

# Leki psychotropowe a karmienie piersią

Madeleine A. Becker, MD, Geraldine F. Mayor, MD, Elisabeth J.S. Kunkel, MD

- Są dowody kliniczne potwierdzające istotne korzyści dla niemowląt związane z karmieniem piersią.
- W okresie poporodowym powszechne są zaburzenia psychiczne.
- Do leczenia zaburzeń psychicznych w okresie poporodowym często potrzebne są leki psychotropowe.
- Na podstawie dostępnych danych można powiedzieć, że niektóre leki psychotropowe są odpowiedniejsze do stosowania w okresie karmienia piersią niż inne.

## Streszczenie

*Na całym świecie eksperci ochrony zdrowia zachęcają kobiety do karmienia piersią, jednak wielu lekarzy pierwszego kontaktu, położników i psychiatrów ma opory przed zachęcaniem do tego kobiet przyjmujących leki psychotropowe. Niestety przeprowadzono niewiele badań kontrolowanych, poświęconych bezpieczeństwu stosowania leków psychotropowych w okresie karmienia piersią. W tym artykule przedstawiono korzyści zarówno dla niemowląt, jak i dla matek związane z karmieniem piersią, schorzenia okresu poporodowego i ich wpływ na niemowlę i matkę oraz dostępne dane związane z najczęściej stosowanymi lekami psychotropowymi. Oceniono i przedstawiono podsumowanie wpływu leków psychotropowych na karmienie piersią niemowląt.*

## Wprowadzenie

Wiele ciężarnych, które muszą przyjmować leki w związku z chorobą psychiczną, waha się przed podjęciem decyzji o karmieniu piersią z powodu obaw związanych z bezpieczeństwem tych leków dla dziecka. Zaledwie kilka badań kontrolowanych dotyczyło bezpieczeństwa leków psychotropowych w okresie laktacji i w żadnym z nich nie uczestniczyła duża grupa badanych. Z oczywistych powodów etycznych nie jest możliwe przeprowadzenie prospektywnego randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślełą próbą. Dlatego większość dostępnych informacji powstała w wyniku kompilacji opartych na opisach przypadków oraz serii przypadków, a ich jakość i liczba są ograniczone. Zgromadzono stosunkowo dużo pewnych danych dotyczących leków obecnych na rynku od dłuższego czasu, takich jak niektóre inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), niektóre leki normotymiczne, benzodiazepiny i typowe leki przeciwpsychotyczne. Dysponujemy bardzo ograniczonymi danymi dotyczącymi nowszych leków, takich jak leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania (SNRI)

i atypowe leki przeciwpsychotyczne. Wskutek braku kontrolowanych badań klinicznych lekarze często stają przed dylematem dotyczącym przepisywania leków kobietom, które chcą karmić piersią.

W przypadkach, gdy leczenie wydaje się niezbędne, zalecana jest konsultacja lekarza opiekującego się matką (lekarza pierwszego kontaktu, położnika lub psychiatry) z pediatrą, mająca na celu wybór najbezpieczniejszych opcji. Potencjalne korzyści związane z karmieniem piersią należy zawsze rozważać w kontekście ryzyka dla noworodka. Powinno to być dogłębnie omówione z pacjentką. Lekarz prowadzący powinien przejrzeć z pacjentką dostępne informacje dotyczące ryzyka i korzyści. Omówienie ryzyka i korzyści karmienia piersią z matką przyjmującą leki psychotropowe należy udokumentować. Należy uświadomić matce, że stosowanie leków psychotropowych może wywierać na niemowlę jeszcze niepoznane działania niepożądane, ponieważ nasza wiedza opiera się na danych, które obecnie są ograniczone. Jeżeli pacjentka zdecyduje się na kontynuowanie karmienia piersią podczas przyjmowania le-

Dr Becker, instructor, Department of Psychiatry and Human Behavior, associate director, Consultation-Liaison Psychiatry, dr Mayor, clinical assistant professor of Psychiatry and Human Behavior, dr Kunkel, professor of Psychiatry and Human Behavior, vice chair for Clinical Affairs, director, Consultation-Liaison Psychiatry, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.

Dr Becker i dr Mayor nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Kunkel współpracuje z biurami prasowymi firm Intramed/Forest, Pfizer, Wyeth.

Adres do korespondencji: Madeleine A. Becker, MD, Thomas Jefferson University, Department of Psychiatry and Human Behavior, 1020 Sansom St, Suite 1652, Philadelphia, PA 19107, Stany Zjednoczone; e-mail: Madeleine.becker@jefferson.edu.

ków psychotropowych, dziecko powinno być monitorowane przez pediatrę pod kątem możliwych działań niepożądanych.

W niniejszym artykule najpierw przejrano korzyści zarówno dla matki, jak i dla dziecka, związane z karmieniem piersią. Omówiono zaburzenia psychiczne okresu poporodowego wymagające stosowania leków psychotropowych. Następnie przedstawiono aktualne informacje dotyczące najczęściej stosowanych leków psychotropowych oraz bezpieczeństwa ich stosowania w okresie karmienia piersią.

