Β5.Δ. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΑΤΣΩΤΑ

Αναπλ. Καθ. Αναισθησιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Κλινική Αναισθησιολογίας, ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν»

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση του θηλασμού και στις προηγμένες βιομηχανικές χώρες λόγω των αναμφίβολων οφελών που έχει για τη μητέρα, το βρέφος και την κοινωνία.[1] Παράλληλα όμως έχει παρατηρηθεί και μια σημαντική αύξηση στην επιτέλεση καισαρικών τομών[2] με αποτέλεσμα να εγείρεται το θέμα της ασφάλειας στη χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων στη μητέρα σε σχέση με τους υπάρχοντες δυνητικούς κινδύνους για το θηλάζον νεογνό. Το ίδιο ζήτημα αφορά και την περιεγχειρητική χορήγηση αναλγητικών στις μητέρες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες ή επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις κατά τη διάρκεια του θηλασμού και την πιθανή αρνητική επίδραση στο θηλάζον βρέφος[3] ή και στην ίδια την ικανότητα για θηλασμό.[4] Γενικά, για την σωστή παροχή αναλγητικής φροντίδας στη θηλάζουσα μητέρα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως το είδος του φαρμάκου, η χορηγούμενη δόση στη μητέρα και η οδός χορήγησης, η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική απάντηση της μητέρας, η δόση του φαρμάκου που λαμβάνεται μέσω του μητρικού γάλακτος, η ποσότητα και η σύνθεση του μητρικού γάλακτος που προσλαμβάνει το βρέφος, καθώς και η φαρμακοκινητική και η επίδραση του φαρμάκου στο βρέφος. Σχεδόν όλα τα φάρμακα περνούν στο μητρικό γάλα μέσω παθητικής διάχυσης. Εντούτοις, η έκθεση του νεογνού στο φάρμακο καθορίζεται από πολλούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου (βιοδιαθεσιμότητα, χρόνος ημίσειας ζωής, λιποδιαλυτότητα, μοριακό βάρος, μέγεθος, ιονισμός, σύνδεση με πρωτεΐνες), του όγκου του μητρικού γάλατος που θήλασε το νεογνό και της σύστασής του.[5] Γενικότερα, το ιδανικό αναλγητικό για τη θηλάζουσα μητέρα πρέπει να έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα, μεγάλο μοριακό βάρος, μικρή λιποδιαλυτότητα, υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση στη μητέρα, μεγάλο βαθμό ιονισμού και να στερείται ενεργών μεταβολιτών. Η επίδραση όμως του διαθέσιμου ποσοστού φαρμάκου στο θηλάζον νεογνό ή βρέφος θα εξαρτηθεί και από άλλους παράγοντες, όπως η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, η σύσταση του σώματος και η ηλικία και η ανάπτυξη του βρέφους, δεδομένου ότι ο μεταβολισμός του φαρμάκου και η κάθαρση είναι ελαττωμένες στα νεογνά και ωριμάζουν με την πάροδο του χρόνου.

Το μητρικό γάλα παρουσιάζει μεταβολές όσον αφορά στη σύσταση και την παραγόμενη ποσότητα κατά την μετά τον τοκετό περίοδο. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να επηρεάσουν τη δυνατότητα τοξικότητας. Όσον αφορά στη σύσταση, το ανθρώπινο γάλα περιέχει περίπου 1% πρωτεΐνες και 4% λιπίδια, όμως η σύσταση παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές μεταξύ των θηλασμών ακόμη και κατά τη διάρκεια του *θηλασμού, δεδομένου ότι το γάλα στο τέλος του θηλασμού περιέχει περισσότερα λιπίδια σε σχέση με το αρχικό, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη συγκέντρωση των λιποδιαλυτών φαρμάκων*.[6] Με την έναρξη της γαλακτογένεσης, ο

