

Stosowanie leków psychotropowych podczas laktacji – praktyczne wskazówki dla lekarza psychiatry

Use of psychotropic medications during lactation – practical guidelines for psychiatrists

Aleksandra Kamińska-Sobczak¹, Oliwia Gawlik-Kotelnicka²,
Dominik Strzelecki²

¹ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Zakład Żywnienia i Epidemiologii

² Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych

Summary

Breastfeeding is the best way of feeding infants. It is recommended by national, European and worldwide scientific associations. The advantages of breastfeeding for both the child and the mother have been proven by research. It is widely known that most Polish women start to breastfeed immediately after delivery, however, with each month, the percentage of infants given breast milk exclusively is decreasing. One of the frequent causes of breastfeeding cessation reported by women is the necessity of pharmacotherapy. There are many controversies over the use of psychotropic medications in particular. Nowadays, based on relevant current data, medications pharmacokinetics and applicable pharmacopeia, it is possible to find a therapy that may be both efficient for the mother and safe for the child. In this review, we examine available sources of data on the use of psychotropic medications during lactation. Different groups of psychiatric medications are discussed and rated in terms of their safety during breastfeeding. The Polish Psychiatric Association recommends a course of treatment to support lactation. Both termination of therapy by the mother and interruption of breastfeeding have negative consequences for both the mother and her child. The decision to let the mother continue breastfeeding may be difficult for a psychiatrist. The problem needs to be discussed thoroughly with the patient and should be carefully documented. Cooperation with other specialists such as a pediatrician and/or a lactation consultant is also highly recommended.

Słowa kluczowe: leki psychotropowe, laktacja, karmienie piersią

Key words: psychotropic medications, lactation, breastfeeding

Wstęp

Karmienie naturalne jest optymalną metodą karmienia noworodków i niemowląt. Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) zaleca wyłączne karmienie piersią przez pierwszych 6 miesięcy życia dziecka i jego kontynuowanie w kolejnych miesiącach co najmniej do 2. urodzin dziecka. Amerykańska Akademia Pediatrii (American Academy of Pediatrics – AAP) i Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) rekomendują wyłączne karmienie piersią przez 6 miesięcy i jego kontynuowanie w okresie włączania produktów dodatkowych co najmniej do 12. m.ż. Podobne zalecenia wydawane są przez europejskie towarzystwa naukowe, m.in. Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition – ESPGHAN), a także przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci [1]. Korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka i kobiety karmiącej są niepodważalne. Obniża ono śmiertelność niemowląt i ryzyko wystąpienia zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (*Sudden Infant Death Syndrome* – SIDS) [2]. Wśród dzieci karmionych mlekiem kobiecym obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych w przyszłości: otyłości, cukrzycy, astmy [3–5]. Dzieci karmione sztucznie częściej chorują z kolei na infekcje przewodu pokarmowego, ucha środkowego i układu oddechowego [6]. Nie można również pominąć korzyści dla kobiety karmiącej. Karmienie piersią stymuluje wydzielanie oksytocyny, które przyspiesza obkurczanie macicy po porodzie i zmniejsza ryzyko krwawień. Kobiety karmiące szybciej osiągają masę ciała sprzed ciąży. Karmienie piersią obniża ryzyko występowania raka piersi, jajnika, chorób układu krążenia, osteoporozy [7–12]. Trudno pominąć też korzyści ekonomiczne i ekologiczne dla całego społeczeństwa. Karmienie piersią jest tańsze, dzieci karmione naturalnie statystycznie rzadziej chorują, rzadziej wymagają leczenia szpitalnego. Karmienie piersią obniża ilość produkowanych śmieci (butelek, opakowań po mieszkankach modyfikowanych) związanych z karmieniem sztucznym [8].

Wśród polskich matek świadomość korzyści, jakie niesie karmienie naturalne, jest duża i ogromna większość kobiet (ponad 90%) zaczyna karmić piersią po porodzie. Jednakże z każdym miesiącem liczba kobiet kontynuujących karmienie spada. Jednym z częstszych powodów przerywania karmienia podawanych przez matki jest konieczność przyjmowania leków. Brakuje powszechnej wiedzy na temat bezpieczeństwa leków stosowanych podczas laktacji i w zbyt wielu przypadkach przepisanie leku wiąże się z zaleceniem odstawienia dziecka od piersi. Status ten dotyczy m.in. leków wykorzystywanych w psychiatrii. Sytuacja jednak stopniowo ulega zmianie: w 2017 roku 97% badanych przez Centrum Nauki o Laktacji (CNoL) kobiet podawało, że ginekolog poszukiwał leku, który może być używany podczas karmienia piersią.

Decyzja o wyborze optymalnego leku (zarówno skutecznego, jak i bezpiecznego dla matki i karmionego dziecka) oraz o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia jest dla lekarza prowadzącego często bardzo trudna. Również dlatego, że m.in. z powodów etycznych nie dysponujemy badaniami randomizowanymi dotyczącymi stosowania leków podczas laktacji. Dostępne doniesienia to zwykle badania obserwacyjne, opisy

przypadku czy serii przypadków. Musimy też pamiętać, że wyniki badań prowadzonych na zwierzętach nie mogą być bezpośrednio ekstrapolowane na populację ludzką. Podobnie jest z lekami stosowanymi podczas ciąży: nie każdy lek przeciwwskazany lub dopuszczony w ciąży będzie miał podobne działanie na dziecko karmione piersią jak na płód w łonie matki. Nie powinniśmy traktować ulotki dołączonej do leku jako źródła wiedzy o farmakoterapii w laktacji, zawarte tam informacje często są niepełne, gdyż producenci, tworząc ulotkę, nie opierają się na aktualnych badaniach, a zawarte tam treści z oczywistych względów mają charakter nadmiernie zachowawczy. Podobne informacje oraz zalecenie przerywania karmienia znaleźć można niestety w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [13].