Przybliżenie tego zagadnienia zbiega się w czasie z przedstawioną niedawno (maj 2008 r.) publiczną propozycją amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA) dotyczącą zasad oznaczania leków stosowanych podczas ciąży i laktacji. System oznaczeń literowych, kategorizujący leki zgodnie z ryzykiem do jednej z pięciu grup oznaczonych literami A, B, C, D lub X, zostanie wyeliminowany jako przestarzały i nieinformujący o nowych danych dotyczących bezpieczeństwa i profilu ryzyka leków w okresie ciąży i laktacji. Jest on ponadto nadmiernie uproszczony, co zaburza przekazywanie informacji pacjentom przez lekarzy. Nowy system oznakowania będzie zawierał odrębne rozdziały dotyczące ciąży i laktacji, a w każdym z nich zostaną umieszczone trzy główne części: podsumowanie ryzyka, uwarunkowania kliniczne oraz analiza danych (pochodzących z badań prowadzonych na zwierzętach oraz z udziałem ludzi). W niniejszym artykule omówiono niektóre z tych informacji, które proponuje się włączyć do nowego systemu oznakowania w części dotyczącej laktacji, mianowicie odpowiedniość danego leku do okresu karmienia piersią, dawka leku, jaka jest przekazywana z mlekiem, możliwy wpływ leku na karmione dziecko, zalecenia dotyczące monitorowania działania leku u dziecka, przegląd dostępnych danych dotyczących tych sytuacji.<sup>1</sup>

## Korzyści związane z karmieniem piersią

Światowa Organizacja Zdrowia, American Academy of Pediatrics (AAP) i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zalecają karmienie wyłącznie piersią przez co najmniej pierwsze 6 miesięcy życia<sup>26</sup> oraz kontynuację karmienia z włączaniem innych pokarmów w okresie do 12 miesiąca życia.<sup>7</sup> Dostępne są dowody na to, że z karmieniem piersią związane są istotne korzyści zdrowotne i żywieniowe – są to korzyści immunologiczne, związane z rozwojem dziecka, psychologiczne, społeczne, ekonomiczne i środowiskowe.<sup>68</sup>

Karmienie piersią jest związane z obniżeniem śmiertelności niemowląt.<sup>3,7,9-11</sup> Inne korzyści to zmniejszenie ryzyka chorób zakaźnych (zapalenia opon mózgowych),<sup>12,13</sup> infekcji żołądkowo-jelitowych,<sup>14,15</sup> zgonów związanych z biegunkami,<sup>16</sup> martwiczego zapalenia jelit,<sup>17</sup> zapalenia

ucha środkowego,<sup>18,19</sup> infekcji układu oddechowego,<sup>15,16,20,21</sup> infekcji dróg moczowych<sup>22,23</sup> oraz posocznicy.<sup>13</sup> U niemowląt karmionych piersią odsetek nagłych śmierci łóżeczkowych (sudden infant death syndrome, SIDS) jest mniejszy.<sup>7,10</sup> Inne korzyści dotyczą niższej zapadalności na nowotwory wieku dziecięcego,<sup>24,25</sup> łącznie z chłoniakami, białaczkami i chorobą Hodgkina. W populacji dzieci karmionych w niemowlęctwie piersią odnotowano także mniejsze rozpowszechnienie cukrzycy,<sup>26</sup> otyłości<sup>27-31</sup> i astmy.<sup>32-35</sup> Opisywano wyższy próg bólowy u niemowląt karmionych piersią, obserwowany podczas wykonywania bolesnych zabiegów.<sup>36,37</sup>

Część badaczy sugeruje także możliwość przyspieszenia rozwoju poznawczego niemowląt karmionych piersią,<sup>7,38</sup> jednak inne, nowsze badania wykazały, że taki związek jest słabszy niż uprzednio sądzono,<sup>39</sup> i być może ma większe znaczenie dla niemowląt z małą wagą urodzeniową,<sup>40,41</sup> a być może da się go przypisać czynnikom innym niż mleko ludzkie.<sup>42</sup> Jest to nadal kontrowersyjne zagadnieniem wymagające dalszych badań.

Korzyści dla matki obejmują zmniejszenie krwawień poporodowych, szybszą inwolucję macicy<sup>43</sup> oraz szybszą utratę masy ciała i powrót do masy ciała sprzed ciąży.<sup>44,45</sup> Badania wykazały także obniżenie ryzyka raka piersi<sup>46-51</sup> i jajników<sup>52-54</sup> oraz rzadsze występowanie zespołu metabolicznego.<sup>55</sup>

Wśród innych korzyści związanych z karmieniem piersią są mniejsze całkowite koszty opieki zdrowotnej związane z niższą chorobowością niemowląt.<sup>56</sup> Karmienie piersią jest o wiele korzystniejsze ekonomicznie od kupowania mieszank. Są także korzyści środowiskowe, obejmujące zmniejszenie liczby odpadów powstających w wyniku wyrzucania opakowań po mieszankach,<sup>7</sup> jednak dla kobiet, które nie mogą lub nie chcą karmić piersią, mieszanka stanowi rozsądną alternatywę.

