

Φάρμακα και Μητρικός Θηλασμός

Αντωνία Χαρίτου

Παιδίατρος-Νεογνολόγος

**Συντονίστρια Διευθύντρια ΜΕΝ Νεογνών
Μαιευτήριο ΡΕΑ**

25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΕΚΠΠΥ
Βαθύ Ιθάκης 29/8-1/9

Σκοποί Παρουσίασης

- Η αξιολόγηση της ασφάλειας της φαρμακευτικής αγωγής της μητέρας σε παιδιά που θηλάζουν
- Παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο μητρικό γάλα
- Ιδιαιτερότητες φαρμακοκινητικής στην πρώιμη παιδική ηλικία
- Συστήματα - κλίμακες κινδύνου
- Βάσεις δεδομένων για την αξιολόγηση του κινδύνου
- Ασφάλεια χορήγησης συγκεκριμένων ομάδων φαρμάκων

Εισαγωγή

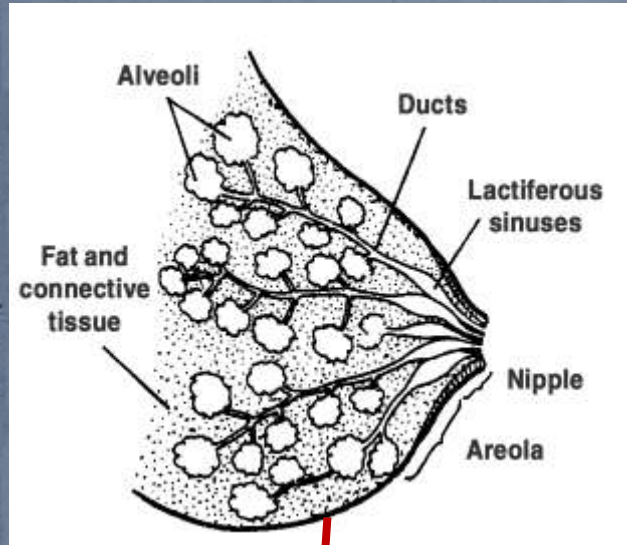
- WHO και AAP επιβεβαιώνουν τη σύσταση για αποκλειστικό μητρικό θηλασμό (ΜΘ) σε όλα τα βρέφη για 6 μήνες.
- Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του US-CDC and Prevention για τον ΜΘ, το ποσοστό ΜΘ ήταν μεγαλύτερο από 74.6% αμέσως μετά τον τοκετό, 47.2% στην ηλικία των 6 μηνών και 25.5% στους 12 μήνες.
- Παρόλο που συντρέχουν πολλοί κοινωνικοί παράγοντες για το υψηλό ποσοστό διακοπής ΜΘ, η λήψη φαρμάκων και ουσιών έχει ειδική βαρύτητα.
- Η μητέρα κατά την διάρκεια του ΜΘ έχει υπολογιστεί ότι λαμβάνει 4 διαφορετικά φάρμακα (δεν λαμβάνονται υπόψη σίδηρος, άλατα, φυλικό οξύ και βιταμίνες).

Φάρμακα της Μητέρας

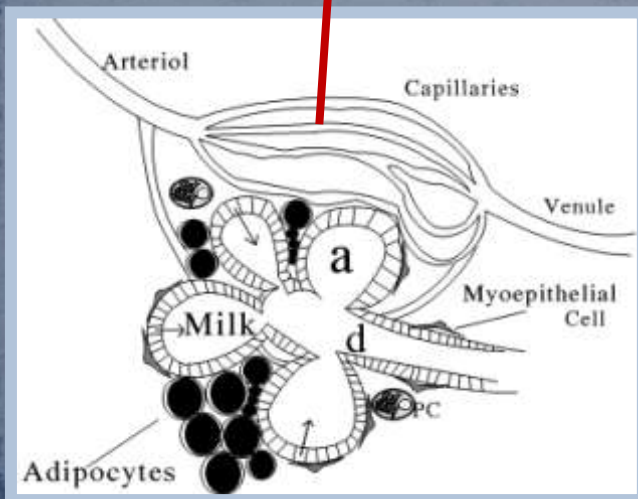


- Τα **περισσότερα** φάρμακα είναι **συμβατά** με τον ΜΘ.
- Η επίπτωση της λήψης φαρμάκων κατά την **κύηση διαφέρει** από αυτήν κατά τον **Μητρικό Θηλασμό**.
- Κατά την κύηση το έμβρυο εκτίθεται, μέσω του πλακούντα, στις περισσότερες ουσίες της μητρικής κυκλοφορίας.
- Κατά τον ΜΘ ο μαζικός αδένας προσλαμβάνει την ουσία και την απεκκρίνει στο μητρικό γάλα (ΜΓ). Το ποσό του φαρμάκου που απορροφάται στο ΜΓ εξαρτάται από πολλούς φαρμακοκινητικούς παράγοντες.
- Απαιτείται συνεκτίμηση ωφέλειας και επικινδυνότητας (ωφελείν, ου βλάπτειν) .