όγκος του παραγόμενου ανθρώπινου γάλακτος προοδευτικά αυξάνεται. Την τέταρτη ημέρα μετά τον τοκετό φθάνει περίπου τα 600 ml/ημέρα, ενώ στους ακόλουθους 6 μήνες ανέρχεται στα 800-900 ml/ημέρα. Το ώριμο βρέφος θηλάζει περίπου 5 έως 7 φορές την ημέρα και κατά μέσο όρο καταναλώνει 150 ml/kg/ημέρα.[7] Υπάρχουν πολλές μέθοδοι για να υπολογίσουμε την πιθανότητα τοξικότητας για το βρέφος ενός ξενοβιοτικού στο μητρικό γάλα, όπως ο λόγος Γάλα/Πλάσμα, (Milk to plasma ratio, M/P ratio), η Σχετική Βρεφική Δόση (Relative infant dose, RID) και ο Δείκτης Έκθεσης (Exposure index).

Ο M/P λόγος ορίζεται ως η συγκέντρωση ενός ξενοβιοτικού στο ανθρώπινο γάλα διαιρούμενη με τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Ο λόγος καθορίζει εάν το ξενοβιοτικό μεταφέρεται ανεπαρκώς στο ανθρώπινο γάλα (M/P <1) ή συσσωρεύεται στο ανθρώπινο γάλα (M/P> 1). Η αξιοπιστία του είναι σχετική, δεδομένου ότι επηρεάζεται από τη μητρική φαρμακοκινητική και τα χαρακτηριστικά του ανθρώπινου γάλακτος.

Η Σχετική Βρεφική Δόση (RID) είναι το μέγιστο ποσοστό της μητρικής δόσης (ανά κιλό βάρους της μητέρας) που λαμβάνει μέσω του μητρικού γάλακτος το βρέφος (ανά κιλό βάρους του) στην διάρκεια μια ημέρας. Ξενοβιοτικά με RID> 10% πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ενώ όσα έχουν RID> 25% δεν θεωρούνται αποδεκτά για χρήση από τη μητέρα.[8]

Ο exposure index (EI) συνυπολογίζει τη σχέση M/P, την πρόσληψη του γάλακτος και τη βρεφική κάθαρση του φαρμάκου.

$$EI(\%) = M/P \text{ ratio} \times 100 \times \frac{\text{πρόσληψη γάλακτος (mL/kg/min)}}{\text{βρεφική κάθαρση φαρμάκου (ml/kg/min)}}$$

Αν και χρήσιμος στην εκτίμηση του κινδύνου των ξενοβιοτικών στο ανθρώπειο γάλα, εντούτοις η χρήση του EI είναι περιορισμένη λόγω των ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με τη βρεφική κάθαρση πολλών φαρμάκων.[9]

Σχετικά με τα περιεγχειρητικά χορηγούμενα αναλγητικά στις θηλάζουσες μητέρες, η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη εκκρίνονται σε μικρό βαθμό στο γάλα και είναι συμβατές με το θηλασμό.[10] Επίσης, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως η δικλοφενάκη (χορηγούμενη από το ορθό), η ναπροξένη και από τους εκλεκτικούς αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) η σελεκοξίμπη και η παρεκοξίμπη θεωρούνται ότι έχουν μικρή μεταφορά στο μητρικό γάλα.[11,12]

Τα οπιοειδή έχουν ένα σχετικά μικρό μοριακό βάρος, είναι ασθενείς βάσεις και εύκολα διαχέονται κατά μήκος της κυψελιδικής μεμβράνης, αν και λόγω της διαφορετικής συνδεσιμότητας με τις πρωτεΐνες και του διαφορετικού όγκου κατανομής παρατηρείται μεταβλητότητα μεταξύ των διαφόρων οπιοειδών.[13] Η μορφίνη είναι το οπιοειδές που διέρχεται στο μητρικό γάλα σε μεγαλύτερους όγκους, φθάνοντας σε σχετικές δόσεις που μπορεί να είναι επιβλαβείς για το νεογέννητο, ακολουθεί η οξυκωδόνη, ενώ η φαιντανύλη παρουσιάζει τα χαμηλότερα ποσοστά διέλευσης. Τα δεδομένα όσον αφορά τις συγκεντρώσεις της μορφίνης στο μητρικό γάλα είναι περιορισμένα. Η ενδοφλέβια ή η από του στόματος χορήγηση της μορφίνης στη μητέρα στην άμεση μετά τον τοκετό περίοδο φαίνεται ότι προκαλεί υψηλότερα επίπεδα στο μητρικό γάλα συγκριτικά με την επισκληρίδια χορήγησή της. Έχει βρεθεί ότι τα θηλάζοντα βρέφη μπορούν να προσλάβουν περίπου το 0,8-12% της χορηγούμενης από του στόματος δόσης μορφίνης στη μητέρα.[14] Επίσης,