## Kiedy karmienie piersią jest przeciwwskazane

Część kobiet nie powinna karmić z powodu określonego ryzyka zdrowotnego dla dziecka. Karmienie piersią nie jest zalecane w przypadku kobiet przyjmujących określone leki chemioterapeutyczne lub izotopy radioaktywne oraz inne leki, oceniane przez AAP jako niebezpieczne. Nie powinny także karmić matki ze zmianami zlokalizowanymi na sutkach spowodowanymi wirusem opryszczki lub HIV, a także z aktywną gruźlicą oraz nadużywające leków.<sup>7</sup> Noworodki z galaktozemią, wcześniaki oraz dzieci z dziedzicznymi zaburzeniami metabolizmu mogą być szczególnie wrażliwe na działanie leków psychotropowych przyjmowanych przez matkę karmiącą piersią.<sup>57</sup>

Innym powodem rezygnacji z karmienia piersią mogą być zaburzenia psychiczne, w których ryzyko deprywacji snu może pogorszyć

przebieg choroby. Przykładem jest zaburzenie dwubiegunowe. W niektórych przypadkach kobieta może wybrać karmienie butelką, ponieważ obciążenie związane z częstymi karmieniami nocnymi i przedłużoną deprywacją snu może być dzielone z inną osobą.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych po porodzie jest wysoka. Można to przypisać czynnikom hormonalnym, ale także wiązać ze stresem psychologicznym i uprzednimi zaburzeniami psychicznymi, występującymi u matki.<sup>58,59</sup> Biorąc po uwagę częste występowanie zaburzeń psychicznych podczas ciąży i w okresie poporodowym, lekarze powinni uważnie i dokładnie oceniać pacjentkę po porodzie w celu ustalenia potrzeby leczenia. Powinni także rozumieć ryzyko związane z terapią i starannie rozważyć potrzebę stosowania leków u karmiącej matki.

Przygnębienie poporodowe jest przejściowym, powszechnie występującym zaburzeniem dotyczącym do 85% nowych matek. Zaburzenie charakteryzuje się płaczącością, chwiejnością nastroju, drażliwością oraz łękiem. Objawy pojawiają się zwykle około 2-4 dnia po porodzie i ustępują spontanicznie, zwykle w ciągu około 2 tygodni. Są najczęściej przemijające i nie wymagają żadnego leczenia, jednak u kobiet z przygnębieniem poporodowym może występować zwiększone ryzyko rozwoju depresji poporodowej.<sup>60</sup>

Najwyższa częstość występowania dużej depresji (major depressive disorder, MDD) występuje u kobiet w wieku rozrodczym, między 25 a 44 r.ż.<sup>2,61</sup> Depresja poporodowa jest częsta, występuje u 5-20% kobiet.<sup>57</sup> Objawy depresji poporodowej są takie same jak depresji występującej w innym czasie i obejmują obniżenie nastroju, bezzsenność, anhedonię i ideacje samobójcze. Kryterium okresu poporodowego wymienionego w podręczniku DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, wydanie IV, poprawione)<sup>62</sup> dotyczy pierwszych 4 tygodni po porodzie. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, wydanie 10)<sup>63</sup> zaburzenia klasyfikuje się jako poporodowe do 6 tygodnia po porodzie. W rzeczywistości wielu klinicystów uznałoby wystąpienie objawów depresji za „depresję poporodową” przez znacznie dłuższy czas. Wśród propozycji poprawek znajduje się kryterium pojawienia się objawów w okresie pierwszych 3 miesięcy po porodzie.<sup>64</sup> Do przesiewowej oceny kobiet ze zwiększonym ryzykiem depresji poporodowej zaleca się stosowanie edynburskiej skali depresji poporodowej (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS).

Zwiększone ryzyko wystąpienia depresji poporodowej występuje u kobiet z depresją lub depresją poporodową w wywiadzie oraz z uprzednio obserwowanymi zaburzeniami psychicznymi.<sup>57,65,67</sup> Izolacja społeczna, wysoka rodność oraz stres psychologiczny w okresie późnej

cięży są związane z depresją poporodową.<sup>65</sup> Podczas ciąży u chorych z dużą depresją w wywiadzie występuje znaczny odsetek nawrotów. W przeprowadzonym niedawno badaniu<sup>68</sup> ciężarnych z nawracającą depresją o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, przyjmujących leki przeciwdepresyjne przed porodem, które wybrały przerwanie leczenia, wykazano 68% odsetek nawrotów w okresie ciąży, w porównaniu z 25% odsetkiem nawrotów wśród tych kobiet, które kontynuowały leczenie.

Mniej rozpowszechniona jest psychoza poporodowa, dotycząca około 0,1-0,2% kobiet.<sup>69</sup> Cechuje ją chwilejność nastroju, pobudzenie, splątanie, dezorganizacja myśli, omamy i zaburzenia snu. Psychoza poporodowa jest związana ze zwiększonym ryzykiem samobójstwa, zaniedbywania dziecka i dzieciobójstwa<sup>67,70</sup> i uważana jest za zagrożenie. Choć jest stosunkowo rzadka w populacji ogólnej, jej ryzyko znacznie wzrasta u kobiet z hospitalizacją z przyczyn psychiatrycznych w wywiadzie.<sup>71,72</sup> Ryzyko psychozy poporodowej jest bardzo wysokie u matek z chorobą dwubiegunową, ocenia się je na 46%.<sup>2,58,59</sup> Wśród kobiet, u których wystąpił epizod psychozy poporodowej, ryzyko rozwoju choroby dwubiegunowej jest większe, co sugeruje, że ta psychoza może stanowić podkategorię tego zaburzenia.<sup>67</sup> Odsetki nawrotów choroby dwubiegunowej po porodzie są wysokie, w granicach od 20 do 35%.<sup>67</sup>

