. Metabolit ten osiąga C_{max} w osoczu matki po 4,5 h i w około 40% wiąże się z białkami osocza. Lek jest wydalany z moczem w postaci metabolitów, głównie MHD (49%) i jego pochodnej glukuronidowej (27%). Okres półtrwania okskarbazepiny wynosi 1,3–2,3 h, a MHD – 7,5–11,1 h (średnio 9 h). U dzieci eliminacja leku zachodzi szybciej (Charakterystyka Produktu Leczniczego Karbagen tabl. 150, 300 i 600 mg).

Podczas ciąży MHD i okskarbazepina osiągają duże stężenia w osoczu matki, które po porodzie ulegają zmniejszeniu. MHD przenika do mleka. Jego stężenie w mleku

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
252	10,7	100	0,7	40	4,5	1,3–2,3 9–MHD	0,5	1,5–1,7	b.d.	L3

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 8. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry okskarbazepiny (Charakterystyka Produktu Leczniczego Karbagen tabl. 150, 300 i 600 mg; Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
171	3,68 10,7	50–60	0,8	<3	1–3	5–7	0,5–2 (śr. 1,1)	1,3–6,6	1,7	L2

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 9. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry gabapentyny (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

w 1. tygodniu po porodzie wynosiło 50–65% stężenia w osoczu matki, a w innym przypadku (po 2 miesiącach po porodzie) – 70–80%, następnie zaś stopniowo się zmniejszało (Johannessen, 2004). Stężenia w osoczu niemowlęcia są jednak niewielkie (<11 mg/l), podobnie jak RID (1,5–1,7) (Lutz et al., 2007).

U niemowląt karmionych piersią, których matki przyjmowały okskarbazepinę, nie odnotowano działań niepożądanych – z wyjątkiem zespołu odstawienia, którego prawdopodobną przyczyną była zmniejszona poporodowa ekspozycja na lek w porównaniu z wysokim stężeniem we krwi płodu w trakcie ciąży (Anderson, 2020) (tab. 8).

Rekomendacje. Ze względu na brak wystarczających danych dotyczących stosowania okskarbazepiny u kobiet karmiących i konieczność dalszych badań lek jest uważany za umiarkowanie bezpieczny (Davanzo et al., 2013), a Hale (2019) zalicza go do kategorii L3. Należy obserwować niemowlę pod kątem senności i zmniejszonego łaknienia, a także śledzić jego rozwój, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach życia.

Gabapentyna (gabapentin)

Gabapentyna to lek przeciwdrgawkowy, stosowany w padaczce i bólu neuropatycznym. Po podaniu doustnym osiąga C_{max} we krwi matki po 1–3 h. Biodostępność gabapentyny jest mniejsza od biodostępności innych leków przeciwdrgawkowych. Lek praktycznie nie wiąże się z białkami osocza i jest wydalany z moczem w postaci niezmiennionej (Charakterystyka Produktu Leczniczego Neurontin tabl. 600, 800 mg). Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi u dorosłych 5–7 h, a u noworodków – 14 h (Reimers i Brodtkorb, 2012).

Ze względu na małą Mc i minimalne wiązanie z białkami osocza gabapentyna łatwo przenika do mleka; M/P wynosi 0,5–2 (Reimers i Brodtkorb, 2012). Mimo to stężenia

w osoczu niemowląt są małe, a często nawet niewykrywalne. Dane z badań obejmujących 9 niemowląt, których matki przyjmowały lek w dawce dobowej 0,6–2,1 g, wykazały niewielkie stężenia we krwi niemowląt, stanowiące 4–12% stężeń we krwi matek. U dzieci nie obserwowano działań niepożądanych (Ohman et al., 2005; Veiby et al., 2015). Najnowsze dane wskazują, że stosowanie przez matkę gabapentyny w czasie ciąży i odstawienie leku po porodzie przyczyniają się do wzrostu ryzyka zespołu odstawienia u noworodka (Hale, 2019) (tab. 9).

Rekomendacje. Ponieważ dane dotyczące stosowania gabapentyny u kobiet karmiących są jedynie fragmentaryczne, lek jest uważany za umiarkowanie bezpieczny (Davanzo et al., 2013). Hale (2019) zalicza go do kategorii L2. Należy obserwować niemowlę pod kątem senności i zmniejszonego łaknienia, a także śledzić jego rozwój, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach życia.