αναφέρονται συγκεντρώσεις έως και 1,084 ng/ml του ενεργού μεταβολίτη της μορφίνης (6-γλυκουρονίδιο μορφίνης) στο μητρικό γάλα μητέρων που έλαβαν μορφίνη με τη χρήση της κατ' επίκληση της ασθενούς αναλγησίας (Patient-Controlled Analgesia, PCA).[15] Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι η επισκληρίδια μορφίνη που δίδεται στις μητέρες για τη διασφάλιση της μετεγχειρητικής αναλγησίας μετά από καισαρική τομή συνδέεται με ασήμαντες συγκεντρώσεις της στο πρωτόγαλα και το γάλα.[16] Όσον αφορά στη φαιντανύλη, αναφέρεται ότι δεν ανιχνεύθηκαν επίπεδά της στο μητρικό γάλα μετά από επισκληρίδια χορήγησή της σε δόση 100γ για την επιτέλεση καισαρικής τομής.[17] Σχετικά με την πεθιδίνη, αν και η μεταφορά της στο μητρικό γάλα είναι χαμηλή (1,7-3,5% της μητρικής δόσης προσαρμοσμένης ανά Kg/βάρους σώματος), η χρήση της δεν συνιστάται στις θηλάζουσες μητέρες, δεδομένου ότι υπάρχουν αναφορές για αναπνευστική καταστολή, κυάνωση, βραδυκαρδία και άπνοια των θηλαζόντων νεογνών μετά από χορήγησή της, που οφείλονται στους παρατεταμένους χρόνους ημιζωής τόσο της πεθιδίνης, όσο και του ενεργού μεταβολίτη της (νορπεθιδίνη).[18]

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί επίσης επηρεάζουν τον μεταβολισμό της μητέρας και κατά συνέπεια την έκθεση και τον κίνδυνο για το νεογνό που θηλάζει. Η κωδεΐνη είναι ένα προ-φάρμακο που μεταβολίζεται σε μορφίνη από το σύστημα CYP2D6. Σε ποσοστό 20-40% των ανθρώπων (ανάλογα με την εθνικότητα) έχει παρατηρηθεί πολύ αυξημένος μεταβολισμός της κωδεΐνης λόγω πολυμορφισμού του γονιδίου CYP2D6.[19] Επιπλέον, η κωδεΐνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επειδή δεσμεύει ασθενώς τις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι ιδιαίτερα λιπόφιλη. Μερικές μητέρες μπορεί να είναι «ultrafast metabolizers», προκαλώντας πολύ αυξημένα επίπεδα μορφίνης στο γάλα και στο θηλάζον νεογνό ή βρέφος.[20] Ως εκ τούτου, η χρήση της κωδεΐνης στις θηλάζουσες μητέρες δεν συνιστάται, επειδή η μεταβλητότητα στον μεταβολισμό και τη φαρμακογενετική μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό.[21,22] Η τραμαδόλη είναι επίσης σε μεγάλο βαθμό προ-φάρμακο και μεταβολίζεται από το CYP2D6 σε O-δεσμεθυλτραμαδόλη (M1). Η τραμαδόλη συνδέεται ασθενώς με τους μ-υποδοχείς, αλλά ο ενεργός μεταβολίτης της O-desmethyltramadol (M1) εμφανίζει ισχυρότερη σύνδεση. Υπάρχουν γενετικά ταχέως μεταβολίζοντες του CYP2D6 που μπορεί να παράγουν αυξημένες συγκεντρώσεις του M1 και να έχουν ενισχυμένα αναλγητικά αποτελέσματα.[23] Σύμφωνα με το «Drugs in Pregnancy and Lactation», τόσο η τραμαδόλη όσο και ο μεταβολίτης της εκκρίνονται στο ανθρώπειο γάλα.[24] Το FDA σε πρόσφατη ανακοίνωσή του (Απρίλης, 2017) προειδοποιεί ότι *«ο θηλασμός δεν συνιστάται σε λήψη κωδεΐνης ή τραμαδόλης λόγω του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε βρέφη που θηλάζουν. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν υπερβολική υπνηλία, δυσκολία στο θηλασμό, ή σοβαρά προβλήματα αναπνοής που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε θάνατο».*[25]