Διαδικασία Παραγωγής Γάλακτος

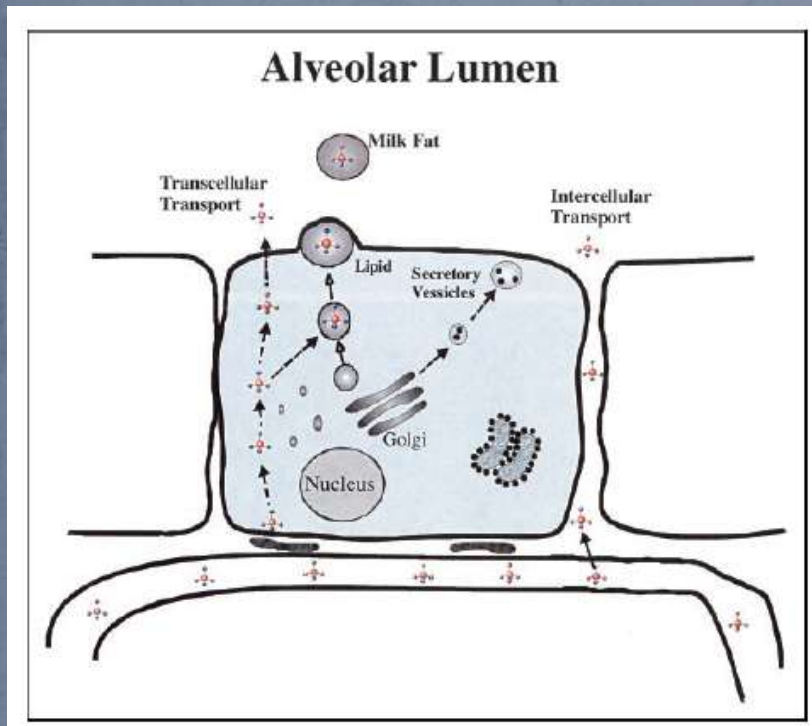


- Ο μαζικός αδένας αποτελείται από τους λοβούς όπου παράγεται το γάλα και τους γαλακτοφόρους πόρους που μεταφέρουν το γάλα στους γαλακτοφόρους κόλπους. Το παρέγχυμα αποτελείται από τις κυψελίδες (alveoli), τα λόβια, τους λοβούς (ducts) και τους γαλακτοφόρους πόρους, οι οποίοι λίγο πριν εκβάλλουν στα ανοίγματα της θηλής διευρύνονται και ονομάζονται γαλακτοφόρες λήκυθοι (lactiferous sinuses).



- Στη εφηβεία, κύηση και γαλουχία ο μαζικός αδένας διογκώνεται.
- Στο διπλανό σχήμα απεικονίζονται: alveolus (a), duct (d) showing blood supply, adipocyte stroma, myoepithelial cells, and plasma cells (PC).

Μεταφορά Φαρμάκων στο ΜΓ



- Η μεταφορά των φαρμάκων στο γάλα γίνεται με **παθητική διάχυση** από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη συγκέντρωση του μη ιονισμένου ελεύθερου φαρμάκου (απλή διάχυση και διάχυση μέσω μεταφορέα)
- **Ενεργητική μεταφορά** εμφανίζεται σε λιγότερα από 10 φάρμακα (ηλεκτρολύτες, ανοσοσφαιρίνες, ιώδιο).

Παράγοντες που επηρεάζουν την είσοδο του Φαρμάκου στο ΜΓ (1)

- Τα φάρμακα που εισέρχονται ευκολότερα στο ΜΓ έχουν ορισμένα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά:
 - Χαμηλό ΜΒ (< 500 Da).
 - Υψηλά επίπεδα στο μητρικό πλάσμα.
 - Κυκλοφορούν μη συνδεδεμένα με πρωτεΐνες.
 - Έχουν υψηλότερο pK_a (pH στο οποίο ένα φάρμακο είναι ιονισμένο και μη-ιονισμένο). Τα ιονισμένα φάρμακα δυσκολότερα φεύγουν από τον μαζικό αδένα. Το ΜΓ έχει χαμηλό pH (7–7.2) που ιονίζει μερικά φάρμακα which που έχουν υψηλό pK_a (>7.2).
 - Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα στο γαστρεντερικό σωλήνα του βρέφους, κατά την *per os* λήψη τους.

Παράγοντες που επηρεάζουν την είσοδο του Φαρμάκου στο ΜΓ (2)

- Άλλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά:
 - Το στάδιο γαλακτοφορίας είναι σημαντικό.
 - Τα περισσότερα φάρμακα εισέρχονται ευκολότερα στο πρωτόγαλα, αλλά ελάχιστο ποσό εισέρχεται στη βρεφική κυκλοφορία λόγω της μικρής ποσότητας του γάλακτος.
 - Το ώριμο γάλα λαμβάνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες, αλλά έχει μικρότερη συγκέντρωση φαρμάκου.
 - Τα φάρμακα που εισέρχονται στον εγκέφαλο πιθανό να εισέρχονται στο ΜΓ, αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι είναι τόσο ψηλά που να δημιουργούν κλινικά συμπτώματα.
 - Η μεταφορά φαρμάκων στο ΜΓ είναι μια από τις καθαρότερες μορφές φαρμακοκινητικής (**compartment pharmacokinetics**) Καλή γνώση της κινητικής και χημείας του φαρμάκου επιτρέπει την πρόγνωση των επιπέδων φαρμάκου στο ΜΓ, αλλά τίποτα δεν είναι καλύτερο από μια καλή κλινική μελέτη στον άνθρωπο.

Εκτίμηση της επικινδυνότητας του Φαρμάκου (παράγοντες βρέφους)

- Χαμηλού Κινδύνου: 6–18 μηνών, η μεταφερόμενη κλινική δόση του φαρμάκου είναι χαμηλή γιατί
 - Λαμβάνουν μικρότερες ποσότητες ΜΓ,
 - Μεταβολίζουν και απεκκρίνουν καλύτερα τα φάρμακα.
- Μετρίου κινδύνου: Τα τελειόμηνα 2w-6mo.
- Υψηλότερου κινδύνου: πρόωρα, νεογέννητα, βρέφη με οξέα ή χρόνια νοσήματα που επηρεάζονται από την λήψη φαρμάκων ή εμποδίζουν την απέκκριση του φαρμάκου (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία).

