

10. FARMACI E ALLATTAMENTO MATERNO

Raccomandazioni sull'alimentazione infantile

L'allattamento al seno è in stretto rapporto con la salute materno-infantile. Si tratta di un rapporto che dipende dall'esclusività dell'allattamento (dal fatto quindi che non vengano aggiunti altri alimenti nella dieta del bambino) e dalla sua durata (idealmente esclusivo fino ai 6 mesi compiuti e misto a pappe e minestrine in seguito). Più esclusivo e prolungato risulta l'allattamento, maggiore è l'investimento in termini di salute per il bambino e per la sua mamma.

È quindi chiaro come la promozione dell'allattamento al seno sia da considerarsi prioritaria da parte dei servizi sanitari e dei professionisti, che operano in campo sanitario. Gli eventuali rischi connessi all'allattamento al seno (nel nostro caso il ricorso da parte della madre di farmaci) vanno quindi ponderati complessivamente con i ben noti benefici. Ci si esprimerà contro l'allattamento al seno solo quando motivi realmente seri e scientificamente provati ci obbligano a farlo.

Le donne in allattamento dal canto loro sono riluttanti ad assumere farmaci in allattamento e quando li assumono possono decidere di non avviare l'allattamento o di interromperlo (Schirm 2004).

Categorie di rischio

Seguendo l'impostazione sopra indicata quando ci troviamo a considerare la liceità dell'assunzione di un farmaco in corso di allattamento al seno siamo grosso modo abituati a definire se è proibito, sicuro o da usare con riserva. Sono proibiti quel ristretto numero di farmaci per i quali i rischi che il lattante verrebbe a correre non sono accettabili (tabella 1). L'allattamento al seno va tuttavia sospeso solo per la durata dell'assunzione del farmaco. In attesa di riprendere l'allattamento direttamente al seno, il bambino potrà assumere, a seconda dei casi, latte materno spremuto in precedenza o latte artificiale. Si considereranno sicuri quei farmaci per i quali esiste una sufficiente dimostrazione o per i quali i teorici effetti collaterali sul lattante sarebbero clinicamente trascurabili. Sono infine da usare con prudenza quei farmaci per i quali non si hanno rassicurazioni sufficienti dalla letteratura e che per tipo d'azione farmacologica destano qualche preoccupazione se usati in allattamento.

Questa classificazione, a dire il vero di non facile uso per le usuali necessità cliniche, è stata sviluppata da Hale (2004), che ha indicato 5 categorie di rischio in allattamento:

- **L1.** I farmaci più sicuri. Si tratta di farmaci presi da un gran numero di madri in allattamento, senza riscontro di effetti collaterali nel lattante. Studi controllati in allattamento non hanno dimostrato un rischio per il bambino e la possibilità di danni per lui è da ritenersi remota, oppure il prodotto non risulta assorbito oralmente dal lattante.

- **L2.** Farmaci sicuri. Si tratta di farmaci studiati in un numero limitato di donne che allattano, senza riscontro di effetti collaterali nel lattante, e/o il rischio per il bambino è da ritenersi remoto.
- **L3.** Farmaci moderatamente sicuri. Non ci sono studi controllati in allattamento, ma il rischio di effetti collaterali per il bambino è possibile, oppure studi controllati mostrano solo minimi effetti collaterali, non preoccupanti. Il farmaco va dato dopo una valutazione del bilancio rischi/benefici per il bambino.
- **L4.** Farmaci rischiosi. C'è la prova di rischio per il lattante o per la latteoiesi. Tuttavia i rischi per il bambino sono accettabili perché non esiste un'alternativa più sicura ed il farmaco è indispensabile alla madre.
- **L5.** Farmaci controindicati. Il rischio per il bambino è superiore ai benefici che gli derivano dall'allattamento al seno. In questa categoria ritroviamo anche i composti radioattivi, che richiedono temporanea cessazione dell'allattamento al seno.