Bardzo powszechne są również zaburzenia lękowe, szczególnie w okresie poporodowym, a najczęściej opisywanym jest poporodowe paniczne zaburzenie lękowe.<sup>2,67</sup> Opisano częstsze występowanie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (obsessive compulsive disorder, OCD) w okresie poporodowym niż podczas ciąży. Wykazano, że zarówno OCD, jak zaburzenie lękowe uogólnione (generalized anxiety disorder, GAD) są bardziej rozpowszechnione w populacji w okresie poporodowym niż w populacji ogólnej.<sup>73</sup>

Chociaż klasyfikacja DSM-IV-TR nie wymienia porodu jako przykładu urazowego wydarzenia, urodzenie dziecka można postrzegać jako stresującą procedurę medyczną/chirurgiczną, łączącą się z intensywnym bólem i inwazyjnymi procedurami, co sugeruje że może ono być rozpatrywane w kategorii stresorów. Obecnie w okresie poporodowym rozpoznaje się także zaburzenie stresowe pourazowe (posttraumatic stress disorder, PTSD).<sup>73</sup> Ustalono, że zarówno stresujące wydarzenia życiowe, jak depresja podczas ciąży i GAD są związane z objawami PTSD.<sup>73-75</sup> Wykazano, że czynnikiem prognostycznym PTSD jest lęk w późnym okresie ciąży.<sup>76</sup>

Schizofrenia podczas ciąży jest związana z wzrostem ryzyka martwych urodzeń, zgonów niemowlęcia, porodów przedwczesnych i niskiej masy urodzeniowej.<sup>77,78</sup> Poporodowa schizofrenia i psychoza, szczególnie nieleczone, mogą prowadzić do częstszych odmów leczenia,

samoszkodzeń matki, zgonów po porodzie i złych wyników w okresie okołoporodowym.<sup>2,70,78</sup>

### Nieleczone zaburzenia psychiczne matki

Znany jest negatywny wpływ zaburzeń psychicznych na interakcje matka - dziecko. Depresja u matki jest związana ze zwiększoną częstością przedwczesnych porodów, niską masą urodzeniową niemowląt, zaburzeniami wzrostu płodu oraz powikłaniami pourodzeniowymi.<sup>2</sup> Wykazano, że niemowlęta urodzone przez matki z nieleczoną depresją więcej płaczą i trudniej je uspokoić.<sup>79</sup> Są dowody na to, że występowanie zaburzeń psychicznych u matki zwiększa również ryzyko występowania problemów związanych z zachowaniem dziecka.<sup>80</sup>

Depresja u matki może także skutkować zaniedbywaniem opieki i zwiększoną ekspozycją na dodatkowe leki, niedozwolone leki, preparaty ziołowe, alkohol i tytoń. Nieleczone zaburzenia psychiczne związane są też z trudnościami w kształtowaniu więzi matka - dziecko.<sup>2</sup> Badania<sup>81</sup> wykazują także, że wśród matek z depresją występuje zaburzony wzorzec korzystania ze świadczeń zdrowotnych, obejmujący częstsze korzystanie ze świadczeń w trybie ostrym i w izbie przyjęć oraz zmniejszoną częstość korzystania ze świadczeń prewencyjnych, takich jak wizyty kontrolne w poradni dzieci zdrowych oraz szczepienia. Kontynuacja karmienia piersią przez matki z depresją jest mniej prawdopodobna,<sup>82</sup> podobnie jak promocja rozwoju dziecka przez zabawę, mówienie do niego i przestrzeganie dającej się przewidzieć rutyny.<sup>83,84</sup> Wykazano, że depresja u matki zwiększa ryzyko wystąpienia późniejszych psychopatologii u dziecka, obejmujących zachowania niszczycielskie, zaburzenia lękowe i depresję.<sup>85-88</sup> Z drugiej strony remisje depresji u matki pozytywnie wpływają zarówno na matkę, jak i dziecko, skutkując znacząco mniejszą częstością występowania psychicznych objawów i rozpoznaniem u dziecka.<sup>89</sup>

Podczas ciąży i po jej zakończeniu ryzyko nawrotu choroby psychicznej jest wysokie i wiele dowodów przemawia za tym, że nieleczone zaburzenia u matki mogą być szkodliwe zarówno dla niej, jak i dla dziecka. Wśród terapii z wyboru należy zawsze rozważać psychoterapię, jednak często pomocne, a wielu przypadkach konieczne są leki. Mając to na uwadze, należy starannie rozważyć ryzyko ekspozycji płodu na leki oraz ryzyko związane z nieleczonym zaburzeniem psychicznym.

### Leki psychotropowe a karmienie piersią

Wszystkie leki psychotropowe przechodzą do mleka matki. Większość z nich jest rozpusz-

czalna w tłuszczach i przenika z łatwością do mleka drogą biernej dyfuzji przez błony komórkowe. Najbardziej wiarygodnym sposobem określania ekspozycji niemowlęcia na lek jest pomiar stężenia leku w surowicy niemowlęcia.<sup>60</sup> Jednym ze sposobów ilościowej oceny ekspozycji jest określenie względnej dawki u niemowlęcia, definiowanej jako odsetek stężenia leku w surowicy matki wyrażonego w mg/kg otrzymanego przez dziecko w okresie 24 godzin. Jest to stężenie leku w osoczu niemowlęcia podzielone przez średnie stężenie leku w osoczu matki. Większość leków jest uważana za bezpieczne, jeśli względna dawka u niemowlęcia nie przekracza 10%. Do oceny potencjału ekspozycji na lek u niemowląt wykorzystuje się także pomiary stężenia leku w mleku matki. American Academy of Pediatrics oceniła bezpieczeństwo stosowania leków w okresie karmienia piersią. Oceny te są oparte na publikowanych doniesieniach, a ich celem jest pomoc lekarzom w poradnictwie dotyczącym karmienia piersią podczas przyjmowania leków (tab. 1).<sup>90</sup>