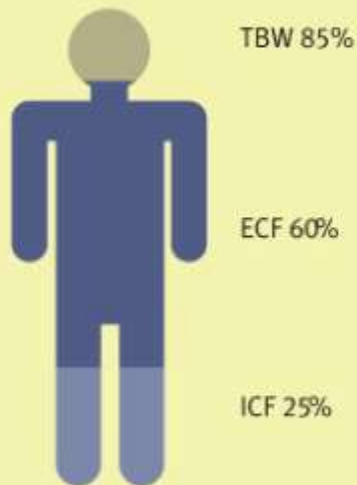
Εκτίμηση της επικινδυνότητας του Φαρμάκου (άλλοι παράγοντες)

- Ποσότητα προσλαμβανομένου γάλακτος.
- Υψηλότερα γαστρικό pH
- Διαφορές στη ΓΕ χλωρίδα
- Χρόνος παραμονής στο ΓΕ
- Τα επίπεδα του ελεύθερου κυκλοφορούντος φαρμάκου.
- Χαμηλότερη ικανότητα μεταβολισμού και απέκκρισης του φαρμάκου
- Ποσοστό ύδατος στο σωματικό βάρος.

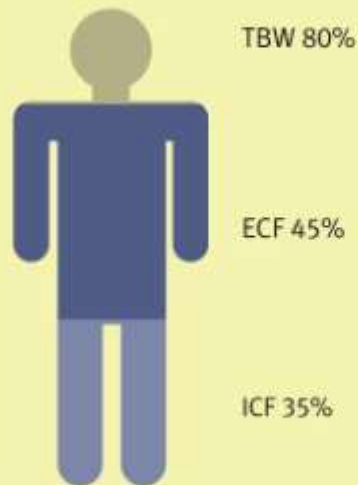
Κατανομή ύδατος σώματος και ηλικία

Age-related body water compartments

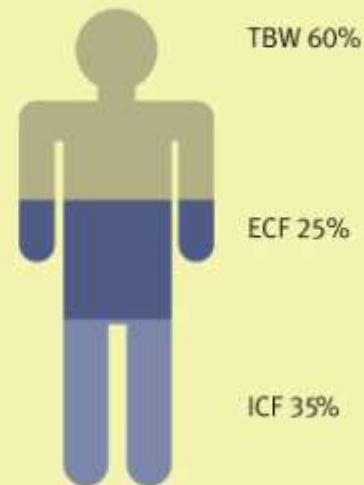
Preterm neonate



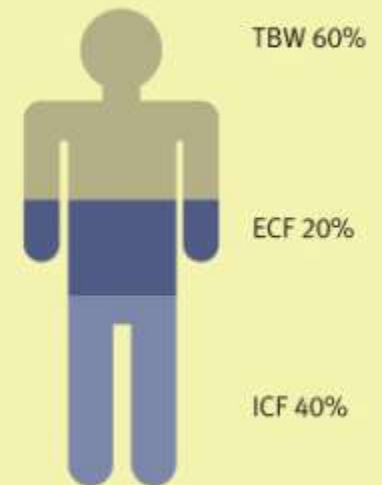
Term neonate



Infant 1 year



Adult man



ECF, extracellular fluid; ICF, intracellular fluid; TBW, total body water

Υπολογισμός Έκθεσης του Βρέφους στο Φάρμακο

- Το πιο χρήσιμο κλινικό εργαλείο είναι ο υπολογισμός την δόσης που πραγματικά ελήφθη από το βρέφος.
- Χρειάζονται δυο παράγοντες
 - Η συγκέντρωση φαρμάκου στο γάλα.
 - Η ποσότητα προσληφθέντος γάλακτος – υπολογίζουμε 150 ml/Kg/day
- Το πιο χρήσιμο και ακριβές μέτρο έκθεσης είναι η Σχετική Δόση Βρέφους (Relative Infant Dose – RID). Μέθοδος συσχετισμού μητρικής δόσης και βρεφικής δόσης στο γάλα.

Υπολογισμός Δόσης Βρέφους

- RID εκφράζεται ως ποσοστό.

Relative Infant Dose

$$RID = \frac{\text{Dose.infant} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \frac{\text{day}}{\text{day}} \right)}{\text{Dose.mother} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \frac{\text{day}}{\text{day}} \right)}$$

Dose.infant = dose in infant/day

Dose.mother = dose in mother/day

- RID προκύπτει από την διαίρεση
 - the infant's total daily ingestion of a medication via nursing (expressed as mg per kg infant body weight)
 - by the mother's daily dose of the medication (expressed as mg per kg maternal body weight).