Sempre più madri motivate ad allattare pongono quesiti sulla sicurezza dei farmaci in allattamento. Le ditte farmaceutiche inseriscono quasi automaticamente nei fo-

Tabella 1

Farmaci proibiti in allattamento

Farmaco	Note
Amiodarone	(inibizione tiroidea)
Antidepressivi di vecchia generazione, della classe degli inibitori delle monoaminoossidasi	
Bromocriptina e cabergolina	(bloccano la produzione di latte)
Ciprofloxacina	(antibiotico con possibile tossicità per l'intestino)
Citotossici	(es: ciclofosfamide, ciclosporina, doxorubicina, metotrexate) ed antitumorali
Droghe	(eroina, cocaina e amfetamine, compresi gli anoressizzanti)
Ergotamina	(blocca la produzione di latte oltre che essere tossica per il bambino)
Indometacina	(possibile insorgenza di convulsioni neonatali)
Litio	(possibile tossicità multiorgano)
Sostanze radioattive impiegate per l'esecuzione delle scintigrafie	(si consiglia di aspettare 5 emivite)
Sulfamidici, tetracicline, cloramfenicolo	(antibiotici il cui uso è proibito in età neonatale)

Modificato da Ito 2000, AA 2001, Hale 2004

glietti informativi l'indicazione "controindicato in corso di allattamento" non tanto su concrete basi di farmacologia clinica, ma per evitare possibili conseguenze medico-legali. Il PDR americano e l'Informatore Farmaceutico italiano non sono quindi le migliori e/o uniche fonti a cui fare riferimento.

In considerazione della ancora scarsa messe di informazioni scientifiche sull'uso dei medicinali in corso di allattamento al seno, l'inclusione di un farmaco in una categoria di rischio piuttosto che in un'altra non rappresenta un'indicazione assoluta e permanente, bensì il semplice risultato di un'aggiornata revisione della letteratura. Al clinico quindi viene comunque lasciata l'elaborazione di volta in volta di un ponderato giudizio.

Elementi di farmacocinetica e giudizio clinico in allattamento

Nel fare la valutazione del singolo farmaco in corso di allattamento al seno interessa sapere se il farmaco si ritrova ed in che misura nel latte materno, se viene assorbito in maniera significativa dal lattante, se infine è capace di dare effetti negativi sul bambino.

Biodisponibilità orale. Se un farmaco viene assorbito dalla madre in maniera così ridotta da dover essere somministrato per via parenterale (per es.: ceftriaxone, gentamicina), allora in analogia questo stesso farmaco, qualora passasse nel latte materno non potrebbe essere validamente assorbito dal lattante. Il lattuloso proprio per il suo specifico meccanismo d'azione, a differenza di altri purganti come senna, aloe, rabarbaro, non viene assorbito. I farmaci a bassa-bassissima biodisponibilità orale sono quindi tutti in generale compatibili con l'allattamento al seno, indipendentemente dal loro effetto farmacologico specifico.

Legame alle proteine plasmatiche. Più un farmaco si lega alle proteine plasmatiche materne, meno passa dal sangue nel latte materno. Come esempi ai due estremi ricordiamo il litio, un antipsicotico con legame nullo alle proteine plasmatiche e l'antiinfiammatorio ibuprofen legato in misura maggiore al 99% alle proteine plasmatiche.

Livello plasmatico e rapporto M:P. Più è elevato il livello plasmatico, più il farmaco passa nel latte. I farmaci possono anche passare in senso inverso dal "compartimento latte" al plasma. A seguito dell'eliminazione renale o epatica materna di un farmaco il suo livello plasmatico materno si abbassa col passare delle ore. A questo punto la distribuzione del farmaco si riequilibra e vi è un passaggio della sostanza dal "compartimento latte" al plasma. Il rapporto M:P è il rapporto fra la concentrazione del farmaco nel latte (M) e la concentrazione del farmaco nel plasma (P). Questo rapporto viene arbitrariamente considerato costante nel tempo, in modo tale da poterlo usare per stimare la quantità del farmaco nel latte in base alla concentrazione plasmatica materna.