Όσον αφορά στη χρήση των περιοχικών τεχνικών αναλγησίας, έχει βρεθεί ότι τα νευραξονικά χορηγούμενα τοπικά αναισθητικά (ΤΑ), λόγω των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων, δύσκολα περνούν στους γαλακτοφόρους πόρους.[26] Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της λιδοκαΐνης και της βουπιβακαΐνης είναι πολύ χαμηλά στο μητρικό γάλα μετά από επισκληρίδια χορήγηση για την επιτέλεση καισαρικής τομής.[27] Επίσης, εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα στο γάλα βρέθηκαν και μετά από επισκληρίδια

χορήγηση της ροπιβακαΐνης με PCEA για επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας μετά από καισαρική τομή.[28]

Συμπερασματικά, σχετικά με την περιεγχειρητική αναλγησία στις θηλάζουσες μητέρες:

- πρέπει να διασφαλίζεται επαρκώς η μετεγχειρητική τους αναλγησία με τη χρήση πολυπαραγοντικής αναλγησίας με το συνδυασμό παρακεταμόλης, ΜΣΑΦ και περιοχικών τεχνικών αναλγησίας. Στόχος είναι να διασφαλισθεί το καλλίτερο αποτέλεσμα με τη μικρότερη δόση των χορηγουμένων φαρμάκων και την ελαχιστοποίηση της χρήσης οπιοειδών.[29]
- τα μη οπιοειδή αναλγητικά πρέπει να αποτελούν την πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση του πόνου μετά από τον τοκετό, καθώς δεν επηρεάζουν την εγρήγορση της μητέρας και του νεογέννητου.[11]
- η παρακεταμόλη και η ιβουπροφαίνη θεωρούνται τα ασφαλέστερα αναλγητικά. Γενικά, τα ΜΣΑΦ θεωρούνται σχετικά ασφαλή συμπεριλαμβανομένων της δικλοφενάκης, της ναπροξένης, της σελεκοξίμπης, της παρεκοξίμπης και του μεφαιναμικού οξέος (εφόσον βέβαια δεν αντενδείκνυνται η χρήση τους). Η ασπιρίνη και η ινδομεθακίνη θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου Reye στο θηλάζον βρέφος ή της εκδήλωσης σπασμών, αντίστοιχα.
- οι περιοχικές τεχνικές αναλγησίας (επισκληρίδιος αναλγησία ή συνεχείς περιφερικοί νευρικοί αποκλεισμοί) πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα με το είδος της επέμβασης. Τα τοπικά αναισθητικά (λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, ροπιβακαΐνη) μπορεί να χορηγηθούν με ασφάλεια στις γυναίκες που θηλάζουν, φυσικά στις συνιστώμενες δόσεις ασφάλειας.
- για τη διασφάλιση μετεγχειρητικής αναλγησίας σε επεμβάσεις καισαρικής τομής αποτελεσματική και ασφαλής είναι η χρήση της PCEA με αραιά διαλύματα ΤΑ (όπως ροπιβακαΐνη 0,15%) σε συνδυασμό με φεντανύλη (2γ/ml).[28] Επίσης, εναλλακτική λύση αποτελεί και η χορήγηση μορφίνης είτε σαν εφάπαξ υπαραχνοειδή χορήγηση των 50-200γ,[30] ή σαν εφάπαξ επισκληρίδια χορήγηση των 2-4mg.[31,32] Η εφαρμογή του αποκλεισμού στο επίπεδο του εγκάρσιου κοιλιακού μυός (Transverse abdominal plane, TAP block) φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του εμμένοντος μετεγχειρητικού πόνου, μέσα όμως στα πλαίσια της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισής του.[33,34]
- στις θηλάζουσες μητέρες που χορηγούνται οπιοειδή, συνιστάται να χορηγούνται στις μικρότερες δόσεις και για το μικρότερο δυνατό διάστημα, ενώ τα θηλάζοντα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται για εμφάνιση υπνηλίας, νωθρότητας ή δυσκολίας στην αναπνοή και στη σίτιση.[35] Σε εκδήλωση οιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας θα πρέπει να γίνεται διακοπή στη χορήγησή τους. Η πεθιδίνη, η κωδεΐνη και η τραμαδόλη θα πρέπει να αποφεύγονται στις θηλάζουσες μητέρες.[36]
- γενικά, οι θηλάζουσες μητέρες πρέπει να χρησιμοποιούν τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση ενός φαρμάκου και για το μικρότερο χρονικό διάστημα. Για τα φάρμακα με βραχύ χρόνο ημιζωής, συνιστάται ο θηλασμός να γίνεται άμεσα πριν την χορήγηση της επόμενης δόσης στη μητέρα, ώστε να ελαχιστοποιείται η έκθεση του θηλάζοντος νεογνού ή βρέφους.