Topiramate (topiramate)

Topiramate to lek przeciwdrgawkowy, pochodna fruktopiranozy wykorzystywana w leczeniu padaczki i profilaktyce migreny. Szybko i dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. W niezbyt dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Lek jest w około 20–30% metabolizowany w wątrobie przez układ cytochromu P450 i podlega reakcji glukuronidacji (Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax tabl. 25, 50, 100 i 200 mg). W skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, indukującymi enzymy metabolizujące leki, metabolizm topiramatu zwiększa się do 50%. Lek jest wydalany z moczem, głównie w postaci niezmiennionej, a częściowo jako metabolity. U dorosłych okres półtrwania wynosi 21 h, u dzieci jest krótszy.

Lek przenika do mleka matki w znaczących ilościach. Z ograniczonych danych wynika, że gdy matka stosuje dawkę dobową do 200 mg, topiramate osiąga małe stężenia we krwi

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
340	8,7	80	0,7	13–17 (śr. 15)	2–3	21	0,86–1,1	24,68–55,65	0,3	L3

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 10. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry topiramatu (Davanzo et al., 2013; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
212	10,2	Około 100	1,1–1,7 (śr. 1,45)	40–50	2–5	63	0,93	28,9–44,1	1,9	L4

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 11. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry zonisamidu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Zonisamidum Glenmark kaps. 25, 50 i 100 mg; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

niemowlęcia (Veiby *et al.*, 2015). U dzieci matek przyjmujących lek w okresie karmienia piersią nie obserwowano działań niepożądanych, z wyjątkiem przypadku 40-dniowego niemowlęcia, którego matka zażywała 100 mg topiramatu dziennie. U dziecka rozwinęła się obfita (8–10 stolców dziennie), wodnista biegunka oraz zmniejszyła się masa ciała. Po 2 tygodniach matka odstawiła lek i w ciągu 2 dni biegunka uległa znacznemu zmniejszeniu. Stężenie leku w mleku matki wynosiło 5,3 mg/ml (Westergren *et al.*, 2014) (tab. 10).

Rekomendacje. Ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania topiramatu u kobiet karmiących jest on uważany za umiarkowanie bezpieczny (Davanzo *et al.*, 2013). Hale (2019) zalicza go do kategorii L3, czyli do leków prawdopodobnie zgodnych z karmieniem piersią.

Należy obserwować niemowlę pod kątem senności, biegunki i przyrostu masy ciała, a także śledzić jego rozwój psychomotoryczny, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach życia.

Zonisamid (zonisamide)

Zonisamid to lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzoizoksazolu o budowie chemicznej innej niż pozostałe leki przeciwpadaczkowe. Wchłania się niemal całkowicie z przewodu pokarmowego. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 50%. Lek jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4 (do głównego nieaktywnego metabolitu – SMAP), a także w wyniku reakcji N-acetylowania i glukuronidacji. Zonisamid w postaci niezmienionej (15–30%) oraz metabolity są wydalane głównie z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 63 h u dorosłych i około 100 h u noworodków (Veiby *et al.*, 2015).

Lek łatwo przenika do mleka, w którym osiąga stężenia podobne do stężeń w osoczu matki, przy czym jedne i drugie utrzymują się jeszcze przez pewien czas – do miesiąca – po zakończeniu leczenia. U matki przyjmującej dawkę dobową 300 mg stężenie w osoczu wynosiło 10,1 mg/l, a w mleku – 9,4 mg/l (M/P 0,93). Zwraca uwagę bardzo

duża oszacowana wartość RID (29–44%). W innym badaniu u matki stosującej 400 mg zonisamidu dziennie w ciąży i po porodzie stężenia w osoczu i mleku były podobne i wynosiły 10,7–13,3 mg/l (Hale, 2019).

U noworodków eliminacja leku jest utrudniona ze względu na wyjątkowo długi t_{0,5}. Z nielicznych danych wynika, że stężenia we krwi noworodków są wysokie, jednak zmniejszają się po ukończeniu 1. miesiąca życia. Stężenie w osoczu noworodka tuż po urodzeniu wynosiło 14,4 mg/l, a po 24 dniach – już tylko 3,9 mg/l (Hale, 2019), czyli zdecydowanie mniej niż po urodzeniu, ale równie dużo jak u dorosłego otrzymującego dawkę 300 mg/dobę.

