

# Karmienie piersią podczas terapii immunosupresyjnej u matki

## Breastfeeding during maternal immunosuppressive therapy

Dominika Hołowaty<sup>1</sup> , Bronisława Pietrzak<sup>2</sup> , Paweł Krajewski<sup>1</sup> , Mirosław Wielgość<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Oddział Neonatologii, Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przedrukowano za zgodą z: Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2022; 7 (2): 75–80

### Streszczenie

Karmienie piersią wiąże się z wieloma krótko- i długofalowymi korzyściami zarówno dla dziecka, jak i matki. W związku z obawami dotyczącymi wpływu terapii immunosupresyjnej stosowanej u matki na dziecko karmione naturalnie, przez lata zalecano kobietom hamowanie laktacji. Obecnie coraz więcej matek przyjmujących leki immunosupresyjne decyduje się jednak na karmienie piersią, dlatego wiedza na temat oddziaływania leczenia na dziecko stale się poszerza. Aby maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo niemowlęcia otrzymującego pokarm matki poddanej farmakoterapii, przyjmowany lek powinien charakteryzować się najkorzystniejszym profilem farmakokinetycznym, zapewniającym minimalne przenikanie do pokarmu. Dostępne dane wskazują na możliwość rekomendowania karmienia naturalnego podczas gdy matka w ramach leczenia immunosupresyjnego stosuje prednizon, takrolimus, cyklosporynę A lub azatioprynę. Konieczna jest jednak wnikliwa analiza poszczególnych przypadków. Ostateczną decyzję o rozpoczęciu karmienia piersią powinna podjąć właściwie poinformowana matka.

**Słowa kluczowe:** karmienie piersią, terapia immunosupresyjna, bezpieczeństwo stosowania leków podczas laktacji

### Wstęp

Karmienie piersią wiąże się z wieloma krótko- i długofalowymi korzyściami zarówno dla dziecka, jak i matki. Międzynarodowe towarzystwa naukowe zgodnie rekomendują wyłączne karmienie piersią przez pierwszych 6 miesięcy życia dziecka oraz wprowadzanie pokarmów uzupełniających w osłonie mleka matki. Karmienie naturalne powinno być kontynuowane tak długo, jak będzie to pożądane przez matkę i dziecko [1, 2]. Sytuacje, w których karmienie piersią jest przeciwwskazane, są nieliczne, a jedną z nich od wielu lat była terapia immunosupresyjna matki. Wiadomo, że

liczba kobiet, które przyjmują przewlekłe leki immunosupresyjne, stale się zwiększa, wielokrotnie są to kobiety młode. To oczywiste, że kobiety te mają naturalną potrzebę macierzyństwa, co znajduje odzwierciedlenie w stale zwiększającej się liczbie ciężarnych, z prowadzonym leczeniem immunosupresyjnym. Leczenie tego rodzaju stosowane jest przede wszystkim u osób po przeszczepieniu narządów mięszowych oraz szpiku. Ma ono również zastosowanie w reumatologii (m.in. w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, toczenia rumieniowatego układu), gastroenterologii (nieswoiste choroby zapalne jelit), dermatologii (atopowe zapalenie skóry), czy okulistyce (zapalenie

blony naczyniowej oka, zapalenie rogówki). Wiadomo, że ciąża u takich pacjentek jest obciążona podwyższonym ryzykiem i niejednokrotnie przedwcześnie zakończona. W grupie pacjentek po przeszczepieniu nerki odsetek ciąż zakończonych przed 36 tygodniem jej trwania przekracza 60. Nie ulega wątpliwości, że karmienie mlekiem matki ma szczególnie korzystne znaczenie dla wcześniaka [1]. Jeszcze przed porodem przyszła matka zadaje sprawującym nad nią opiekę specjalistom pytania, czy karmienie piersią w jej przypadku będzie dla dziecka bezpieczne. Charakterystyka immunosupresyjnych produktów leczniczych, w sekcji dotyczącej wpływu na płodność, ciążę i laktację, zawiera zapisy o tym, iż kobiety otrzymujące lek nie powinny karmić piersią, gdyż nie można wykluczyć szkodliwego wpływu preparatu na noworodka. W związku z obawami dotyczącymi oddziaływania terapii immunosupresyjnej na dziecko, przez lata odradzano kobietom karmienie naturalne. Obecnie coraz więcej matek stosujących leki immunosupresyjne decyduje się jednak na karmienie piersią, dlatego wiedza na temat wpływu leczenia na dziecko stale się poszerza. Według raportów *Transplant Pregnancy Registry International*, liczba kobiet poddanych terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządu decydujących się na karmienie piersią stale rośnie. Do 2018 roku zarejestrowano 519 niemowląt karmionych naturalnie przez matki stosujące leki immunosupresyjne po zabiegu transplantacji [3].