Όσον αφορά στην επίδραση των αναλγητικών τεχνικών και φαρμάκων στην ικανότητα θηλασμού, τα δεδομένα είναι ελάχιστα και αντιφατικά.[4] Τουναντίον, είναι

τεκμηριωμένο ότι ο μη αντιμετωπιζόμενος μετεγχειρητικός πόνος έχει αρνητική επίδραση στην ικανότητα της μητέρας να θηλάζει.[37] Για την σωστή αντιμετώπιση του περιεγχειρητικού πόνου των θηλαζουσών μητέρων αλλά και την παράλληλη παρότρυνσή τους για θηλασμό, η Academy of Breastfeeding Medicine συνιστά την ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων για τη διαχείριση κοινών ιατρικών προβλημάτων που μπορεί να επηρεάσουν την επιτυχία του θηλασμού.[38] Επίσης, οι περισσότερες αρχές συνιστούν την ανάπτυξη πολιτικών προώθησης και εκπαίδευσης σχετικά με τον θηλασμό τόσο των επιτόκων όσο και των επαγγελματιών υγείας.[36]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Ryan AS, Wenjun Z, Acosta A. Breastfeeding continues to increase into the new millennium. Pediatrics 2002;110:1103-1109.*
2. *Rose A, Raja EA, Bhattacharya S, Black M. Intervention thresholds and cesarean section rates: a time-trends analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2018 Jun 14. doi: 10.1111/aogs.13409. [Epub ahead of print]*
3. *Cobb B, Liu R, Valentine E, Onuoha O. Breastfeeding after Anesthesia: A Review for Anesthesia Providers Regarding the Transfer of Medications into Breast Milk. Transl Periop Pain Med 2015;1(2):1-7.*
4. *Howie WO, McMullen PC. Breastfeeding problems following anesthetic administration. J Perinat Educ 2006;15(3):50-7.*
5. *Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. Clin Obstet Gynecol 2015;58(4):868-84.*
6. *Ferris AM, Jensen RG. Lipids in human milk: a review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984; 3:108 -122*
7. *Mandel D, Lubetzky R, Dollberg S, Barak S, Mimouni FB. Fat andenergy contents of expressed human breast milk in prolonged lactation. Pediatrics 2005; 116:e432 - e435.*
8. *Wight NE. Maternal medications and breastfeeding. Cal J Health-Sys Pharm 2007; 19:5 -17.*
9. *Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk-overview. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55:617- 627.*
10. *Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG, et al. Lack of ibuprofen secretion into human milk. Clin Pharm 1982;1:457-458.*
11. *Montgomery A, Hale TW; Academy Of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. Breastfeed Med 2012;7(6):547-53.*
12. *Paech MJ, Salman S, Ilett KF, O'Halloran SJ, Muchatuta NA.Transfer of parecoxib and its primary active metabolitevaldecoxib via transitional breastmilk following intravenous parecoxib use after cesarean delivery: a comparison of naivepooled data analysis and nonlinear mixed-effects modeling.Anesth Analg. 2012;114:837-44.*
13. *R. Hendrickson, N. Mckeown. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? Clinical Toxicology 2012;50:1-14*
14. *Robieux I, Koren G, Vandenbergh H, Schneiderman J. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. J Toxicol Clin Toxicol. 1990; 28(3):365-70.*