Czym się zatem kierować, aby udzielić rzetelnej informacji pacjentce?

Należy wziąć pod uwagę, że większość leków przenika do pokarmu oraz że każda substancja ma swoją indywidualną farmakokinetykę. Zwykle najkorzystniejsza jest monoterapia, stosowanie najmniejszej skutecznej dawki u matki oraz wybieranie leków długo będących na rynku, lepiej przebadanych niż nowe preparaty [13]. Przez cały okres farmakoterapii lekarz leczący chorobę podstawową powinien zalecać, by dziecko było pod stałą opieką pediatry. Jeśli to możliwe, należy w razie potrzeby monitorować poziom leku we krwi dziecka.

Aby ocenić bezpieczeństwo leku, należy dobrze poznać farmakokinetykę substancji czynnej. Ilość leku przechodząca do mleka zależy od wielu czynników charakterystycznych dla danej substancji: drogi podania, stopnia absorpcji, masy cząsteczkowej, odczynu pH, objętości dystrybucji, biodostępności, okresu półtrwania, stopnia wiązania z białkami, rozpuszczalności w wodzie i tłuszczach, jonizacji, stosunku stężenia w mleku i osoczu (*milk/plasma ratio* – M/P). Uważa się, że jeśli M/P wynosi < 1 , to lek jest bezpieczny. Do mleka łatwiej przenikają substancje rozpuszczalne w tłuszczach, o małej masie cząsteczkowej, małej objętości dystrybucji i niskim stopniu wiązania z białkami osoczwymi [14].

Podstawowym parametrem w ocenie bezpieczeństwa leku przy karmieniu piersią jest względna dawka dla niemowlęcia (*Relative Infant Dose* – RID). Jest to wskaźnik opracowany przez WHO, który określa stosunek dawki substancji, jaką przyjmuje dziecko z mlekiem matki, do dawki, jaką przyjmuje matka w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Jakkolwiek brak spójnych wytycznych w tym zakresie, istnieje niepisany konsensus, że lek jest dość bezpieczny przy $RID < 10\%$, a zalecany karmiącym piersią, gdy $RID < 5\%$. Wyjątkami są jednakże leki o niepożądanych właściwościach niezależnie od wartości RID (substancje przeciwnowotworowe czy immunomodulujące), a także medykamenty z bardzo długim okresem półtrwania (ryzyko akumulacji) [14, 15].

Omówione powyżej parametry farmakokinetyczne często nie są podawane w tradycyjnych lekospisach oraz ChPL i nie są dostępne lekarzom praktykom. Dlatego by ocenić, czy lek może być zalecony kobiecie karmiącej piersią, lekarz może skorzystać z laktacyjnych baz danych. Najbardziej uznana – *Medications & Mothers' Milk*, stworzona przez prof. Thomasa Hale'a – aktualizowana jest co dwa lata [16]. Podręcznik zawiera stworzone przez autora kategorie pomocne w ocenie bezpieczeństwa leku (tab. 1). Gdy opis poszukiwanego leku nie jest zawarty w podręczniku, można sko-

rzyszać z pomocy prof. Hale'a przez kontakt mailowy lub telefoniczny z powołaną przez niego placówką Infant Risk Center (www.infantrisk.com).

Tabela 1. Ocena bezpieczeństwa leków w laktacji, kategorie według Hale'a

Kategoria	Opis
L1	Najbezpieczniejsze Stosowane przez dużą grupę kobiet Nie obserwowano negatywnego wpływu Mają niewielką biodostępność po podaniu doustnym Były prowadzone badania, które nie wykazały negatywnego wpływu
L2	Bezpieczne, prawdopodobnie zgodne z karmieniem piersią Przebadane na mniejszej liczbie kobiet Nie obserwowano negatywnego wpływu Niskie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka
L3	Prawdopodobnie bezpieczne Nie przeprowadzono prospektywnych badań z udziałem kobiet karmiących piersią Wykazano minimalne, niezagrażające życiu dziecka efekty uboczne Stosować, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla dziecka Nowe leki, dla których nie ma danych dotyczących stosowania, mimo iż wydają się bezpieczne
L4	Potencjalnie niebezpieczne Mają potwierdzone ryzyko negatywnego wpływu na dziecko karmione piersią lub produkcję mleka Można stosować w stanie zagrożenia zdrowia i życia matki, w razie braku alternatywy Mogą wymagać odstawienia dziecka od piersi w czasie stosowania
L5	Niebezpieczne Udokumentowane ryzyko dla dziecka Podanie dziecku mogłoby zagrozić jego zdrowiu i/lub życiu Należy odstawić dziecko od piersi w czasie stosowania

Praktyczna w użyciu, polecana przez AAP jest elektroniczna baza leków LactMed, która zawiera opis leku, kategorię laktacyjną według Hale'a i piśmiennictwo [17]. LactMed jest dostępny również w formie darmowej aplikacji na telefon. Od grudnia 2019 roku z całą bazą TOXNET został przeniesiony na platformę NCBI, do sekcji Bookshelf.

Bardzo poręczna i łatwa w użyciu jest baza internetowa E-laktancja, dostępna za darmo w języku angielskim i hiszpańskim, zawierająca 4 kategorie bezpieczeństwa (tab. 2) [18].