Επίπεδα RID

- Σε τελειόμηνα παιδιά τιμές RID κάτω από 10% θεωρείται ασφαλής.
- Παρόλα αυτά η τιμή 10% είναι σχετική και κάθε φάρμακο πρέπει να εκτιμάται ξεχωριστά με βάση την τοξικότητά του. (Bennet)
- Ταξινόμηση των φαρμάκων με χρήση RID
 - Hale
 - AAP, Pediatrics 2001;108;776

Κλίμακα Hale (2008)

- L1 ΤΟ ΠΛΕΟΝ ΑΣΦΑΛΕΣ το φάρμακο χορηγήθηκε σε μεγάλο αριθμό μητέρων χωρίς παρενέργειες στα βρέφη, μελέτες με ομάδα έλεγχου δεν απέδειξαν κίνδυνο
- L2 ΑΣΦΑΛΕΣ το φάρμακο χορηγήθηκε σε περιορισμένο αριθμό μητέρων χωρίς παρενέργειες στα βρέφη, τα ενδεχόμενο κινδύνου είναι μικρό
- L3 ΣΧΕΤΙΚΑ ΑΣΦΑΛΕΣ χωρίς μελέτες με ομάδα έλεγχου, πιθανός κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες ή μελέτες με ομάδα έλεγχου έδειξαν μικρές μη απειλητικές παρενέργειες, τα φάρμακα να χορηγούνται αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο
- L4 ΠΙΘΑΝΩΣ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ δεδομένα για κίνδυνο σε βρέφος ή επίδραση σε παράγωγη γάλακτος, αλλά τα οφέλη χορήγησης στις μητέρες υπερτερούν των κινδύνων
- L5 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ ΘΗΛΑΣΜΟΥ αποδεδειγμένοι σημαντικοί κίνδυνοι για το βρέφος βάσει μελετών σε θηλάζουσες μητέρες

Ταξινόμηση σύμφωνα με AAP

- 1-αντένδειξη κατά το θηλασμό κυτταροτοξικά φάρμακα
- 2-φάρμακα κατάχρησης, αντένδειξη σε θηλασμό
- 3-ραδιενεργά σύμπλοκα που επιβάλλουν προσωρινή διακοπή
- 4-φάρμακα με άγνωστη επίδραση, η χρήση τους μπορεί να είναι λόγος ανησυχίας
- 5-φάρμακα με γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες για τα βρέφη, χρήση στις θηλάζουσες με επιφύλαξη- προσοχή
- 6-συνήθως συμβατά με θηλασμό
- 7-τροφή και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν στο θηλασμό

Αναλγητικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
Ιβουπροφαίνη brufen	0,6%	χωρίς παρενέργειες, μικρή έκθεση	L 1	6
παρακεταμόλη		καλά ανεκτή	L 1	6
ινδομεθακίνη	0,4%	χαμηλά επίπεδα στο γάλα, χαμηλά μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σε βρέφη, προσοχή στη χρόνια χορήγηση	L 3	6
ναπροξένη (naprosyn)	3%	$\uparrow t_{1/2}$, αιμορραγία, διάρροια, θεμιτή βραχυπρόθεσμη χορήγηση	L 3, L 4 (χρόνια)	6
κοξίμπες COX -2 αναστολείς ετορικοξίμπη (arcoxia)		μειωμένα επίπεδα, κατάλληλη εναλλακτική	L 3	-
ασπιρίνη	0,04-10%	$\downarrow t_{1/2}$, μεμονωμένη χορήγηση ασφαλής, έως 80 mg/24ωρο, Reye.?	L 3	5
δικλοφαινάκη voltaren	-	$\downarrow t_{1/2}$, μη ανιχνεύσιμο στο γάλα	L 2	-

Οπιοειδή

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
φαιντανύλη fentanyl	<3%	χαμηλή συγκέντρωση στο γάλα, χωρίς παρενέργειες	L 2	6
πεθιδίνη	1%	νευροαναπτυξιακή καθυστέρηση, καταστολή, σύσταση για αποφυγή, μεταβολίτες με μακρά ημίσεια ζωή	L 2, L3 πρώιμα	6
μεθαδόνη	1- - 5,6%	χαμηλά επίπεδα στο γάλα, δεν προλαμβάνει στερητικό	L 3	6
μορφίνη	5,8%	μικρή βιοδιαθεσιμότητα per os, χαμηλά επίπεδα στο γάλα, ασφαλής χορήγηση με χαμηλή δόση μητέρας και σταθερό νεογνό, παρακολούθηση για παρενέργειες	L 3	6
κωδεΐνη lonarid - lonalgal	0,1%	σπάνια καταστολή, άπνοια, κυάνωση, βραδυκαρδία κίνδυνος ταχέως μεταβολισμού μέσω CYP2D6 σε μορφίνη (1-29%)	L 3	6

Μητροσυσπαστικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE
εργομητρίνη εργονοβίνη mitrotan	6 %	$t_{1/2} = 2$ ώρες, αλκαλοειδές εργοταμίνης, σε παρατεταμένη χορήγηση μείωση ή καθυστέρηση παραγωγής γάλακτος	L 3
μεθυλεγομητρίνη μεθυλεργονοβίνη methergin	3%	$t_{1/2} = 1/2$ ώρες, αλκαλοειδές εργοταμίνης, σε παρατεταμένη χορήγηση μείωση ή καθυστέρηση παραγωγής γάλακτος	L 2, L 4 (χρόνια)

Αντιβιοτικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες α,β,γ γενιάς	< 1,5 %	αλλαγή χλωρίδας εντέρου	L1 L2	6
γενταμυκίνη	2,1%	αλλαγή χλωρίδας εντέρου	L2	6
δοξυκυκλίνη (vibramycin)	4 %	χαμηλή δόση και βιοδιαθεσιμότητα, βραχυπρόθεσμα ασφαλές	L3, L 4 χρόνια	
σιπροφλοξασίνη	2- 2,6 %	αλλαγή χλωρίδας εντέρου, ψευδομεμβρανωδης κολίτιδα	L 3	6
οφλοξασίνη tabrin	3,2%	πιθανά ασφαλές, αλλαγή χλωρίδας έντερου	L 3	6
μετρονιδαζόλη	9,9- 29%	αποικισμός με Candida, επίπεδα χαμηλότερα από παιδιατρική θεραπευτική δόση σε υψηλές δόσεις 2 gr διακοπή για 12-24 ώρες μετά δόση	L2	4