15. *Baka E, Bayoumeu F, Boutroy MJ, Laxenaire MC. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. Anesth Analg. 2002; 94(1):184-7.*
16. *Feilberg VL, Rosenborg D, Broen Christensen C, Mogensen JV. Excretion of morphine in human breast milk. Acta Anaesthesiol Scand. 1989; 33(5):426-8*
17. *Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. Anaesthesia. 1987; 42(11):1156-61.*
18. *Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. Anesthesiology. 1990; 73(5):864-9.*
19. *89. Madadi P, Ross CJD, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. Clin Pharmacol Ther 2009; 85:31-35.*
20. *Koren G, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet. 2006; 368(9536):704.*
21. *http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118113.htm.*
22. *Madadi 19. P, Moretti M, Djokanovic N, Bozzo P, Nulman I, Ito S,et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. Can Fam Physician. 2009;55, 1077–8. 45.45*
23. *Fliegert F, Kurth B, Gohler K. The effects of tramadol on static and dynamic pupillometry in health subjects — the relationship between pharmacodynamics, pharmacokinetics, and CYP2D6 metaboliser status. Eur J Pharmacol 2005; 61:257 - 266.*
24. *Briggs G, Freeman R. A. Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation, 10th ed. Wolters Kluwer, 2015.*
25. *FDA statement from Douglas Throckmorton, M.D., Deputy Center Director for Regulatory Programs, Center for Drug Evaluation and Research, on new warnings about the use of codeine and tramadol in children & nursing mothers, 20 Απρ 2017*
26. *Chu TC, McCallum J, Yii MF. Breastfeeding after anaesthesia: a review of the pharmacological impact on children. Anaesth Intensive Care. 2013; 41(1):35-40.*
27. *Ortega D, et al. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. Acta anaesthesiologica Scandinavica. 1999; 43(4):394-7.*
28. *Matsota PK, Markantonis SL, Fousteri MZ, Pandazi AK, Manikis DE, Christodoulopoulou TC, Loizou MM, Kostopanagiotou GG. Excretion of ropivacaine in breast milk during patient-controlled epidural analgesia after cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med 2009;34(2):126-9.*
29. *ACOG Committee Opinion No. 742: Postpartum Pain Management. Obstet Gynecol. 2018 Jul;132(1):e35-e43. doi: 10.1097/AOG.0000000000002683.*
30. *G Ramos-Rangel, L. Ferrer-Zaccaro, V Mojica-Manrique, M González La Rotta. Management of post-cesarean delivery analgesia: Pharmacologic strategies. Rev Colomb Anestesiol 2017;45(4):327-334*
31. *Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. Anesth Analg. 2005; 101(5 Suppl):S62-9.*

32. *Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breast-feeding infant after maternal anesthesia. Paediatr Anaesth. 2014; 24(4):359-1.*
33. *F. W. Abdallah, S. H. Halpern, C. B. Margarido. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 2012;109(5): 679-87.*
34. *Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. BestPract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31:69-79.*
35. *B. Cobb, Renyu Liu, E. Valentine, O. Onuoha. Breastfeeding after Anesthesia: A Review for Anesthesia Providers Regarding the Transfer of Medications into Breast Milk. Transl Perioper Pain Med. 2015 ;1(2): 1-7.*
36. *WHO. (2016) Breastfeeding. See: who.int/topics/breastfeeding/en/*
37. *Karlstrom A, Engstrom-Olofsson R, Norbergh KG, Sjoling M, Hildingsson I. Postoperative pain after cesarean birth affects breastfeeding and infant care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2007;36(5):430-40.*
38. *Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. Breastfeed Med 2018;13(3):164-171.*