### Leki przeciwdepresyjne

AAP Committee on Drug Safety ocenia, że wszystkie leki przeciwdepresyjne cechują się „nieznanymi skutkami”, które mogą być „niepokojące” podczas karmienia piersią.<sup>90</sup> Sumaryczna analiza stężeń leków przeciwdepresyjnych u kobiet w okresie laktacji sugeruje, że prawdopodobnie stosowanie tych leków podczas laktacji jest bezpieczne.<sup>91</sup>

### Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

Coraz większa liczba dowodów potwierdza bezpieczeństwo stosowania leków w z grupy SSRI przez karmiące matki. Są pojedyncze doniesienia dotyczące działań niepożądanych występujących u niemowląt narażonych na te leki.<sup>57</sup> Przechodzenie SSRI do mleka matki jest stosunkowo niewielkie lub niewykrywalne.<sup>57,92,93</sup> Mniej zbadane są odległe skutki ekspozycji niemowląt na leki z grupy SSRI.

### Fluoksetyna

Fluoksetyna w dawce 20-40 mg w stosunkowo niewielkim stężeniu przechodzi do osocza niemowląt.<sup>93-96</sup> Przeszukując bazę PubMed, odnaleziono 67 opisów przypadków ekspozycji. Norfluoksetyna, aktywny metabolit fluoksetyny, cechuje się bardzo długim okresem półtrwania. Prawdopodobnie może ona być odpowiedzialna za wyższe stężenia niż w przypadku innych SSRI oraz za akumulację u niemowląt.<sup>91,98</sup> W kilku doniesieniach<sup>93,97-99</sup> opisywano drżenie, nadmierną płacliwość, kolikę, problemy z karmieniem oraz w jednym przypadku leżące u niemowląt eksponowanych na fluoksetynę poprzez mleko matki. W większości badań nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w pierwszym roku życia dziecka.<sup>57,93-96</sup>



### Sertralina

Sertralina została stosunkowo dobrze zbadana. Zidentyfikowano 95 doniesień dotyczących stężenia w mleku matki i wpływ na niemowlę. Stężenie leku w surowicy u karmionych niemowląt opisywano jako małe lub niewykrywalne, a w mleku matki jako małe. Nie opisywano żadnych działań niepożądanych u eksponowanych niemowląt.<sup>91,100-105</sup> Nie odnaleziono znaczących zmian dotyczących transportu serotoniny u eksponowanych niemowląt.<sup>106</sup>

### Citalopram

Ekspozycja na citalopram przez mleko matki wiąże się ze stosunkowo większymi stężeniami leku u niemowląt niż w przypadku innych leków z grupy SSRI.<sup>91,107,108</sup> Mimo to w większości badań wykazano, że stężenie leku u niemowląt nadal pozostawało małe lub niewykrywalne.<sup>109,110</sup> W jednym z badań<sup>108</sup> donoszono o zaburzeniach snu u eksponowanego dziecka, jednak objawy ustąpiły po zmniejszeniu dawki. W piśmiennictwie znaleziono opis 53 przypadków. Większość badaczy nie opisywała działań niepożądanych u niemowląt, których matki przyjmowały citalopram w okresie karmienia piersią, łącznie z małym badaniem kliniczno-kontrolnym oceniającym 31 par kobieta - dziecko.<sup>110,111</sup>

### Escitalopram

Dotychczas opisano niewiele przypadków dotyczących bezpieczeństwa stosowania escitalopramu podczas karmienia piersią. We wszystkich dziewięciu parach matka - dziecko opisywane stężenie leku u niemowląt było małe lub niewykrywalne, nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u niemowląt, które rozwijały się prawidłowo.<sup>112,113</sup> W innym badaniu<sup>114</sup> dwóch par matka - dziecko wykazano zbliżone stężenia leku jak w przypadku citalopramu, bez wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt.

### Fluwoksamina

W odnalezionych w bazie PubMed 10 opisach przypadków dotyczących fluwoksaminy

wykazano zmienne, lecz stosunkowo małe stężenie leku u eksponowanych niemowląt przy braku działań niepożądanych,<sup>100,115-118</sup> również po 2-3 latach obserwacji.<sup>119</sup>

### Paroksetyna

Wykazano małe lub niewykrywalne stężenia leku w surowicy niemowląt eksponowanych na paroksetynę podczas karmienia piersią. Zbadano ogółem 88 par matka - dziecko. We wszystkich tych przypadkach nie wykazano żadnych znaczących działań niepożądanych u eksponowanych dzieci.<sup>100,120-122</sup> Wydaje się, że lek nie wpływa na zmiany masy ciała ani na rozwój niemowląt.<sup>123</sup>