Αντιβιοτικά (2)

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	AAP	HALE
βανκομυκίνη	6,6%	μικρή pos βιοδιαθεσιμότητα	-	L 1
κλινδαμυκίνη pos	1,6 %	αλλαγή χλωρίδας εντέρου, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα	6	L 3
φλουконаζόλη fungustatin	12,6 %	ασφαλές	6	L2
τοπικά αντιμυκητιασικά		ασφαλή		
ακυκλογουανοσίνη	1,1% 1,5%	χαμηλή δόση , ασφαλές	6	L2
ισονιαζίδη	13,5 %	νευρίτιδα, τοξικότητα ήπατος	6	L 3
αζιθρομυκίνη	5,8%	αλλαγή χλωρίδας εντέρου	-	L2
κλαριθρομυκίνη		διάρροια, καντιντίαση	-	L 2

Αντιυπερτασικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΣΧΟΛΙΑ	HALE	AAP
προπρανολόλη inderal	< 1%	υπογλυκαιμία	L2	6
ατενολόλη tenormin		βραδυκαρδία, υπόταση, κυάνωση	L 3	5
μετοπρολόλη lopresor		ενεργοί μεταβολίτες	L 3	6
καπτοπρίλη-εναλαπριλή caroten- renitec		αποφυγή τις πρώτες εβδομάδες και σε πρόωρα	L4 νεογνά L 3 >1μηνός	6
υδραλαζίνη	1,3%	βραχυπρόθεσμα ασφαλές	L2	6
νιφεδιπίνη adalat		ασφαλές	L2	6
βεραπαμίλη isoptin	< 1%	ασφαλές	L2	6
υδραλαζίνη		ασφαλές	L2	6
μεθυλντόπα		$t_{1/2} = 1 \frac{1}{2} \text{ h}$	L 2	6

Καρδιαγγειακά- Αντιθρομβωτικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΣΧΟΛΙΑ	HALE	AAP
διγοξίνη		χαμηλές δόσεις , χωρίς παρενέργειες σε θηλάζοντα	L 2	6
φουροσεμίδα		κίνδυνος αναστολής της γαλουχίας σε παρατεταμένη χορήγηση, μειωμένη απέκκριση από το νεογνό	L3	-
ασενοκουμαρόλη sintrom		χαμηλή συγκέντρωση στο γάλα , χωρίς παρενέργειες σε θηλάζοντα, παρακολουθήση για αιμορραγική διάθεση	-	-
χαμηλού MB ηπαρίνη		ελάχιστη ποσότητα στο γάλα , δεν απορροφάται στο έντερο	-	-

Αντιεπιληπτικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
καρβαμαζεπίνη		περίπτωση χολοστατικής ηπατίτιδας	L2	6
φαιнуτοίνη		χωρίς πρόβλημα αν τα επίπεδα της μητέρας είναι εντός ΦΤ	L2	6
βαλπροικό		παρακολούθηση ήπατος και αιμοπεταλίων	L2	6
τοπιραμάτη topamax	3-23%	χωρίς παρενέργειες σε βρέφη	L3	-
πριμιδόνη mysoline		FTT, ευερεθιστότητα, υπνηλία	L3	5
φαινοβαρβιτάλη		FTT, ευερεθιστότητα, υπνηλία	L3	5
λαμοτριγίνη	.7,6-13%	σχετικά αυξημένη μεταφορά στο γάλα , πλειονότητα χωρίς παρενέργειες	L3	-

Αντιισταμινικά

	RID	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
σετιριζίνη zirtek	-	μικρή συγκέντρωση στο γάλα	L2	-
λοραταδίνη clarityne	1,1%	χρήση ελάχιστης δόσης	L2	6

Ψυχοτρόπα

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	RID	HALE	AAP
--	-----------------	-----	------	-----

βενζοδιαζεπίνες

διαζεπάμη stedon	ελάχιστη καταστολή, περιστασιακή χρήση αποδεκτή	2,7-3%	L3, L4 χρόνια	4
λοραζεπάμη tavor	χαμηλή δόση βρέφους, χωρίς παρενέργειες, παρακολούθηση για καταστολή	2,5- 2,8%	L 3	4
μιδαζολάμη dormicum	χαμηλά επίπεδα στο γάλα, βραχυπρόθεσμα ασφαλές	0,6%	L3	4

φαινοθειαζίνες

χλωροπρομαζίνη solidon largactil	συνήθως φυσιολογική συμπεριφορά και νευροανάπτυξη, άπνοια, SIDS	< 1%	L3	4
---	---	------	----	---

Ψυχοτρόπα (2)

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	RID	HALE	AAP
-----------------	-----	------	-----