Opisano przypadek 9-dniowego noworodka, u którego stężenie leku w osoczu osiągnęło 3,6 mg/l, co stanowiło 17% stężenia w osoczu matki, stosującej zonisamid w ciąży i po porodzie (dawka nieznaną). Wysokie były też stężenia w mleku matki. Stężenia w osoczu dziecka zmniejszyły się w ciągu miesiąca, mimo że matka nadal stosowała lek i karmiła piersią (Anderson, 2020) (tab. 11).

Rekomendacje. Nie ma wprawdzie doniesień o występowaniu działań niepożądanych u dzieci karmionych przez matki leczone zonisamidem, jednak ze względu na ograniczone dane oraz bardzo duże wartości RID i t_{0,5} u noworodków większość autorów uważa, że stosowanie leku powinno być przeciwwskazane w okresie karmienia piersią. Gdy zmiana leku jest niemożliwa, niektórzy autorzy sugerują zmniejszenie liczby karmień do 2 i dokarmianie pokarmem sztucznym – w połączeniu z wnikliwą obserwacją niemowlęcia pod kątem senności, rozdrażnienia, nadpobudliwości, nudności, zmniejszonego łaknienia, gorączki [Anderson, 2020; Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020; Hale, 2019].

Lakozamid (lacosamide)

Lakozamid to aminokwas funkcjonalizowany, wprowadzony do lecznictwa w 2010 roku i przez część autorów

Mc	pKa	BA [%]	V _d [l/kg]	PB [%]	t _{max} [h]	t _{0,5} [h]	M/P	RID [%]	TID [mg/kg/dobę]	Bezpieczeństwo stosowania
250	12,47	100	0,6	<15	1–4	13	b.d.	b.d.	b.d.	L3

Mc – masa cząsteczkowa; **pKa** – stopień jonizacji; **BA** – biodostępność po podaniu doustnym; **V_d** – objętość dystrybucji; **PB** – stopień wiązania z białkami osocza; **t_{max}** – czas wystąpienia stężenia maksymalnego we krwi; **t_{0,5}** – okres półtrwania; **M/P** – stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu matki; **RID** – względna dawka dla niemowląt, która pozwala ocenić, jaki procent dobowej dawki leku przyjętej przez matkę spożyło dziecko wraz z mlekiem; **TID** – teoretyczna dawka dla niemowląt, która określa maksymalną dobową dawkę leku przyjętą z mlekiem matki, obliczoną według wzoru Atkinsona i wsp. (1988).

Tab. 12. Fizykochemiczne, farmakokinetyczne i kliniczne parametry lakozamidu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat tabl. 50, 100, 150 i 200 mg; Hale, 2019) oraz kategoria bezpieczeństwa stosowania u kobiet karmiących (Hale, 2019)

określany jako lek przeciwpadaczkowy III generacji (Reimers i Brodtkorb, 2012). Szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Jest w niewielkim stopniu wiązany przez białka osocza, częściowo metabolizowany w wątrobie przez CYP2C19, wydany z moczem w postaci niezmienionej (około 40%) i jako metabolity. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 13 h.

Farmakokinetyka lakozamid w okresie laktacji nie została dokładnie poznana. Biorąc pod uwagę małą M_c leku, niski stopień wiązania z białkami osocza i małą V_d , można przypuszczać, że lakozamid osiąga potencjalnie znaczące stężenia w mleku matki. Jednak dotychczasowe dane wskazują, że po doustnym podaniu dawki dobowej 200 mg lek osiąga niskie stężenia w mleku. Wykazano także, że stosowanie przez 7–9 miesięcy dawek do 400 mg/dobę nie wpływało niekorzystnie na rozwój niemowlęcia – ale liczebność grupy ($n = 3$) była zbyt mała [Drugs and Lactation Database (LactMed), 2020] (tab. 12).

Rekomendacje. Ze względu na bardzo małą liczbę doniesień i niedostatek danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w okresie laktacji lakozamid został zaliczony do kategorii L3 według Hale'a (2019) – jest to więc lek prawdopodobnie bezpieczny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia kobiet karmiących i monitorowanie niemowląt, a zwłaszcza noworodków przedwcześnie urodzonych, pod kątem senności lub rozdrażnienia, zmniejszenia łaknienia i masy ciała, wymiotów, biegunki, drżeń mięśniowych (Hale, 2019).