Tabela 2. E-lactancia, kategorie bezpieczeństwa

<i>Very low risk</i>	Bardzo małe ryzyko Leki bezpieczne
<i>Low risk</i>	Umiarkowanie bezpieczne Autorzy zalecają przeczytać cały opis przed podjęciem decyzji terapeutycznej
<i>High risk</i>	Duże ryzyko Ocenić stosunek ryzyka do korzyści Warto poszukać alternatywy
<i>Very high risk</i>	Bardzo duże ryzyko Leki niebezpieczne Przeciwwskazane Należy znaleźć alternatywę lub przerwać karmienie piersią

W codziennej praktyce można korzystać również z wydanych w Polsce „Zeszytów Aptecznych. Leki i karmienie piersią”, w których każda substancja opisana jest kategorią laktacyjną według Hale’a, informacją z ChPL i podstawowymi parametrami farmakokinetycznymi.

Porównanie informacji zawartych w ChPL z danymi z laktacyjnych lekospisów często budzi wątpliwości, czym się kierować przy wyborze leku. Artykuł 4. Ustawy o zawodzie lekarza i lekarza dentystry mówi jednak, że lekarz powinien w swojej praktyce korzystać z aktualnej wiedzy, a Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) zaleca postępowanie mające na celu ochronę laktacji [19, 20].

Poza powyższymi wskazaniem należy wziąć pod uwagę wiek dziecka i ewentualne wcześniactwo, liczbę karmień i szacowaną objętość wypijanego mleka [14]. Warto ponadto pamiętać, że często zalecane tymczasowe odstawienie dziecka od piersi na okres terapii lekowej może generować liczne problemy zarówno dla matki, jak i dziecka. Może się bowiem wiązać z zastojem pokarmu, a nawet prowadzić do zapalenia gruczołu piersiowego, może też negatywnie wpłynąć na ilość produkowanego mleka. Podejmując tego rodzaju decyzję, zawsze należy pamiętać o korzyściach płynących z karmienia naturalnego.

Publikowane przez PTP rekomendacje dotyczące leczenia zaburzeń psychicznych u kobiet w wieku rozrodczym definiują ogólne zasady postępowania w wypadku farmakoterapii kobiet karmiących piersią: stosowanie najmniejszych skutecznych dawek leków, ostrożność w razie obecności u noworodka i niemowlęcia niedomogi ze strony mechanizmów wiązania, metabolizmu czy wydalania leków oraz u dzieci do 10. tygodnia życia i z zaburzeniami neurologicznymi [19, 20]. Sporne pozostaje zalecenie dostosowywania pory karmienia do pory przyjęcia leku, jako że może to rodzić dodatkowe trudności dla stabilizacji i utrzymania laktacji [21, 22].

Wszystkie leki psychotropowe przenikają do mleka, lecz większość z nich w niewielkich ilościach. Generalna zasada co do ich stosowania w okresie okołoporodowym jest taka, że jeżeli dziecko było ekspozowane na daną substancję wewnątrzmacicznie,

to nie należy dokonywać zmiany leku pod kątem karmienia piersią, z wyjątkiem sytuacji, gdy: obecna kuracja przestała być u matki skuteczna; matka przyjmuje lek, który stwarza ryzyko poważnych działań ubocznych dla dziecka (np. klozapinę); niemowlę doznaje działań niepożądanych po leku zawartym w mleku. Częstym objawem niepożądanym wielu leków psychotropowych jest sedacja, wobec czego należy monitorować dziecko pod kątem nadmiernej senności i zaburzeń ssania [23]. Czasem może być trudno różnicować między działaniami niepożądanymi a normalnymi rozwojowymi zachowaniami niemowlęcia i w takich sytuacjach współpraca z rodzicami jest szczególnie ważna.

Leki przeciwdepresyjne

Jeśli kobieta była skutecznie leczona lekiem przeciwdepresyjnym w okresie ciąży, należy stosować ten sam schemat leczenia po porodzie (unikanie objawów z odstawienia i ekspozycji dziecka na różne ksenobiotyki). Brak przesłanek do zaniechania leczenia przeciwdepresyjnego ze względu na fakt karmienia piersią, szczególnie że w razie poważnych zaburzeń nastroju taka decyzja może skutkować nawet zagrożeniem śmiercią samobójczą [19, 22, 24]. W wypadku depresji poporodowej zwykle lekami z wyboru są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRIs). Najlepszy profil bezpieczeństwa cechuje sertralinę i paroksetynę, jednak biorąc pod uwagę liczniejsze działania niepożądane paroksetyny i objawy związane z jej odstawieniem, jakie mogą się pojawić po zaprzestaniu leczenia, to sertralina staje się lekiem przeciwdepresyjnym z wyboru u kobiet karmiących piersią, zwłaszcza że jej stężenie w osoczu karmionych niemowląt jest zwykle śladowe (1,6–10 ng/ml). Większą ostrożność należy zachować przy stosowaniu fluoksetyny, która ze względu na dłuższy $T_{1/2}$ (2–3 dni) może osiągać wyższe stężenia w osoczu niemowląt. Z kolei w wypadku citalopramu obserwowano zaburzenia snu, które jednak mijały po zmniejszeniu dawki zażywanej przez matkę; mniej działań niepożądanych opisuje się po escitalopramie. Jednakże jeśli wspomniane leki z powodzeniem stosowano w ciąży, leczenie nimi można kontynuować w czasie karmienia piersią, monitorując dziecko pod kątem działań niepożądanych. Fluwoksamina, ze względu na niewielką ilość danych, nie jest rekomendowana podczas laktacji [15, 17, 24–29].

Wenlafaksyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor* – SNRI) dość dobrze opisanym w kontekście karmienia piersią. Choć nie stwierdzono działań niepożądanych u karmionych dzieci, nie jest ona rekomendowana jako leczenie z wyboru ze względu na RID wynoszący 7–8%. Duloksetyna, z podobnym profilem bezpieczeństwa, ale RID około 1%, powinna być użyta w pierwszej kolejności, gdy sytuacja kliniczna wymaga leku z grupy SNRI [15, 17, 26–28].

Stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) u niemowląt karmionych piersią przez matki je zażywające wynoszą zwykle 1–3% dawki matczynej. Tylko sporadycznie opisywano działania niepożądane w trakcie przyjmowania amitryptyliny i klomipraminy (nadmierne uspokojenie, zaburzenia karmienia pod postacią zmniejszenia objętości przyjmowanych posiłków, nieefektywnego ssania),

toteż są to leki dopuszczone u kobiet karmiących piersią. Lekiem, którego powinno się unikać u karmiących, jest doksepina – obserwowano przypadki poważnych działań niepożądanych (depresja ośrodka oddechowego i sedacja, wymioty). Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa trudno o jednoznaczny wniosek na podstawie niewielkiej liczby przypadków, sugeruje się zatem wybór leku innego niż doksepina [15, 17, 25–30].

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania mianseryny i mirtazapiny są ograniczone, zatem mimo niewielkiego pasażu do mleka nie rekomenduje się korzystania z tych leków podczas laktacji. Jeśli potrzeba kliniczna dyktuje wybór leku przeciwdepresyjnego o potencjale nasennym, dobrą opcją u karmiących piersią jest trazodon – w dostępnym piśmiennictwie nie obserwowano istotnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych mlekiem matek przyjmujących ten lek [15, 17, 23, 24, 26, 27, 29].

Zwiększoną czujność należy z kolei zachować w grupie kobiet przyjmujących bupropion, z racji pojedynczych opisów epizodów drgawek u karmionych piersią dzieci [16–18, 31].

Inhibitory monoaminoooksydazy (dostępny w Polsce moklobemid) nie powinny być stosowane u karmiących piersią ze względu na brak danych oraz znane poważne interakcje tych leków; są one uważane za potencjalnie niebezpieczne [16, 17, 25].

W dostępnych lekospisach brak jest danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa używania nowszych leków antydepresyjnych: agomelatyny oraz wortiksetyny. Z analizy piśmiennictwa wynika, że do tej pory opisano jeden przypadek stosowania agomelatyny u pacjentki karmiącej piersią (objawów niepożądanych u noworodka nie obserwowano) [32, 33].

Tabela 3. Leki przeciwdepresyjne

Nazwa	Kategoria według Hale'a	RID
Agomelatyna	b.d.	b.d.
Amitryptylina	L2	1,08–2,8
Bupropion	L3	0,11–1,99
Citalopram	L2	3,56–5,37
Doksepina	L5	0,32–3
Duloksetyna	L3	0,1–1,1
Escitalopram	L2	5,2–7,9
Fluoksetyna	L2	1,6–14,6
Fluwoksamina	L2	0,3–1,4
Klomipramina	L2	2,8
Mianseryna	b.d.	1,4
Mirtazapina	L3	1,6–6,3
Moklobemid	L4	3,4

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Paroksetyna	L2	1,2–2,8
Sertralina	L2	0,4–2,2
Trazodon	L2	2,8
Wenlafaksyna	L2	6,8–8,1
Wortiksetyna	L3	b.d.

Podsumowując, można stwierdzić, że leki przeciwdepresyjne jako klasa są bezpieczne podczas karmienia piersią, ich poziomy u karmionego dziecka są niskie lub niewykrywalne, a działania niepożądane występują rzadko. Pierwszym wyborem jest sertralina, następnie paroksetyna, duloksetyna czy trazodon. Jedynym przeciwwskazanym lekiem z tej grupy pozostaje doksepina.

Praktyczną wskazówką odnośnie do wyboru leku przeciwdepresyjnego dla kobiety ciężarnej jest wzięcie pod uwagę intencji karmienia piersią, co może pozwolić uniknąć rozważań co do zmiany leku we wczesnym okresie poporodowym [21].

Leki przeciwłękowe i nasenne

Hydroksyzyna opisywana jest jako lek dopuszczony w trakcie laktacji, nie obserwowano działań niepożądanych u karmionych dzieci [17].

Benzodiazepiny (BZD) osiągają niewielkie stężenia w osoczu niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące te leki. Rzadko opisuje się działania niepożądane, mimo to przy ewentualnym regularnym ich stosowaniu zaleca się użycie raczej BZD o krótkim i średnim okresie półtrwania (lorazepam, alprazolam, oksazepam, midazolam). Ze względu na ryzyko depresji ośrodkowego układu oddechowego i zespołu abstynencji u karmionego dziecka powinno się je przyjmować możliwie krótko, a preparaty BZD o długim okresie półtrwania takie jak diazepam jedynie doraźnie [15, 17, 19, 25, 26, 28].

Tabela 4. Benzodiazepiny

Nazwa	Kategoria według Hale'a	RID
Alprazolam	L3	8,5
Diazepam	L3	0,88–7,14
Lorazepam	L3	2,6–2,9
Midazolam	L2	0,63
Oksazepam	L2	0,28–1

Dane dotyczące wpływu na dziecko karmione piersią przez matkę stosującą zopiklon, zolpidem i zaleplon są ograniczone. Z racji niewielkiego przenikania do mleka i szybko obniżających się poziomów po podaniu pojedynczej dawki leki te są dopuszczone u karmiących piersią [16, 17, 21, 28].