Ogni farmaco è caratterizzato da un suo preciso M:P. Se il rapporto M:P è alto (>1) significa che il farmaco si concentra nel latte. La morfina con un M:P pari a 1.1-3.6

ne è un esempio. Sono ovviamente da preferire farmaci con un rapporto M:P <1, in cui solo minime quantità del farmaco sono trasferite al latte.

Peso molecolare. Maggiore è il peso molecolare del farmaco, minore è la chance che passi nel latte; eparina, calcieparina, eparine a basso peso molecolare (fra 2000 e 8000 dalton) sono tutti esempi di farmaci incapaci di passare nel latte materno e quindi sicuri in corso di allattamento.

Dose quotidiana introdotta dal lattante. È possibile calcolare la dose quotidiana di farmaco che il lattante introduce partendo dalla concentrazione massima raggiunta dal farmaco nel latte (picco nel latte) e dal volume (anche stimato) di latte introdotto (di solito non più di 1 l/die). Il picco nel latte ovviamente indica un livello massimo di concentrazione (mentre in realtà vi sono delle variazioni a valori inferiori) e quindi il calcolo è sicuramente approssimativo per eccesso, a margine di sicurezza.

La dose quotidiana introdotta dal lattante va poi confrontata con la dose che il neonato riceverebbe, se per qualche motivo fosse messo in trattamento con quel farmaco. Per esempio, la dose di fenobarbital utilizzabile nel trattamento delle convulsioni neonatali (5-7 mg/kg/die) è di gran lunga superiore alla dose che il lattante riceve quotidianamente attraverso il latte di una madre che assuma una dose di 100-150 mg/die per l'epilessia e che risulta pari a circa 2-4 mg. È raro, ma possibile, che la dose assunta dal lattante superi il 2% di quella introdotta dalla madre, anche se ci sono molte eccezioni (per es.: fluoxetina: 5-9%).

Emivita. Se possibile, vanno evitate (ma non sono controindicate in assoluto!) le forme farmaceutiche long-acting (crono o retard) che del resto mai somministreremo direttamente al lattante, preferendo loro invece le corrispondenti forme di base; allo stesso modo vanno guardati con sospetto i farmaci (il problema si pone specialmente con gli psicofarmaci) con emivita lunga (>12-24 h), che più facilmente potrebbero determinare col passar del tempo accumulo nel lattante. Da preferire i farmaci con emivita breve (<12 h); meglio ancora i farmaci con emivita <3 ore che permettono di essere in buona parte evitati distanziando la poppata dal momento dell'assunzione del medicinale. Esempi di farmaci con emivita lunga (anche se non per questo automaticamente controindicati) sono il metadone (13-55 h), la reserpina (50-100 h), la paroxetina (21 h). In particolare dosi <20 mg/die di metadone si sono dimostrate sicure per il lattante, potendo eventualmente mitigare sintomi di astinenza nel neonato.

Nella pratica di tutti i giorni le conoscenze teoriche di farmacocinetica non sono però sufficienti per valutare la sicurezza di un farmaco in allattamento, perché ci interessa non solo e non tanto l'entità del passaggio di un farmaco nel latte, quanto gli eventuali concreti effetti collaterali sul lattante.

L'atteggiamento nell'analizzare i dati raccolti dalla letteratura e nel sintetizzare il giudizio finale dovrà essere prudente (ma non semplicistico), utilizzando la limitata letteratura di riferimento (Hale 2004, American Academy of Pediatrics 2001) e preferibilmente anche ricorrendo ad una ricerca aggiornata col Medline.