## Farmakokinetyka leków w laktacji

W zależności od właściwości farmakokinetycznych, leki mogą charakteryzować się różnym stopniem przenikania do pokarmu kobiecego. Aby maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo dziecka karmionego piersią podczas farmakoterapii matki, powinna ona otrzymywać lek w najmniejszej skutecznej dawce, działający miejscowo, o małej biodostępności oraz osiągający niskie stężenie maksymalne w surowicy. Przyjęcie dawki preparatu powinno nastąpić zaraz po karmieniu, optymalnie przed najdłuższą przerwą dobową. Małe stężenie w pokarmie osiągnie lek będący słabym kwasem, charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania ( $T_{1/2}$ ), dużą masą cząsteczkową, silnym wiązaniem z białkami, małą objętością dystrybucji oraz dobrym rozpuszczaniem w wodzie. Stosunek stężenia osiąganego przez stosowany preparat w pokarmie kobiecym do stężenia w surowicy matki ( $M/P$  ratio, *milk/plasma ratio*) nie powinien przekraczać 1,0. Za bezpieczną względną dawkę dla niemowlęcia ( $RID$ , *relative infant dose*) – wyrażaną w procentach, wyliczaną jako dawka otrzymana przez dziecko (w przeliczeniu na masę ciała), w stosunku do dawki przyjmowanej przez matkę (w przeliczeniu na masę ciała), bądź też w stosunku do dawki stosowanej w pediatrii – uznaje się wartość  $< 10\%$  [4–6].

## Źródła wiedzy o bezpieczeństwie leków w laktacji

Od 1983 roku Amerykańska Akademia Pediatrii publikowała doniesienia na temat bezpieczeństwa stosowania leków w okresie laktacji. W związku z dużą dynamiką ukazywania się nowych doniesień, obecnie Akademia zaleca korzystanie z internetowej bazy leków – LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov>) – będącej częścią National Library of Medicine's Toxicology Data Network (TOXNET). Przy każdej substancji zawartej w lekosписie zamieszczone są obszernie opisy oparte na aktualnych danych naukowych, zawierające informacje m.in. o stężeniu osiąganym przez lek w surowicy i mleku matki, stężeniu w krwi dziecka, szacowanej względnej dawce dla niemowlęcia oraz możliwych działaniach niepożądanych występujących u dziecka. W charakterystyce zawarta jest również propozycja użycia alternatywnego środka z tej samej grupy preparatów [7, 8].

Źródłem informacji na temat bezpieczeństwa stosowanych leków podczas laktacji jest także E-lactancia (<https://e-lactancia.org>), strona internetowa utworzona w ramach projektu hiszpańskiego stowarzyszenia APILAM (*Association for the Promotion of and Scientific and Cultural Research into Breastfeeding*) dostępna w dwóch wersjach językowych (angielskiej i hiszpańskiej). Zawarto w niej podział leków na 4 kategorie bezpieczeństwa w laktacji (leki o bardzo małym ryzyku, leki małego ryzyka, leki wysokiego ryzyka oraz leki bardzo wysokiego ryzyka), przypisując im proste w przekazie kolory (od zielonego – leki bezpieczne, po kolor czerwony – leki przeciwwskazane w laktacji) [9].

Kolejnym źródłem wiedzy o bezpieczeństwie leków w okresie laktacji jest regularnie aktualizowany podręcznik T.W. Hale'a *Hale's Medications & Mothers' Milk 2021*, dostępny również w formie aplikacji mobilnej. Autor książki jest twórcą kategorii ryzyka laktacyjnego leków (LRC, *lactation risk category*) od L1 do L5 (tab. 1) [10].