Tabela 5. Leki nasenne

Nazwa	Kategoria według Hale'a	RID
Zaleplon	L2	1,5
Zolpidem	L3	0,02–0,18
Zopiklon	L2	1,5

Z kolei pregabalina, ze względu na brak danych, nie powinna być wykorzystywana podczas laktacji [15–17].

Poza kwestią przenikania do mleka i bezpośredniego oddziaływania na dziecko należy zasygnalizować problemy związane ze sprawowaniem opieki nad niemowlęciem i małym dzieckiem przez matkę będącą pod wpływem leków sedujących.

Leki normotymiczne

Lit jako jeden z najskuteczniejszych leków stabilizujących nastrój jest jednocześnie najbardziej problematyczny w kontekście zastosowania u pacjentki karmiącej piersią. Z powodu stosunkowo dużego stężenia w mleku i osoczu karmionego dziecka (RID 12–30%, stężenie osoczowe u dzieci 24–40% stężenia matczynego) lit tradycyjnie uważany był za przeciwwskazany w trakcie laktacji. Sporadycznie u dzieci matek karmiących piersią przyjmujących lit opisywano poważne objawy niepożądane: sinicę, hipotonię, szmery nad sercem, letarg, zaburzenia czynności tarczycy (niedobór hormonów może wywierać niekorzystny wpływ na rozwój ośrodkowego układu nerwowego dziecka). Ostatnie badania wykazują jednak, że poziomy litu u karmionych piersią noworodków i niemowląt wynoszą do 0,25 mEq/l, a występujące u dzieci objawy uboczne dotyczą głównie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych: podwyższonych stężeń mocznika, kreatyniny i TSH oraz w badaniu elektrokardiograficznym. Jeżeli stwierdza się dobrą skuteczność i tolerancję leku przez pacjentkę, można rozważyć kontynuację dotychczas stosowanego leczenia, monitorując jednocześnie stężenie leku w surowicy niemowlęcia oraz wykładniki funkcji nerek i tarczycy, pamiętając, że częstsze u niemowląt niż dorosłych odwodnienie może prowadzić do toksycznego poziomu tego pierwiastka [14, 15, 20, 21, 23–25, 34, 35].

Pomimo kazuistycznie opisywanych skutków ubocznych przyjmowania kwasu walproinowego (jeden przypadek trombocytopenii i anemii u niemowlęcia) i karbamazepiny (przypadki przemijającej hepatotoksyczności, sedacji, osłabienia odruchu ssania u niemowląt) leki te ze względu na niski współczynnik RID oraz dużą ilość danych na temat bezpieczeństwa, również pod względem neurorozwoju dziecka, są dopuszczone do stosowania podczas laktacji. Używanie walproinianów nie wymaga dodatkowego monitorowania laboratoryjnego dziecka, zaleca się jednak kontrolę funkcji wątroby i stężenia leku u dzieci, których matki przyjmują karbamazepinę. Lamotrygina nie jest rutynowo zalecana ze względu na wysoki RID (do 18%), opisywane przypadki depresji ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz ryzyko występowania zmian skórnych u karmionych piersią dzieci (do tej pory nie opisano występowania zespołu Stevensa-Johnsona), choć jej bezpieczne wykorzystanie podczas laktacji jest możli-

we, jeśli nie przekracza się dobowej dawki 200 mg. Z opublikowanego w 2020 roku badania na dużej grupie dzieci kobiet stosujących podczas karmienia piersią leki przeciwpadaczkowe wynikało, że ogólnie stężenia leków we krwi niemowląt były znacząco niższe niż we krwi matek [14, 15, 21, 23, 26, 34, 36–41].

Tabela 6. Leki normotymiczne

Nazwa	Kategoria według Hale'a	RID
Karbamazepina	L2	2,8
Lamotrygina	L2	3,4–7,8
Lit	L4	0,87–30
Walproinian	L4	0,99–5,6

Podsumowując, można stwierdzić, że w grupie stabilizatorów nastroju największe ilości leku przechodzące do mleka wykazano w odniesieniu do litu i lamotryginy, natomiast najmniejsze w wypadku walproinianów. Ogólnie jednak objawy uboczne związane ze stosowaniem litu i leków przeciwpadaczkowych w tej sytuacji klinicznej są niewielkie. Nie znaleziono także różnic w poziomie rozwoju intelektualnego w wieku 3 i 6 lat między dziećmi karmionymi piersią przez matki przyjmujące leki przeciwpadaczkowe a dziećmi karmionymi sztucznie (obie grupy dzieci były ekspozowane na leki przeciwpadaczkowe wewnątrzmacicznie). Stabilizatorem nastroju z wyboru u karmiących piersią są walproiniany. Lit powinien być podawany jedynie w wypadku braku skuteczności pozostałych leków z tej grupy lub w razie wysokiego ryzyka samobójstwa, lecz z zachowaniem środków ostrożności wymienionych powyżej [14, 20, 25]. Leki przeciwpowietrzne o działaniu stabilizującym opisane są poniżej.

Leki przeciwpowietrzne

Wiele leków przeciwpowietrznych I generacji wydziela się do mleka w małych ilościach (RID < 10%), jednak ze względu na zmienność ich poziomów w mleku i surowicy oraz ograniczone dane na temat bezpieczeństwa nie zaleca się ich stosowania w trakcie laktacji. U niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące chlorpromazynę sporadycznie opisywano senność i apatię. W literaturze przedmiotu można znaleźć opis przypadków wystąpienia opóźnienia rozwoju umysłowego i psychoruchowego między 12. a 18. miesiącem życia u dzieci, których matki przyjmowały równocześnie haloperydol i chlorpromazynę, należy jednak zauważyć, że we wnioskowaniu nie wzięto pod uwagę choroby podstawowej matki. Brak z kolei danych z obserwacji długoterminowych [16, 17, 21, 26, 28, 42].