### Podsumowanie danych dotyczących SSRI

W przypadku wszystkich leków z grupy SSRI wykazano małe stężenie w surowicy niemowląt, jednak w przypadku fluoksetyny<sup>98,99</sup> i citalopramu<sup>91</sup> stwierdzono większe stężenie. W przypadku sertraliny i paroksetyny zwykłe stężenie u niemowląt było niewykrywalne.<sup>91,92</sup> Przejrzane piśmiennictwo sugeruje, że sertralina i paroksetyna powinny być rozważane jako leki z wyboru u matek karmiących wymagających podawania SSRI.<sup>61</sup> Zawsze jednak należy rozważyć ryzyko nawrotu. Jeśli stan pacjentki była stabilny dzięki przyjmowaniu w okresie ciąży innego leku przeciwdepresyjnego, niekoniecznie należy go zmieniać, ponieważ dowody wskazują, że stężenie większości SSRI u niemowląt jest dość małe. Fluoksetyna i citalopram nie powinny być jednak lekami pierwszego wyboru, a jeśli byłyby wymagane z powodu skuteczności w indywidualnym przypadku, należy je stosować ostrożnie. Alternatywą jest decyzja o niekarmieniu piersią. Należy to rozważyć i omówić z pacjentką.

### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

AAP ocenia skutki stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) jako „nieznane, lecz potencjalnie niepokojące”. Wyka-

zano, że stężenie TLPD u niemowląt jest małe (poniżej 1% dawki matczynej).<sup>124</sup> Większość doniesień wykazuje brak działań niepożądanych u karmionego niemowlęcia.<sup>57,125</sup> W większości przypadków nie wykazano działań niepożądanych związanych z ekspozycją na nortryptylinę, imipraminę, desipraminę lub klomipraminę.<sup>257,124</sup>

### Doksepina

Doksepina cechuje się długim okresem półtrwania i może akumulować się u eksponowanych niemowląt. Mimo słabego przenikania do mleka matki i osocza niemowlęcia, w dwóch przypadkach<sup>126,127</sup> ekspozycji na doksepinę towarzyszyła sedacja i depresja ośrodkowa oddechowego, prawdopodobnie z powodu akumulacji leku w organizmie dziecka. Z powodu tych ograniczonych danych sugeruje się unikanie stosowania doksepiny podczas karmienia piersią,<sup>57</sup> jednak na podstawie tak małej liczby przypadków trudno jest wyciągnąć wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania doksepiny podczas laktacji.

### Nortryptylina

Wykazano, że stężenie nortryptyliny w surowicy dziecka karmionego piersią jest małe lub niewykrywalne. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych u eksponowanych niemowląt.<sup>91,128,129</sup>

### Inhibitory monoaminooksydazy

Nie odnaleziono aktualnych danych na temat inhibitorów monoaminooksydazy.

### Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny

### Wenlafaksyna

Opisy przypadków dotyczących bezpieczeństwa stosowania wenlafaksyny podczas karmienia piersią są bardzo nieliczne. Wykazują małe lub zmienne stężenia leku w osoczu karmionych piersią niemowląt. Średnia względna dawka u dziecka wahała się od 4,7 do 9,2%, czyli była stosunkowo duża w porównaniu z wynikami dotyczącymi innych leków przeciwdepresyjnych.<sup>130</sup> W żadnym z przypadków ekspozycji na wenlafaksynę nie wykazano żadnych działań niepożądanych u eksponowanych niemowląt.<sup>57,130-132</sup>

### Duloksetyna

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących duloksetyny.

### Inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy

### Bupropion

Nie ma badań, a tylko nieliczne opisy przypadków dotyczące bezpieczeństwa dzieci karmionych piersią eksponowanych na bupropion stosowany przez matkę. Wykazano małe stężenie leku w surowicy.<sup>133,134</sup> U dwojga ekspozycji

**TABELA 1**  
**Leki stosowane w psychiatrii: ocena AAP i stosowanie w okresie karmienia piersią<sup>90</sup>**

Leki	Ocena AAP
SSRI i TLPD	Skutki nieznane lecz potencjalnie niepokojące
Benzodiazepiny	Skutki nieznane lecz potencjalnie niepokojące
Sole litu	Stosować ostrożnie
Karbamazepina i VPA	Odpowiednie w okresie karmienia piersią
Lamotrygina	Skutki nieznane lecz potencjalnie niepokojące
Typowe leki przeciwpsychotyczne (większość)	Skutki nieznane lecz potencjalnie niepokojące
Klozapina	Skutki nieznane lecz potencjalnie niepokojące
Inne atypowe leki przeciwpsychotyczne	Nie oceniano

AAP – American Academy of Pediatrics, SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, VPA – kwas walproinowy.

Becker MA, Mayor GF, Kunkel EJS. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 3. 2009.

nowanych niemowląt nie wykazano działań niepożądanych.<sup>133</sup> W jednym badaniu<sup>135</sup> opisano napad u sześciomiesięcznego niemowlęcia, który mógł być związany ze stosowaniem bupropionu podczas karmienia piersią.