## Przegląd najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych u kobiet w ciąży

### Prednizon

Prednizon to glikokortykosteroid, lek należący do kategorii L2 według Hale'a. Charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania oraz małym stopniem przenikania do pokarmu. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1–2 godzinach od przyjęcia. Względna dawka dla niemowlęcia szacowana jest na 1,8–5,3%. Podczas obserwacji grupy dzieci karmionych mlekiem matki otrzymującej prednizon, nie odnotowano efektów ubocznych. Dozowa dawka nieprzekraczająca

Tabela 1. Kategorie ryzyka laktacyjnego leków według T.W. Hale'a [10]

Kategoria	Opis kategorii
L1 – najbezpieczniejsze	Do tej grupy należą leki, które stosowano u wielu kobiet karmiących piersią, nie obserwując negatywnego efektu u karmionych dzieci. Leki z tej grupy oceniono w badaniach, nie wykazując ryzyka dla dziecka ani odległych szkodliwych działań. Należą do niej także produkty lecznicze niedostępne drogą doustną dla dziecka
L2 – bezpieczne	Do tej grupy należą leki, które stosowano u ograniczonej liczby matek, nie wykazując działań niepożądanych u karmionych dzieci. Zaliczono do niej także preparaty związane z małym prawdopodobieństwem szkodliwego działania
L3 – prawdopodobnie bezpieczne	Nie ma badań z grupą kontrolną obejmujących kobiety karmiące piersią, jednak u dzieci karmionych naturalnie mogą wystąpić niepożądane działania leku. Dotyczy to także leków, w odniesieniu do których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany. Leki z tej grupy powinno się stosować tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko u karmionego dziecka. Do tej grupy kwalifikowane są wszystkie nowe leki, których nie oceniono w odpowiednich badaniach – niezależnie od tego czy są bezpieczne dla karmionego dziecka
L4 – prawdopodobnie szkodliwe	Udowodniono, że leki z tej grupy mają szkodliwy wpływ na karmione dziecko, albo wytwarzanie mleka, jednak korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne, mimo ryzyka dla dziecka (np. jeżeli zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby, jeżeli nie można zastosować innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny)
L5 – szkodliwe	W badaniach obejmujących matki karmiące piersią potwierdzono istotne ryzyko dla dziecka, opierając się na doświadczeniach u ludzi. Grupę tę stanowią także leki z grupy dużego ryzyka szkodliwości dla dziecka. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowczo przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią

40 mg, nie stanowi przeciwwskazania do karmienia piersią. Długotrwałe narażenie na duże dawki leku (> 40 mg/24 h), może potencjalnie skutkować zaburzeniami wzrastania i rozwoju dziecka [8–11].

### Takrolimus

Takrolimus to lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Posiada długi okres półtrwania i małą biodostępność po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1,6 godzinie, w pokarmie kobiecym zaś po 8 godzinach od przyjęcia. Znajduje się w kategorii L3 według Hale'a. U większości obserwowanych dzieci karmionych piersią stężenie leku było niewykrywalne w surowicy. W pojedynczych przypadkach wykryto bardzo małe stężenie substancji, porównywalne z noworodkami narażonymi na takrolimus w życiu płodowym, po urodzeniu jednak karmionymi mlekiem modyfikowanym – najwyższe stężenie odnotowano w pierwszej dobie życia, następnie stopniowo obniżało się. W obserwacji niemowląt karmionych mlekiem matki otrzymującej takrolimus, nie odnotowano efektów ubocznych. U jednego dziecka wystąpiła przejściowa nadpłytkowość [8–11]. W badaniu Kociszewskiej-Najman i wsp. [12] oceniano stężenie takrolimusu i jego metabolitów w siarze 14 matek po transplantacji narządu, pobranej odpowiednio przed oraz 2, 4, 6 i 8 godzin po doustnym przyjęciu dawki leku. Najwyższe stężenie takrolimusu (3,2 mcg/L) oraz

13-O-desmetylotakrolimusu (0,56 mcg/L) odnotowano po 8 godzinach, zaś 15-O-desmetylotakrolimusu po 6 godzinach od przyjęcia leku. Żaden noworodek nie był karmiony piersią, jednak obliczona średnia dobową dawką potencjalnie przyjmowaną z mlekiem matki wynosiła: 151,4 ng/kg dla takrolimusu, 23,80 ng/kg 13-O-desmetylotakrolimusu oraz 13,25 ng/kg dla 15-O-desmetylotakrolimusu.