Nie ma satysfakcjonujących danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania innych typowych neuroleptyków. Uważa się, że przyjmowanie promazyny na wczesnym etapie laktacji może – obniżając u matki poziom prolaktyny – negatywnie wpłynąć na ilość produkowanego mleka. Wydaje się, że pochodne tioksantenu (chlorprotyksen, zukloperityksol, flupentyksol) ze względu na nieznaczne przenikanie do pokarmu

i brak doniesień o występowaniu jakichkolwiek objawów niepożądanych u karmionych niemowląt mogą być stosowane przy czujnej obserwacji dziecka [16, 17, 43].

Nie opisano efektów ubocznych u dzieci matek przyjmujących kwetiapinę, która wydziela się w niezwykle niewielkiej ilości do mleka (RID do 0,43%) i wydaje się lekiem bezpiecznym. Kwetiapina jest zalecana jako pierwszy wybór ze swojej klasy w trakcie laktacji. Istnieje co najmniej kilkadziesiąt opisanych przypadków, w tym badanie prospektywne, stosowania olanzapiny u kobiet karmiących. Uważa się, że z racji niskiego stężenia w surowicy krwi niemowląt (RID poniżej 4%) i korzystnego profilu bezpieczeństwa może być wykorzystywana u karmiących piersią. Rysperydon z kolei przenika do mleka w znacząco większej ilości (RID nawet do 9%), co powoduje, że nie powinno się go wdrażać jako leczenia z wyboru u karmiących piersią, a jedynie po wyczerpaniu innych możliwości. Nie ma wielu danych dotyczących bezpieczeństwa aripirazolu, wydziela się on w niewielkiej ilości do mleka (RID < 1%) i nie jest wykrywany we krwi dziecka, dopuszcza się go zatem do stosowania podczas laktacji. Amisulpryd nie jest rekomendowany u karmiących piersią ze względu na wysoki RID (do 10,7%), choć zalecenia te są oparte na kilku zaledwie opisach przypadków; lek ten znacząco też zwiększa stężenie prolaktyny w surowicy, przez co może się przyczynić do mlekotoku. Zyprazydon jest opisywany niezwykle rzadko w kontekście karmienia piersią, dostępne dane sugerują, że może być on stosowany przy braku bezpieczniejszej alternatywy, należy jednak uważnie monitorować stan dziecka. Brak jest danych dotyczących paliperydonu czy lurazydonu. Wiadomo, że paliperydon powoduje wzrost stężenia prolaktyny i może prowadzić do nadprodukcji pokarmu. Klozapina, mimo niewielkiego przenikania do mleka, jest oceniana jako lek potencjalnie niebezpieczny. W piśmiennictwie można znaleźć opis przypadku dziecka ekspozowanego na klozapinę w czasie karmienia, jak i w ciąży, u którego rozpoznano opóźniony rozwój mowy. Jako możliwe efekty uboczne u karmionych piersią dzieci wymienia się zaburzenia hematologiczne, w tym agranulocytozę, drgawki oraz apatię. Jeśli jednak kobieta przyjmująca klozapinę jako lek z wyboru zdecyduje się na karmienie piersią, należy ściśle monitorować dziecko pod kątem sedacji oraz regularnie kontrolować jego morfologię krwi obwodowej [14–17, 20, 21, 25, 26, 28, 42, 44–46].

Tabela 7. Leki przeciwpsychotyczne

Nazwa	Kategoria według Hale'a	RID
Amisulpryd	b.d.	b.d.
Arypirazol	L3	0,7–6,44
Chlorpromazyna	L3	0,3
Chlorprotyksen	b.d.	>1
Flupentyksol	L3	0,7–1,75
Haloperydol	L3	0,2–12
Klozapina	L3	1,33–1,4
Kwetiapina	L2	0,02–0,1

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Lurazydon	L3	b.d.
Olanzapina	L2	0,28–2,24
Paliperidon	L3	b.d.
Promazyna	b.d.	b.d.
Rysperydon	L2	2,8–9,1
Zuklopentyksol	L3	0,4–1,55
Zyprazydon	L2	0,07–1,2

Na podstawie aktualnych danych lekami przeciwpsychotycznymi z wyboru w okresie laktacji są kolejno kwetiapina i olanzapina, a jedynym lekiem z tej grupy przeciwwskazanym przy karmieniu piersią pozostaje klozapina.

Stosowanie leków w formie LAI (*Long-acting Injectable*) powszechnie uważane jest za przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią ze względu na brak danych na temat ich bezpieczeństwa. W piśmiennictwie dostępne są jednak pojedyncze opisy przypadków podawania olanzapiny i aripirazolu w formie depot, kiedy nie obserwowano objawów ubocznych u karmionych dzieci [47, 48].

Badanie retrospektywne dużej próby klinicznej 263 pacjentek karmiących piersią w okresie kilku tygodni bezpośrednio po porodzie wykazało, że najczęściej stosowanym lekiem w tej grupie była paroksetyna (43,3%), a potem kolejno sertralina (31,9%), olanzapina (12,2%) i kwetiapina (6,1%). Jedynie 41 kobiet przestało w tym okresie karmić piersią, z czego mniejszość z powodu zalecenia psychiatry czy działań niepożądanych leku [49]. W świetle tych najnowszych danych karmienie piersią podczas oddziaływań psychofarmakologicznych staje się postępowaniem standardowym.