### Inne leki przeciwdepresyjne

#### **Trazodon**

Dane dotyczące trazodonu są bardzo skąpe. W nielicznych ocenianych przypadkach wykazano małe stężenie leku w mleku matki.<sup>136</sup>

#### **Mirtazapina**

Jest kilka badań dotyczących mirtazapiny – ogółem w piśmiennictwie odnaleziono sześć opisów ekspozycji niemowląt na lek. W przypadkach tych stężenie leku u niemowlęcia było małe lub niewykrywalne. U eksponowanych niemowląt nie zaobserwowano działań niepożądanych, w tym sedacji ani przybierania na wadze.<sup>137-139</sup>

### Benzodiazepiny

AAP Committee on Drug Safety uważa skutki przyjmowania benzodiazepin podczas ciąży za „nieznane, lecz potencjalnie niepokojące”. Ogólnie badania wykazują, że benzodiazepiny mają niższy stosunek stężeń w mleku/osoczu niemowlęcia niż inne leki psychotropowe. Wykazano, że stężenie benzodiazepin o krótszym okresie półtrwania (tj. lorazepam, alprazolam i oksazepam) w mleku jest bardzo małe. U większości eksponowanych dzieci nie wykazano żadnych działań niepożądanych.<sup>2,57,140-144</sup>

#### **Diazepam**

Stężenie diazepamu w mleku ludzkim jest bardzo małe.<sup>143,145,146</sup> Ogólnie u dzieci nie występują żadne działania niepożądane, choć opisano dwa przypadki letargu.<sup>147,148</sup> Działania te ustąpiły po zaprzestaniu karmienia piersią. Z powodu dłuższego okresu półtrwania diazepam kobiety przyjmujące lek w dużych dawkach lub przez dłuższy czas prawdopodobnie nie powinny karmić.<sup>57</sup>

### Nasenne leki niebenzodiazepinowe

#### **Zolpidem**

Aktualnie bardzo ograniczone dane dotyczą zolpidemu, jednak u pięciu karmiących kobiet stężenia leku w mleku było bardzo małe.<sup>149</sup>

### Leki normotymiczne

#### **Sole litu**

AAP Committee on Drug Safety uważa, że stosowanie soli litu „powoduje znaczące skutki u części karmionych dzieci i powinny być po-

dawane karmiącym matkom z ostrożnością”.<sup>90</sup> Wykazano, że stężenie w pokarmie jest wysokie, osiągając około 50% stężenia w osoczu matki.<sup>150-152</sup> Stężenie u niemowląt opisywano jako zmienne, lecz większe niż wielu innych leków; od 33 do 55% stężeń matczynych.<sup>151</sup> W nielicznych opisach przypadków<sup>153,154</sup> działania niepożądane obejmowały sinicę, hipotonię, szmery serca, zmiany w EKG, letarg i hipotermię. W opublikowanym niedawno opisie serii przypadków<sup>152</sup> dotyczącym 10 par matka – niemowlę wykazano, że stężenie litu w osoczu niemowląt wynosi prawdopodobnie jedynie 25% stężenia matczynego, co jest wartością nieco niższą niż sądzono kiedyś. U badanych niemowląt obserwowano okazjonalne i przemijające nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmujące zwiększone stężenie moczynika, kreatyniny i TSH. W innym badaniu<sup>155</sup> wykazano wartość odnotowania zmienność (0 do 30% dawki matczynej) w stężeniu litu w surowicy niemowląt, jednak znów były to wartości mniejsze niż dawniej sądzono.

Niemowlęta mogą być bardziej podatne zarówno na odwodnienie, jak i na toksyczność litu z powodu niedojrzałości czynnościowej nerek i możliwości szybkiego odwodnienia. Stąd jeśli konieczne jest zastosowanie soli litu podczas karmienia piersią, należy uważnie monitorować stan nawodnienia, stężenie BUN i kreatyniny, litu i hormonów tarczycy zarówno u matki, jak i dziecka.

#### **Kwas walproinowy**

AAP Committee on Drug Safety uważa, że kwas walproinowy jest „odpowiedni” do stosowania podczas karmienia piersią. Wykazano, że stężenie w mleku jest bardzo małe,<sup>156</sup> podobnie jak w surowicy niemowląt (0,9 do 7,6%).<sup>157-159</sup> Opisano tylko jeden przypadek działania niepożądanego w postaci trombocytopenii i anemii u eksponowanego niemowlęcia.<sup>160</sup>

#### **Karbamazepina**

AAP Committee on Drug Safety uważa, że karbamazepina jest „odpowiednia” do stosowania w okresie karmienia piersią. Opisywane stężenie w surowicy niemowląt jest wysoce zmienne, od 15 do 65% stężeń matczynych.<sup>158,161</sup> W niektórych opisach przypadków<sup>162-164</sup> karbamazepina była jednak związana z hepatotoksycznością u niemowląt. U eksponowanych dzieci należy monitorować stężenie leku w surowicy oraz czynność wątroby.

#### **Lamotrygina**

AAP Committee on Drug Safety uważa skutki przyjmowania lamotryginy za „nieznane, lecz potencjalnie niepokojące”. Lamotrygina jest wydzielana do mleka w stosunkowo wysokim stężeniu. Stężenie w surowicy niemowląt osiągało około 30% stężenia matki, prawdopodobnie z powodu powolnej, niedoj-

rzalej eliminacji u niemowląt. W żadnym z opisanych przypadków nie wykazano jednak działań niepożądanych u niemowląt.<sup>165-169</sup> Jak dotąd nie opisano żadnego przypadku zespołu Stevensa-Johnsona u karmionego niemowlęcia. Z powodu tego zagrożenia należy ściśle monitorować niemowlę.<sup>167</sup>

### Podsumowanie dotyczące leków normotymicznych

Karbamazepina i kwas walproinowy są odpowiedniejsze do stosowania podczas karmienia piersią niż sole litu. Lamotrygina nie jest zalecana.<sup>57</sup> Lekarz zawsze potrzebuje jednak starannego rozważenia potrzeby utrzymania takiego leczenia matki, które zapewniało stabilizację w przeszłości (lub w czasie ciąży), bez ryzykowania nawrotu.