βουτυροφαινόνες

αλοπεριδόλη
aloperidin

συγχορήγηση με χλωροπρομαζίνη
επίδραση σε νευροανάπτυξη και
συμπεριφορά

0,2 -11 %

L 2

4

διάφορα

ολανζαπίνη
zyprexa

πιθανώς ασφαλές παρακολούθηση
νευροανάπτυξης, ειδικά σε
συνδυασμένη χορήγηση

0,9- 1,6 %

L3

-

ρισπεριδόνη
risperdal

χαμηλά επίπεδα στο γάλα, λίγα
δεδομένα

0,8%

L 3

-

Αντικαταθλιπτικά

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	RID	AAP	HALE
τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά				
αμιτριπτυλίνη saroten	Καταστολή, αντιχολινεργική δράση		4	L2
χλωμιπραμίνη anafranil	Καταστολή, αντιχολινεργική δράση		4	L2
αναστολείς επαναπρόσληψης 5HT				
παροξετίνη seroxat	ασφαλές, ελάχιστη ανίχνευση σε βρέφη	1,4- 2,3%	4	L2
σερταλίνη zoloft	ασφαλές, χαμηλά επίπεδα σε βρέφη, προτιμάται	< 2%	4	L2
σιταροπράμη seropram	συνήθως χωρίς παρενέργειες	3,7%		L3
φλουοξετίνη ladose	σχετικά σπάνια κολικοί, κλάμα, τρόμος , αντένδειξη πρόωρα, νεογνά και σε αυξημένες δόσεις	3,4- 4,4%	4	L2 , L3

Φάρμακα θυρεοειδούς

	κλινική σημασία	RID	HALE	AAP
λεβοθυροξίνη T4	ασφαλής	< 1%	L1 L2	6
λιοθυροξίνη T 3	ασφαλής	2,1%	L2	6
προπυλθειουρακίλη prothuril	ουδετεροπενία, τοξικότητα ήπατος	1,8%	L2	6
μεθιμαζόλη	ασφαλής σε δόσεις συντηρήσης, ουδετεροπενία	7- 16%	L 3	6
καρβιμαζόλη thyrostat	ασφαλής σε δόσεις συντήρησης, ουδετεροπενία	-	L 3	6

Φάρμακα γαστρεντερικού

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	AAP	HALE
ρανιτιδίνη	ασφαλές	-	L 2
ομεπραζόλη Iosec	μικρή συγκέντρωση στο γάλα, ευαίσθητο σε όξινο pH	-	L 2
λανσοπραζόλη laprazol	αύξηση PL, πενιχρά δεδομένα	-	L 3
μετφορμίνη glucophage	μη μεταφορά στο γάλα, χωρίς υπογλυκαιμία σε μη διαβητικούς	-	L 3

Κορτικοειδή

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	HALE	AAP
πρεδνιζόνη 80 mg	10% ενδογενούς παραγωγής	L1, L2 για χρόνια χορήγηση	6
μεθυλπρεδιζολόνη 6-8 mg/ μέρα	χωρίς παρενέργειες	L2	6
ενδοφλέβια έως 12ωρη διακοπή			
τοπικά δέρμα	δυσνητικά συστηματική απορρόφηση , αποφυγή ισχυρών		
εισπνεόμενα ασφαλή, τοπική δράση			

Ραδιενεργά

Table 3. Activities of Radiopharmaceuticals that Require Instructions and Records When Administered to Patients Who Are Breast-Feeding an Infant or Child

Radiopharmaceutical	COLUMN 1 Activity Above Which Instructions Are Required		COLUMN 2 Activity Above Which a Record Is Required		COLUMN 3 Examples of Recommended Duration of Interruption of Breast-Feeding*
	(MBq)	(mCi)	(MBq)	(mCi)	
I-131 NaI	0.01	0.0004	0.07	0.002	Complete cessation (for this infant or child)
I-123 NaI	20	0.5	100	3	
I-123 OIH	100	4	700	20	
I-123 mIBG	70	2	400	10	24 hr for 370 MBq (10 mCi) 12 hr for 150 MBq (4 mCi)
I-125 OIH	3	0.08	10	0.4	
I-131 OIH	10	0.30	60	1.5	
Tc-99m DTPA	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m MAA	50	1.3	200	6.5	12.6 hr for 150 MBq (4 mCi)
Tc-99m Pertechnetate	100	3	600	15	24 hr for 1,100 MBq (30 mCi) 12 hr for 440 MBq (12 mCi)
Tc-99m DISIDA	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m Glucoheptonate	1,000	30	6,000	170	
Tc-99m HAM	400	10	2,000	50	
Tc-99m MIBI	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m MDP	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m PYP	900	25	4,000	120	
Tc-99m Red Blood Cell In Vivo Labeling	400	10	2,000	50	6 hr for 740 MBq (20 mCi)
Tc-99m Red Blood Cell In Vitro Labeling	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m Sulphur Colloid	300	7	1,000	35	6 hr for 440 MBq (12 mCi)
Tc-99m DTPA Aerosol	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m MAG3	1,000	30	6,000	150	
Tc-99m White Blood Cells	100	4	600	15	24 hr for 1,100 MBq (5 mCi) 12 hr for 440 MBq (2 mCi)
Ga-67 Citrate	1	0.04	7	0.2	1 month for 150 MBq (4 mCi) 2 weeks for 50 MBq (1.3 mCi) 1 week for 7 MBq (0.2 mCi)
Cr-51 EDTA	60	1.6	300	8	
In-111 White Blood Cells	10	0.2	40	1	1 week for 20 MBq (0.5 mCi)
Tl-201 Chloride	40	1	200	5	2 weeks for 110 MBq (3 mCi)

- Η έκθεση σε ραδιενεργά φάρμακα πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή
- Τα περισσότερα αλλά όχι όλα μπορεί να χρησιμοποιηθούν με την αντίστοιχη περίοδο αναστολής του ΜΘ ανάλογα με τη δόση και το φάρμακο