### Cyklosporyna A

Cyklosporyna A to lek z grupy inhibitorów kalcyneuryny, klasyfikowana w kategorii L3 wg Hale'a. U większości dzieci karmionych piersią stężenie leku w surowicy było małe lub niewykrywalne. W jednym doniesieniu poinformowano, że u dziecka lek osiągnął w surowicy stężenie terapeutyczne. U większości obserwowanych dzieci karmionych mlekiem matek otrzymujących cyklosporynę A, nie odnotowano efektów ubocznych. Stwierdzono jeden przypadek łagodnej nadpłytkowości oraz nieprawidłowego stosunku albuminy do globuliny w badaniach laboratoryjnych [8–11]. Badanie Kociszewskiej-Najman i wsp. [13] wykonane było z udziałem siedmiu matek po transplantacji narządu przyjmujących cyklosporynę A, które nie karmiły swoich dzieci piersią. Pięciokrotnie oznaczono stężenie leku w siarze – próbki pobrano przed oraz w okresie do 8 godzin od przyjęcia dawki leku. Średnie stężenie cyklosporyny A w siarze wynosiło 22,4 mcg/L, średnią dawkę

**Tabela 2.** Charakterystyka najczęściej stosowanych leków immunosupresyjnych u kobiet w ciąży [8–10]

Lek	Właściwości farmakokinetyczne	Kategoria ryzyka laktacyjnego wg T.W. Hale'a	Kategoria bezpieczeństwa w laktacji wg E-lactancia	Działania niepożądane u dziecka
Prednizon	T <sub>1/2</sub> = 2–3 h T <sub>max</sub> surowica = 1–2 h T <sub>max</sub> mleko = 1 h M/P = 0,25 RID = 1,8–5,3% Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L2	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (169)
Takrolimus	T <sub>1/2</sub> = 34,2 h T <sub>max</sub> surowica = 1,6 h T <sub>max</sub> mleko = 8 h M/P = 0,54 RID = 0,1–0,53% Stężenie w surowicy dziecka – niewykrywalne (15), bardzo małe (5)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (125), przejściowa nadpłytkowość (1)
Cyklosporyna A	T <sub>1/2</sub> = 6–27 h T <sub>max</sub> surowica = 3,5 h T <sub>max</sub> mleko – brak danych M/P = 0,28–0,4 RID = 0,05–3% Stężenie w surowicy dziecka – małe lub niewykrywalne (17), terapeutyczne (1)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (55), łagodna nadpłytkowość i nieprawidłowy stosunek albumina: globulina (1)
Azatiopryna	T <sub>1/2</sub> = 2 h T <sub>max</sub> surowica = 1–2 h T <sub>max</sub> mleko – brak danych M/P – brak danych RID = 0,07–0,3% Stężenie w surowicy dziecka – niewykrywalne (16), niskie stężenie jednego z metabolitów (1)	L3	Bardzo małe ryzyko (kolor zielony)	Brak efektów ubocznych (117), leukopenia (1), graniczna liczba neutrofilii (1), łagodna bezobjawowa neutropenia (1)
Mykofenolan mofetylu	T <sub>1/2</sub> = 17,9 h T <sub>max</sub> surowica = 1 h T <sub>max</sub> mleko – brak danych M/P – brak danych RID = 19–56% Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L5	Małe ryzyko (kolor żółty)	Brak efektów ubocznych (9)
Sirolimus	T <sub>1/2</sub> = 57–63 h T <sub>max</sub> surowica = 1–3 h T <sub>max</sub> mleko – brak danych M/P – brak danych RID – brak danych Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L4	Wysokie ryzyko (kolor pomarańczowy)	Brak efektów ubocznych (1)
Ewerolimus	T <sub>1/2</sub> = 30 h T <sub>max</sub> surowica = 1–2 h T <sub>max</sub> mleko – 4 h M/P – brak danych RID – brak danych Stężenie w surowicy dziecka – brak danych	L5	Wysokie ryzyko (kolor pomarańczowy)	Brak danych

T<sub>1/2</sub> – okres półtrwania leku, T<sub>max</sub> surowica – czas od przyjęcia leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy, T<sub>max</sub> mleko – czas od przyjęcia leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia w mleku, M/P (milk/plasma ratio) – stosunek stężenia osiąganego przez lek w mleku do stężenia w surowicy matki, RID (relative infant dose) – względna dawka dla niemowlęcia; w nawiasach podano liczbę pacjentów z obserwowanym zjawiskiem

potencjalnie przyjmowaną przez dziecko oszacowano na 1,05 mcg/kg/dobę (dawka 1000 razy mniejsza od typowej dawki podtrzymującej), bazując w obliczeniach na objętości mleka modyfikowanego podawanej noworodkom.