Odległe skutki przewlekłej ekspozycji na leki psychotropowe

Wraz z coraz szerszą wiedzą na temat farmakokinetyki leków i coraz częstszą decyzją o kontynuacji karmienia piersią przez kobiety przyjmujące leki psychotropowe pojawiają się wątpliwości dotyczące ich wpływu na dalszy rozwój dziecka i późne objawy niepożądane (np. z kręgu pozapiramidowych) w przebiegu leczenia przeciwpsychotycznego. W piśmiennictwie występują nieliczne doniesienia z tego zakresu. Dostępne dane wskazują, że ekspozycja na leki psychotropowe w czasie laktacji nie ma wpływu na wzrost, masę ciała, stosunek masy do wzrostu, rozwój ruchowy i wiek osiągnięcia poszczególnych kamieni milowych przez dziecko [43]. Jeszcze bardziej ograniczone są dane na temat ich wpływu na występowanie zaburzeń zachowania w przyszłości. Badania na zwierzętach mogą być pomocne, ale ich wyników nie można bezpośrednio przenieść na populację ludzką [50]. Do rzetelnej oceny wpływu leków przeciwdepresyjnych oraz innych leków psychotropowych potrzeba dalszych badań, zawierających również dane o wysokości ich stężeń we krwi dzieci [23].

Wnioski

Lekarz zawsze powinien zaproponować takie leczenie, które będzie skuteczne u pacjentki oraz bezpieczne dla karmionego piersią dziecka. Zarówno zaprzestanie terapii przez matkę, jak i przerwanie karmienia piersią jest niekorzystne dla diady matka–dziecko. Podjęcie decyzji o wyborze preparatu znacznie ułatwi wiedza na temat farmakokinetyki leku i korzystanie z polecanych wyżej lekospisów. W pierwszej kolejności powinno się wybierać leki kategorii L1 i L2 według Hale’a, w najniższej skutecznej dawce, o krótkim okresie półtrwania i niskim wskaźniku względnej dawki dla dziecka ($RID < 10\%$). W trakcie stosowania leku o zwiększonym ryzyku dziecko powinno być stale monitorowane przez prowadzącego pediatrę oraz w razie potrzeby i możliwości należy oznaczyć stężenie leku w osoczu niemowlęcia. Warto pamiętać, że im starsze dziecko i mniejsza liczba oraz częstotliwość karmień, tym przyjmowanie leków będzie bezpieczniejsze. W razie wystąpienia objawów niepożądanych należy natychmiast przerwać karmienie i pilnie skonsultować dziecko ze specjalistą pediatrii.

Aleksandra Kamińska-Sobczak i Oliwia Gawlik-Kotelnicka deklarują równorzędne pierwsze autorstwo niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. WHO, UNICEF. *Global strategy for infant and young child feeding*, 2003. <https://www.who.int/publications/i/item/9241562218> (dostęp: 14.02.2021).
2. Chen A, Rogan WJ. *Breastfeeding and the risk of postneonatal death in the united states*. *Pediatrics* 2004; 113(5): e435–9.
3. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ i wsp. *Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: Findings of a prospective birth cohort study*. *BMJ* 1999; 319(7213): 815–819.
4. Sadauskaite-Kuehne VV, Ludvigsson J, Padaiga Ž, Jašinskiene E, Samuelsson U. *Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood*. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2004; 20(2): 150–157.
5. Armstrong J, Reilly JJ; Child Health Information Team. *Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity*. *Lancet* 2002; 359(9322): 2003–2004.
6. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Du Florey VC. *Protective effect of breast feeding against infection*. *BMJ* 1990; 300(6716): 11–16.
7. Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. *Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease*. *Lancet* 2002; 360(9328): 187–195.
8. Ball TM, Wright AL. *Health care costs of formula-feeding in the first year of life*. *Pediatrics* 1999; 103(4 Pt 2): 870–876.
9. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. *Influence of parity and lactation on hip fracture risk*. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153(12): 1166–1172.

10. Chua S, Arulkumaran S, Lim I, Selamat N, Ratnam SS. *Influence of breastfeeding and nipple stimulation on postpartum uterine activity*. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1994; 101(9): 804–805. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb11950.x.
11. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA. *Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation*. Am. J. Clin. Nutr. 1993; 58(2): 162–166. doi:10.1093/ajcn/58.2.162.
12. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS i wsp. *Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease*. Obstet. Gynecol. 2009; 113(5): 974–982. doi:10.1097/01.AOG.0000346884.67796.ca.
13. Hardy LT, Reichenbacher OL. *A practical guide to the use of psychotropic medications during pregnancy and lactation*. Arch. Psychiatr. Nurs. 2019; 33(3): 254–266. doi:10.1016/j.apnu.2019.04.001.
14. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C i wsp. *Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2016; 26(10): 1562–1578.
15. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE i wsp.; Danish Psychiatric Society; Danish Society of Obstetrics and Gynecology; Danish Paediatric Society; Danish Society of Clinical Pharmacology. *Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2015; (445): 1–28. doi:10.1111/acps.12479.
16. Hale's Medications & Mothers' Milk. <https://www.halesmeds.com/> (dostęp: 14.02.2021).
17. Drugs and Lactation Database (LactMed) – NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (dostęp: 11.02.2021).
18. *e-lactancia. Is this compatible with breastfeeding?* <http://www.e-lactancia.org/> (dostęp: 13.02.2021).
19. Samochowiec J, Rybakowski J, Gałecki P, Szulc A, Rymaszewska J, Cubała JW, Dudek D. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część I: Leczenie depresji [Recommendations of the Polish Psychiatric Association for treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part I: Treatment of depression]*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 245–262. doi:10.12740/PP/103385.
20. Rybakowski J, Cubała WJ, Gałecki P, Rymaszewska J, Samochowiec J, Szulc A, Dudek D. *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych u kobiet w wieku rozrodczym. Część II: Choroba afektywna dwubiegunowa [Recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part II: Bipolar disorder]*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(2): 263–276. doi:10.12740/PP/103555.
21. Mcallister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V i wsp.; British Association for Psychopharmacology. *British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017*. J. Psychopharmacol. 2017; 31(5): 519–552. doi:10.1177/0269881117699361.
22. Romaine E, McAllister-Williams RH. *Guidelines on prescribing psychotropic medication during the perinatal period*. Br. J. Hosp. Med. (Lond.) 2019; 80(1): 27–32. doi:10.12968/hmed.2019.80.1.27.
23. Payne JL. *Psychopharmacology in pregnancy and breastfeeding*. Med. Clin. North Am. 2019; 103(4): P629–650.
24. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T i wsp. *Postpartum psychiatric disorders*. Nat. Rev. Dis. Primes. 2018; 4: 18022.