PODSUMOWANIE

1. Znajomość parametrów fizykochemicznych, farmakokinetycznych i klinicznych leków ułatwia ocenę ryzyka ich stosowania w okresie laktacji.
2. Z farmakokinetycznego punktu widzenia idealny, najbezpieczniejszy lek dla karmionego piersią niemowlęcia powinien mieć charakter hydrofilny, dużą masę cząsteczkową, bardzo wysoki stopień wiązania z białkami osocza (>90%), małą biodostępność po podaniu doustnym, objętość dystrybucji około 1 l/kg i okres półtrwania do 3 h.
3. Większość leków przeciwpadaczkowych starszej generacji charakteryzuje się korzystną farmakokinetyką, jeśli chodzi o bezpieczeństwo dla niemowlęcia karmionego piersią. Za najbezpieczniejsze uważa się fenytoinę, karbamazepinę i kwas walproinowy, a za ryzykowne – diazepam, klonazepam, etosuksymid, fenobarbital i prymidon.
4. Leki przeciwpadaczkowe nowszej generacji osiągnęły znaczne stężenia w mleku, jednak ich stężenia we krwi niemowlęcia są zwykle niewielkie. W odniesieniu do większości leków dysponujemy niepełnymi danymi. Na podstawie dostępnych badań za umiarkowanie bezpieczne uważa się lewetiracetam, gabapentynę i lamotryginę, a za przeciwwskazany w okresie karmienia piersią – zonisamid.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Anderson PO: Antiepileptic drugs during breastfeeding. *Breastfeed Med* 2020; 15: 2–4.
- Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA: Drugs in human milk. *Clinical pharmacokinetic considerations*. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 217–240.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex kaps. 150, 300 i 500 mg (G.L. Pharma GmbH).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Karbagen tabl. 150, 300 i 600 mg (Generics UK Ltd).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Keppra tabl. 500 mg (UCB Pharma).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Lamilept tabl. 100 mg (Teva Pharmaceuticals Polska).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Neurontin tabl. 600, 800 mg (Pfizer).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Petinimid kaps. 250 mg (G.L. Pharma GmbH).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Tegretol tabl. 200 i 400 mg, zawiesina 20 mg/ml (Novartis).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax tabl. 25, 50, 100 i 200 mg (Janssen-Cilag).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimpat tabl. 50, 100, 150 i 200 mg (UCB Pharma).
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Zonisamidum Glenmark kaps. 25, 50 i 100 mg (Glenmark).
- Crettenand M, Rossetti AO, Buclin T et al.: [Use of antiepileptic drugs during breastfeeding: What do we tell the mother?] *Nervenarzt* 2018; 89: 913–921.
- Davanzo R, Dal Bo S, Bua J et al.: Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 50.
- Drugs and Lactation Database (LactMed). National Library of Medicine (US), Bethesda 2006– [Updated 16 March 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/#IX-V> [cited: April 2020].
- Hale TW: *Hale's Medications and Mothers' Milk™ 2019. A Manual of Lactational Pharmacology*. 18th ed., Springer Publishing Company, New York 2019: 870.
- Johannessen SI: Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. In: Hempel G (ed.): *Handbook of Analytical Separations. Vol. 5: Drug Monitoring and Clinical Chemistry*. Science Direct, 2004: 221–253.
- Kelly LE, Poon S, Madadi P et al.: Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr* 2012; 161: 448–451.
- Kuhnz W, Koch S, Jacob S et al.: Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentrations in nursed infants and clinical status. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 671–677.
- Lutz UC, Wiatr G, Gaertner HJ et al.: Oxcarbazepine treatment during breast-feeding: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 730–732.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al.; NEAD Study Group: Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010; 75: 1954–1960.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al.; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group: Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 729–736.

- Miyagi SJ, Collier AC: Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1587–1592.
- Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR et al.: Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122: e223–e231.
- Nordmo E, Aronsen L, Wasland K et al.: Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1893–1897.
- Ohman I, Vitols S, Tomson T: Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46: 1621–1624.
- Pennell PB: Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 2): S35–S42.
- Pote M, Kulkarni R, Agarwal M: Phenobarbital toxic levels in a nursing neonate. *Indian Pediatr* 2004; 41: 963–964.
- Reimers A, Brodtkorb E: Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 707–717.
- Robert-Gnansia E, Schaefer C: Antiepileptics. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK (eds.): *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment Options and Risk Assessment*. 2nd ed., Academic Press, 2007: 254–287.
- Summary of Product Characteristics – Phenytoin sodium Milpharm, tab. 100 mg (Aurobindo Pharma-Milpharm).
- Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA et al.: Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 2015; 28: 57–65.
- Verstegen RHJ, Ito S: Drugs in lactation. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 522–531.
- Westergren T, Hjelmeland K, Kristoffersen B et al.: Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child – a case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 22–23.