### Azatiopryna

Azatiopryna to heterocykliczna pochodna 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym i cytotoksycznym. Klasyfikowana jest w kategorii L3 według Hale'a. Charakteryzuje się krótkim czasem półtrwania, maksymalne stężenie w surowicy osiąga po 1–2 godzinach. U większości dzieci karmionych piersią stężenie leku w surowicy było niewykrywalne. U jednego niemowlęcia wykryto niskie stężenie jednego z metabolitów leku. Odnotowano po jednym przypadku leukopenii, granicznej liczby neutrofilii oraz łagodnej bezobjawowej neutropenii w grupie dzieci narażonych na lek przyjmowany z mlekiem matki, jednak większość nie prezentowała efektów ubocznych [8–11].

### Mykofenolan mofetylu

Kwas mykofenolowy wybiórczo i odwracalnie hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozyny, biorącą udział w syntezie nukleozydów guanozynowych, niezbędnych do budowy DNA. Posiada kategorię L5 według Hale'a. Jest to lek o długim czasie półtrwania, osiągający maksymalne stężenie w surowicy w ciągu godziny od przyjęcia. Względna dawka dla niemowlęcia jest wysoka (RID wynosi 9–56%). W obserwacji 9 dzieci karmionych mlekiem matki otrzymującej mykofenolan mofetylu, nie odnotowano efektów ubocznych. W związku z małą liczbą doniesień o stosowaniu leku przez matki karmiące, preferowana jest zamiana na preparat immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji, zwłaszcza w przypadku żywienia noworodków oraz wcześniaków [8–11].

### Sirolimus

Sirolimus blokuje aktywację limfocytów poprzez hamowanie kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Przypisano mu kategorię L4 w klasyfikacji Hale'a. Jest to lek o bardzo długim czasie półtrwania, osiągający maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 1–3 godzin od przyjęcia. Obserwowano jedynie jedno dziecko karmione piersią podczas terapii matki i nie stwierdzono występowania efektów ubocznych. Zważywszy na brak doniesień o stosowaniu sirolimusu przez matki karmiące, zalecana jest zamiana na lek immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji [8–11].

### Ewerolimus

Ewerolimus będący pochodną rapamycyny, zaburza czynność kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Lek ten ma długi czas półtrwania i posiada kategorię L5 według Hale'a. Niska biodostępność leku po podaniu doustnym, może okazać się protekcyjna dla niemowląt karmionych mlekiem matki. Jednakże, w związku z brakiem doniesień o stosowaniu ewerolimusu przez matki karmiące, preferowana jest zamiana na lek immunosupresyjny o wyższej kategorii bezpieczeństwa w laktacji [8–11]. W pracy Kociszewskiej-Najman i wsp. [14] opisano przypadek ciąży po dwukrotnym przeszczepieniu nerki, przyjmującej m.in. ewerolimus w ramach terapii immunosupresyjnej. Zbadano próbki siary pobrane w drugiej dobie po porodzie. Maksymalne stężenie leku wynosiło 66 ng/L w 4 godzinie od przyjęcia preparatu, stanowiąc 0,38% dawki przyjętej przez matkę, co może świadczyć o niskiej lub nawet braku szkodliwości leku dla dziecka.