25. Shah AA, Aftab A. *Are psychotropic drugs safe to use during lactation?* Psychiatr. Ann. 2015; 45(2): 77–82. doi:10.3928/00485713-20150212-05.
26. Kronenfeld N, Berlin M, Shaniv D, Berkovitch M. *Review article use of psychotropic medications in breastfeeding women.* Birth Defects Res. 2017; 109(12): 957–997.
27. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. *Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios.* Arch. Womens Ment. Health 2019; 22(3): 383–390. doi:10.1007/s00737-018-0905-3.
28. Tripathi BM, Majumder P. *Lactating mother and psychotropic drugs.* Mens Sana Monogr. 2010; 8(1): 83–95. doi:10.4103/0973-1229.58821.
29. Fischer Fumeaux CJ, Morisod Harari M, Weisskopf E, Eap CB, Epiney M, Vial Y i wsp. *Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence – An update.* Expert Opin. Drug Saf. 2019; 18(10): 949–963.
30. Matheson I, Pande H, Alertsen AR. *Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk.* Lancet 1985; 326(9464): 1124.
31. Chaudron LH, Schoenecker CJ. *Bupropion and breastfeeding: A case of a possible infant seizure.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65(6): 881–882.
32. Schmidt FM, Lichtblau N, Uribe MM, Kirchherr H, Himmerich H. *Agomelatine in breast milk.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 16: 497–499.
33. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. *A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine.* Hum. Psychopharmacol. 2014; 29(5): 470–782. doi:10.1002/hup.2424.
34. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2006.
35. Galbally M, Bergink V, Vigod SN, Buist A, Boyce P, Chandra P i wsp. *Breastfeeding and lithium: Is breast always best?* Lancet Psychiatry 2018; 5(7): 534–536.
36. Ohman I, Vitols S, Tomson T. *Lamotrigine in pregnancy: Pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation.* Epilepsia 2000; 41(6): 709–713.
37. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE i wsp.; MONEAD Investigator Group. *Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy.* JAMA Neurol. 2020; 77(4): 441–450. doi:10.1001/jamaneurol.2019.4443.
38. Sharma S, Tripathi P. *Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go?* J. Nutr. Biochem. 2019; 63: 101–108.
39. Uguz F, Sharma V. *Mood stabilizers during breastfeeding: A systematic review of the recent literature.* Bipolar Disord. 2016; 18(4): 325–333.
40. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J i wsp. *Lithium in breast milk and nursing infants: Clinical implications.* Am. J. Psychiatry 2007; 164(2): 342–345.
41. Stahl S, Neiderud J, Vinge E. *Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid.* J. Pediatr. 1997; 130(6): 1001–1003.
42. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. *Neuroleptic drugs in breast-milk: A study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants.* Psychol. Med. 1998; 28(1): 81–91. doi:10.1017/S0033291797005965.
43. Kronenfeld N, Baran TZ, Berlin M, Karra N, Dinavitsner N, Cohen R i wsp. *Chronic use of psychotropic medications in breastfeeding women: Is it safe?* PLoS One. 2018; 13(5): e0197196. doi:10.1371/journal.pone.0197196.

44. Uguz F. *Second-generation antipsychotics during the lactation period a comparative systematic review on infant safety*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(3): 244–252.
45. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. *Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice*. J. Affect. Disord. 2018; 228: 229–237.
46. Mendhekar DN. *Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2007; 19(2): 196–197.
47. Manouilenko I, Öhman I, Georgieva J. *Long-acting olanzapine injection during pregnancy and breastfeeding: A case report*. Arch. Womens Ment. Health 2018; 21(5): 587–589. doi:10.1007/s00737-018-0840-3.
48. Ballester-Gracia I, Pérez-Almarcha M, Galvez-Llompant A, Hernandez-Viadel M. *Use of long acting injectable aripiprazole before and through pregnancy in bipolar disorder: A case report*. BMC Pharmacol. Toxicol. 2019; 20(1): 52. doi:10.1186/s40360-019-0330-x.
49. Uguz F, Kirkas A, Aksoy ZK, Yunden S. *Use of psychotropic medication during lactation in postpartum psychiatric patients: Results from an 8-year clinical sample*. Breastfeed. Med. 2020; 15(8): 535–537. doi:10.1089/bfm.2020.0111.
50. Zucker I. *Psychoactive drug exposure during breastfeeding: A critical need for preclinical behavioral testing*. Psychopharmacology (Berl) 2018; 235(5): 1335–1346.

Adres: Oliwia Gawlik-Kotelnicka
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10
e-mail: oliwia.gawlik@umed.lodz.pl

Otrzymano: 25.11.2020

Zrecenzowano: 30.01.2021

Otrzymano po poprawie: 15.02.2021

Przyjęto do druku: 14.03.2021