131 ιώδιο

- *πλήρης διακοπή του ΜΘ, κίνδυνος πλήρους καταστολής του θυρεοειδούς και καρκίνου*
- *ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα σε μαστό*
- *συστήνεται διακοπή του ΜΘ εβδομάδες πριν την έκθεση*

Σκιαγραφικά

	ημίσεια ζωή	κάθαρση	σχόλιο	κίνδυνος	σύσταση
γαδολίνιο (MRI)	1 ώρα	24 ώρες	<1% από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα 0,04 % απέκκριση στο γάλα	θεωρητικός κίνδυνος απευθείας τοξικότητα και αλλεργική αντίδραση	αν υπάρχει ανησυχία της μητέρας μπορεί να απέχει από το θηλασμό για 24 ώρες αντλώντας και πετώντας το γάλα.
σύμπλοκα Ιωδίου (CT)	1 ώρα	24 ώρες	1% από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα 1% απέκκριση στο γάλα		

Εμβόλια

- Σύμφωνα με AAP και CDC τα εμβόλια είναι συμβατά με το μητρικό θηλασμό
- Εξαίρεση εμβόλιο κίτρινου πυρετού

Φάρμακα με Απόλυτη Αντένδειξη για θηλασμό!!!

αμιοδαρόνη	μακρά ημίσεια ζωή, άθροιση, καταστολή θυρεοειδούς, καρδιαγγειακή τοξικότητα, (αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου)
αντινεοπλασματικά ανοσοκατασταλτικά	αντικαρκινικά με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής επιτρέπουν το θηλασμό με μικρή διακοπή
δοξεπίνη sinequan	τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, άπνοια , καταστολή, υποτονία, εμετός, ίκτερος
εργοταμίνη βρωμοκρυπτίνη	πιθανός εργοτισμός (εμετός, διάρροια), πιθανή καταστολή και διακοπή γαλουχίας
ιωδιούχα	αυξημένη συγκέντρωση ιωδίου, καταστολή θυρεοειδούς
λίθιο	αυξημένη συγκέντρωση στο γάλα, βρεφική συγκέντρωση 33% - 40% επίπεδων μητέρας; στενή παρακολούθηση μητέρας και παιδιού .
ραδιοϊσότοπα	βραχεία διακοπή, συστάσεις Nuclear Regulatory Commission
τετρακυκλίνες	βραχυπρόθεσμη χρήση (<3 εβδ), μικρή ποσότητα στο γάλα, αναστολή απορρόφησης λόγω Ca γάλακτος, χαμηλά επίπεδα στο γάλα
ισοτρετινοίνη	λιποδιαλυτό, ενοχοποιείται για μεταλλάξεις και καρκινογένεση σε πειραματικά μοντέλα τοπικά σκευάσματα με φτωχή απορρόφηση θεωρούνται συμβατά με θηλασμό

Φάρμακα Κατάχρησης (Recreational)

	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΣΧΟΛΙΑ	συνιστώμενη διακοπή θηλασμού
ψευδαισθησιογόνα τύπου LSD και φαινκυκλιδίνη	τα πλέον επικίνδυνα, L 5	LSD 48 ώρες PCP 1-2 εβδ
αμφεταμίνες	επίπεδα μέτρια, T _{max} 2 ώρες, t _{1/2} = 8 ώρες	24 -36 ώρες
κοκαΐνη	αυξημένα επίπεδα στο γάλα αδυναμία μεταβολισμού	24 ώρες
ηρωίνη	μεταβολισμός σε μορφίνη , υπερβολική δόση δυνητικά επικίνδυνη	24 ώρες
μαριχουάνα	ταχεία είσοδος και αποθήκευση σε λιπώδη ιστό , χαμηλά επίπεδα στο γάλα, αμφίβολη επίπτωση σε όψιμη έκβαση (κινητική ανάπτυξη) L5, AAP 2	24 ώρες

Φάρμακα Κατάχρησης (Recreational)

	ΣΧΟΛΙΑ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ	διακοπή θηλασμού
μεθαδόνη	AAP 6, L 3 , RID = 2,8% peak 2-6 ώρες χωρίς ευρήματα σε παιδιά μητέρων με δόση < 20 mg	2-6 ώρες άντληση του γάλακτος
καφεΐνη	AAP έως 200-300 mg/d	peak 1-2 ώρες
αιθανόλη αλκοόλ	ελεύθερη κυκλοφορία από το πλάσμα στο γάλα και αντίστροφα, εντός 2 ωρών πλήρης κάθαρση σύσταση μέχρι ένα ποτό ημερησίως	2 ώρες / ποτό ή μέχρι τη νηφαλιότητα
νικοτίνη (τσιγάρο, προϊόντα υποκατάστασης)	μειωμένη παραγωγή γάλακτος (μείωση PL), μειωμένο λίπος στο ΜΓ ανάπτυξη πνεύμονα, SIDS	τουλάχιστον 2 -3 ώρες

Φάρμακα που ελαττώνουν την παραγωγή γάλακτος

- αλκαλοειδή ερυσιβώδους ολύρας
- εργοταμίνη (cafergot)
- βρωμοκρυπτίνη (parlodel) στο παρελθόν: ενδοκράνιος αιμοραγία, ψύχωση, ισχαιμία μυοκαρδίου
- καβεργολίνη (αγωνιστής δοπαμίνης) dostinex πλέον ασφαλές
- αντισυλληπτικά: προγεστερόνη, οιστρογόνα
- ψευδοεφεδρίνη (ρινικό αποσυμφορητικό)
- κατανάλωση αλκοόλ και κάπνισμα

Φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή του γάλακτος

- Αναστολείς υποδοχέων δοπαμίνης μπορεί να συμβάλουν στην παράγωγή γάλακτος σε περιπτώσεις με χαμηλή προλακτίνη
 - μετοκλοπραμίδη (10mg / 8ωρο)
 - δομπεριδόνη (10 mg / 8ωρο) χωρίς είσοδο από το αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μειωμένη λιποδιαλυτότητα και αυξημένη σύνδεση με πρωτεΐνες (44% αύξηση σε 7 μέρες)
 - σταδιακή διακοπή
- Νευροληπτικά φαινοθειαζίνες
- Τριγωνέλλα (μη τυχαιοποιημένη μελέτη αύξηση 254 ml/ 24 ωρο)

Βότανα

	ανίχνευση στο γάλα	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΣΧΟΛΙΟ	HALE	AAP
αλόη βέρα	άγνωστο	επούλωση πληγών, pros χορήγηση δεν προτείνεται στην γαλουχία	L 3	-
χαμομήλι	άγνωστο	αντισηπτικό – υπνωτικό μελέτες σε πειραματόζωα αμφισβητούν την ασφάλεια	L 3	-
γαιδουράγκαθο milk thistle	άγνωστο	αντιοξειδωτικό μικρή βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα , πιθανώς ασφαλές κίνδυνος αλλεργίας	L 3	-
βαλεριάνα	άγνωστο	ενδείξεις: ανησυχία, αϋπνία δε συστήνεται στη γαλουχία	L3	-

Βότανα

	ανίχνευση στο γάλα	ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ - ΣΧΟΛΙΟ	HALE	AAP
φασκόμηλο	άγνωστο	αντιφλεγμονώδες κίνδυνος αλλεργικής αντίδρασης, μελέτες σε πειραματόζωα αμφισβητούν την ασφάλεια	L 4	-
εχινάκια echinacea	άγνωστο	αντένδειξη για συνεχή χορήγηση, αποτελεσματικό σε βραχεία χορήγηση , πιθανώς ασφαλές στη γαλουχία	L3	-
τριγωνέλλα	πιθανώς	υπογλυκαιμία, αντιπηκτικό , διασταυρούμενη αλλεργία στην οικογένεια των χρυσανθέμων	L3	-
gingko	άγνωστο	ανιτοξειδωτικό	L3	-
ginseng	άγνωστο	δυναμωτικό, αύξηση πνευματικής ικανότητας	L3	-

Ειδικές καταστάσεις

- **G6PD στο νεογνό:** Κουκιά, nitrofurantoin, primaquine, and phenazopyridine θα πρέπει να αποφεύγει η μητέρα για ελαχιστοποίηση κινδύνου αιμόλυσης στο νεογνό.
- **HIV μητέρας:**
 - Αναπτυγμένες χώρες: Δεν συστήνεται να θηλάσουν
 - Αναπτυσσόμενες χώρες: Συνεκτιμάται με τον κίνδυνο από υποσιτισμό και λοιμώξεις

Συστάσεις για μείωση του κινδύνου

- Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασφαλή κατά τον θηλασμό
- Φάρμακα ασφαλή για τα νεογνά είναι ασφαλή και για τον θηλασμό
- Αναζήτηση πληροφοριών σε βάσεις δεδομένων
- Αποφυγή ή και προσωρινή διακοπή θηλασμού ή άντλησης του γάλακτος όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μέγιστη
- Επιλογή κατάλληλου φαρμάκου
 - Βραχεία ημίσεια ζωή
 - Χαμηλά επίπεδα στο γάλα
 - Μικρή βιοδιαθεσιμότητα σε *ros* χορήγηση
 - Με αυξημένη σύνδεση με πρωτεΐνες
 - Μικρή διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, μικρή λιποδιαλυτότητα
 - Με αυξημένο MB
 - Έλεγχος για αλληλεπίδραση με αγωγή βρέφους
- Αξιολόγηση κατά περίπτωση $RID < 10\%$
- Στενή παρακολούθηση για ενδεχόμενες παρενέργειες

Αναφορές

- AAP Committee on Drugs - Pediatrics 2001
- Hale TW. *Medications and Mother's Milk*. 12th ed. Amarillo TX: Pharmasoft Publishing; 2010
- Lawrence and Lawrence: Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession
- Briggs, Freeman, and Yaffe: Drugs in Pregnancy and Lactation
- Lactation Study Center Drug Data Bank, University of Rochester, NY
- Hilary Rowe, Teresa Baker, Thomas W. Hale: Maternal Medication, Drug use and Breastfeeding, *Pediatr. Clin. N Am* 60 (2013)
- Breastfeeding and human lactation 4th edition Riordan, Wambach
- Core curriculum for Lactation Consultant Practice 3rd ed ILCA
- BREASTFEEDING AND MATERNAL MEDICATION Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs

Βάσεις Δεδομένων

- www.infantrisk.com
- <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>
- <http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg.htm>
- <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm>
- The most accurate sources of information to aid clinicians about medications in breastfeeding mothers are the National Library of Medicine's LactMed, a searchable database of drugs and other chemicals to which breastfeeding mothers may be exposed
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
- and Dr. Thomas Hale's "Medications and Mother's Milk" and his website forums at <http://neonatal.ttuhsc.edu/lact/>
- UpToDate drug database

Σας ευχαριστώ