### Wnioski

Wiedza na temat karmienia piersią podczas terapii immunosupresyjnej matki wciąż pozostaje ograniczona. Jednakże, wielokrotnie w związku z małą dawką leku przechodzącą do pokarmu kobiecego, udowodnione korzyści wynikające z karmienia naturalnego wydają się przewyższać teoretyczne ryzyko ekspozycji na leki immunosupresyjne przyjmowane przez karmiącą matkę. Dostępne dane wskazują na możliwość rekomendowania karmienia piersią, podczas gdy matka otrzymuje prednizon, takrolimus, cyklosporynę A lub azatioprynę. W przypadku stosowania mykofenolanu mofetylu, sirolimusu lub ewerolimusu, preferowana byłaby zamiana na preparat z korzystniejszej kategorii bezpieczeństwa w laktacji, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków oraz wcześniaków. Jeśli nie jest to możliwe, karmienie naturalne powinno być odradzane. Konieczna jest indywidualna i wnikliwa analiza każdego przypadku, rozważenie stosunku korzyści do ryzyka oraz przekazanie opiekunom informacji o aktualnym stanie wiedzy na temat stosowanego leku. Ostateczną decyzję o rozpoczęciu karmienia piersią powinna podjąć poinformowana matka.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Abstract

Short- and long-term medical advantages of breastfeeding for an infant and its mother are well-documented. For many years inhibition of lactation was recommended to mother after organ transplantation, due to the unknown effects of immunosuppressive therapy on breastfed infant. Currently, there is an increasing number of organ recipients who decide to nurse their infants. Hence, the knowledge about effects of immunosuppressive treatment on the child is constantly expanding. A drug with appropriate pharmacokinetic features should always be chosen to maximize medication safety during lactation. According to current data, breastfeeding should be recommended during immunosuppressive treatment with prednisone, tacrolimus, cyclosporine or azathioprine. Each case should always be carefully analyzed. Eventually, a properly informed mother makes final decision about nursing a newborn.

**Key words:** breastfeeding; immunosuppressive therapy; medication safety in breastfeeding

## Piśmiennictwo

1. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012; 129(3): e827–e841, doi: [10.1542/peds.2011-3552](https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552), indexed in Pubmed: [22371471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371471/).
2. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1): 119–132, doi: [10.1097/MPG.0000000000001454](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454), indexed in Pubmed: [28027215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027215/).
3. Transplant Pregnancy Registry International – Gift of Life Institute. <https://www.transplantpregnancyregistry.org/> (17.02.2022).
4. Hale TW. Farmakoterapia a karmienie piersią: farmakokinetyka, czynniki ryzyka i wpływ na wytwarzanie mleka. *Pediatr Dypl*. 2005; 9: 65–75.
5. Hale TW. Pharmacology and toxicology. In: Walker M. ed. Core curriculum for lactation consultant practice. Jones&Bartlett Publishers, Sudbury, Massachusetts 2002: 356–381.
6. Nehring-Gugulska M. Farmakokinetyka leków w laktacji. In: Nehring-Gugulska M, Żukowska-Rubik M, Pietkiewicz A. ed. Karmienie piersią w teorii i praktyce. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017: 133–136.
7. Sachs HC. Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013; 132(3): e796–e809, doi: [10.1542/peds.2013-1985](https://doi.org/10.1542/peds.2013-1985), indexed in Pubmed: [23979084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23979084/).
8. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> (17.02.2022).
9. APILAM (Association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding). e-lactancia [Internet]. 2002. <https://e-lactancia.org/>(07.04.2022).
10. Hale TW. Hale’s Medications & Mothers’ Milk 2021: A Manual of Lactational Pharmacology 19th Edition. Springer Publishing Company, New York 2020.
11. *Medycyna Praktyczna*. eMPendium. <https://www.mp.pl/empendium/> (17.02.2022).
12. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Pietrzak B, et al. Low Transfer of Tacrolimus and Its Metabolites into Colostrum of Graft Recipient Mothers. *Nutrients*. 2018; 10(3), doi: [10.3390/nu10030267](https://doi.org/10.3390/nu10030267), indexed in Pubmed: [29495430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495430/).
13. Kociszewska-Najman B, Mazanowska N, Borek-Dzięcioł B, et al. Low Content of Cyclosporine A and Its Metabolites in the Colostrum of Post-Transplant Mothers. *Nutrients*. 2020; 12(9), doi: [10.3390/nu12092713](https://doi.org/10.3390/nu12092713), indexed in Pubmed: [32899873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899873/).
14. Kociszewska-Najman B, Szpotańska-Sikorska M, Mazanowska N, et al. Transfer of Everolimus into Colostrum of a Kidney Transplant Mother. *Ann Transplant*. 2017; 22: 755–758, doi: [10.12659/aot.907944](https://doi.org/10.12659/aot.907944), indexed in Pubmed: [29255138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255138/).