Riduzione degli effetti negativi

Stabilito che il farmaco può essere preso, si possono seguire una serie di accorgimenti affinché il lattante assuma la minor quantità possibile del farmaco stesso, a qualunque categoria di rischio esso appartenga. Questi sono:

1. evitare, se possibile, le forme farmaceutiche long-acting, che facilitano il passaggio continuativo del farmaco dal compartimento ematico a quello del latte;
2. assumere il farmaco (anche per via parenterale) se possibile subito dopo la poppata e quindi a distanza ragionevole da quella successiva. Se il farmaco viene assunto una volta al giorno, si farà coincidere questo momento col periodo di sonno più prolungato del bambino. La cloxacillina ne è un esempio, avendo un tempo di picco (ricordiamolo: il tempo che intercorre fra la somministrazione del farmaco ed il picco plasmatico) di soli 120 minuti ed un'emivita (ricordiamolo: il tempo di dimezzamento della concentrazione plasmatica) di sole 3 ore. Sono da preferire i farmaci con tempi di picco ed emivite brevi. Si comprende come questa tattica non funzioni per bambini che richiedano poppate frequenti.
3. informare le madri sugli effetti collaterali più frequenti (coliche, scariche diarroiche, sedazione, difficoltà nell'alimentazione, irritabilità, letargia), affinché possano venir colti fra questi anche eventuali iniziali sintomi di accumulo, specialmente per gli psicofarmaci (Ito, 1993).

Va inoltre sottolineata la fondamentale importanza di informare la madre del fatto che l'industria farmaceutica spesso liquida la categorizzazione di rischio indicando a priori sui foglietti illustrativi un farmaco come controindicato in allattamento anche quando è provatamente sicuro. Programmare eventualmente un follow-up del lattante nel caso in cui la madre assuma un farmaco, il cui impiego in corso di allattamento al seno desti qualche preoccupazione. È a tale proposito anche possibile, specialmente per gli psicofarmaci (per esempio il fenobarbital), procedere ad un dosaggio del livello serico nel sangue.

Alcuni esempi pratici

Il problema si pone solitamente nello scegliere all'interno di una certa categoria farmacologica, quando la scelta è ovviamente possibile ed utilizzando i criteri sopra esposti, il medicamento più indicato per la donna che allatta e per il suo bambino. Tenendo conto che spesso i farmaci più nuovi sono anche quelli meno studiati e su cui è difficile esprimere un giudizio di liceità in allattamento al seno, potremo attualmente orientarci a suggerire alcune prime scelte di farmaci sicuri in categoria L1 o L2 (tabella 2).

Nessun problema si pone per un trattamento cortisonico di breve durata per via orale o aerea, per l'uso della digitale, dell'insulina, del warfarin e di gran parte degli antibiotici: nella scelta di quest'ultimi, che dipende ovviamente dal tipo di infezione batterica, le penicilline, le cefalosporine, la iosamicina e l'eritromicina sono solitamente sicure, mentre andranno evitati cotrimoxazolo, tetraciline e ciprofloxacina.

Tabella 2*Terapia farmacologica per la donna che allatta al seno*

Classe farmacologica	Prima scelta terapeutica
Antinfiammatori	Ibuprofen
Antipiretici	Paracetamolo
Antidepressivi	Sertralina
Antiistaminici	Idrossizina
Ansiolitici	Buspirone (emivita: 2-3 h)
ACE inibitori	Captopril ed enalapril
Beta-bloccanti	Labetalolo
Calcioantagonisti	Verapamil e nifedipina
Diuretici	Idroclorotiazide e spironolattone
Ipnotici	Triazolam (emivita di 1.5-5.5 h)
Lassativi	Lattulosio

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
- Davanzo R. Farmaci ed allattamento al seno: un approccio clinico. *Medico e Bambino* 2000; 19: 247-51.
- Hale TW. Medications and mothers' milk. 11th Edition. Amarillo (Texas): Pharmasoft Publishing, 2004.
- Ito S. Drugs therapy for breast-feeding women. *N Eng J Med* 2000; 343: 118-26.
- Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 5th Ed. St Louis: Mosby, 1999.
- Lawrence RM, Lawrence RA. Given the benefits of breastfeeding, what contraindications exist?. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 235-52.
- Schirm E, Schwegermam MP, Tobi H, et al. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 386-90.