### Leki przeciwpsychotyczne

#### **Typowe leki przeciwpsychotyczne**

AAP Committee on Drug Safety ocenia skutki przyjmowania haloperidolu, chlorpromazyny, tiotiksenu, mezorydazyny i trifluoperazyny podczas karmienia piersią jako „nieznane, lecz potencjalnie niepokojące”. Haloperidol jest wydzielany z mlekiem w stosunkowo dużych ilościach, jednak wykazano także, że nie powoduje on działań niepożądanych u niemowląt.<sup>170,171</sup> W jednym przypadku<sup>172</sup> ekspozycja na chlorpromazynę wiązała się z sennością i letargiem. W jednym z badań siedmiorga niemowląt eksponowanych na chlorpromazynę w mleku matki nie zaobserwowano działań niepożądanych podczas oceny po 16 miesiącach i po 5 latach.<sup>173</sup> W jednym badaniu<sup>171</sup> wykazano, że niemowlęta eksponowane na haloperidol i chlorpromazynę w mleku matki przejawiały opóźnienia rozwojowe w wieku 12-18 miesięcy. Nie jest jasne, czy opóźnienia te wynikały z leczenia, czy z innych czynników.

#### **Atypowe leki przeciwpsychotyczne** **Risperidon**

Risperidon nie był oceniany przez AAP Committee on Drug Safety. Istnieją tylko trzy opisy przypadków<sup>174-176</sup> opublikowane do dzisiaj, dotyczące bezpieczeństwa risperidonu w okresie laktacji. Wykazano, że stężenia w surowicy niemowląt w próbach dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące risperidon są niskie lub niewykrywalne. Nie opisano żadnych działań niepożądanych u eksponowanych niemowląt.

#### **Olanzapina**

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania olanzapiny podczas karmienia piersią, a obecnie istnieje niewiele opisów przypadków. W małej liczbie badań oceniono,

że stężenie w surowicy jest małe lub niewykrywalne.<sup>177,178</sup> U większości niemowląt nie wystąpiły działania niepożądane.<sup>177-179</sup> U jednego eksponowanego niemowlęcia opisano<sup>179</sup> kardiomegalie, żółtaczkę i sedację. Nie jest jednak jasne, czy należy przypisać to ekspozycji podczas karmienia piersią czy podczas ciąży.

### Kwetiapina

Nie oceniano jeszcze bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny podczas karmienia piersią. Obecnie istnieją tylko dwa opisy przypadków<sup>180,181</sup> związane z tym lekiem. Wykazano, że stężenia w mleku są niskie. Nie opisano działań niepożądanych u eksponowanych niemowląt.

### Klozapina

Bardzo mało opublikowanych badań dotyczy bezpieczeństwa klozapiny. AAP ocenia skutki jej stosowania podczas karmienia piersią jako „nieznane i potencjalnie niepokojące”. W jednym z badań<sup>182</sup> wykazano stosunkowo dużą akumulację klozapiny w mleku. Opublikowano opis przypadku<sup>183</sup> w którym opóźnienie mówienia u niemowlęcia przypisano prawdopodobnie klozapinie, którą matka przyjmowała zarówno w okresie ciąży, jak i podczas karmienia piersią. Choć nie opisano żadnego przypadku agranulocytozy u karmionych niemowląt, pozostaje ona teoretycznie ryzykiem związanym z leczeniem.<sup>184</sup>

### Ziprasidon

Ziprasidon nie był jeszcze oceniany. Nie ma opublikowanych badań dotyczących jego bezpieczeństwa w karmieniu piersią.

### Aripiprazol

Nie ma opisów przypadków ani badań dotyczących bezpieczeństwa aripiprazolu podczas laktacji.

### Podsumowanie dotyczące leków przeciwpsychotycznych

W związku z ograniczonymi danymi, jeśli kobieta karmi piersią podczas przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, należy ściśle monitorować niemowlę w kierunku możliwych działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania klozapiny, jako że istnieje teoretyczne ryzyko agranulocytozy u niemowlęcia.<sup>57</sup> W tabeli<sup>21,56,60,85-87,92,93,118-120,122-152,155-176</sup> przedstawiono podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa głównych leków psychotropowych stosowanych w okresie laktacji.

### Podsumowanie

Podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania leków w okresie karmienia piersią<sup>64,91,185</sup> stanowią następujące zasady kliniczne. Jest wiele dowodów sugerujących, że nieleczone zaburzenia psychiczne matki są szkodliwe zarówno

dla matki, jak i dla dziecka. Wszystkie leki psychotropowe przenikają do mleka matki. Należy zadać sobie pytanie, czy przepisanie leku jest konieczne. Jeśli tak, zalecana jest konsultacja lekarza matki (lekarza pierwszego kontaktu, położnika lub psychiatry) z pediatrą, mająca na celu wybór najbezpieczniejszego postępowania opcji. Jeśli pacjentka decyduje się kontynuować kar-

mienie piersią podczas przyjmowania leczenia psychotropowego, lekarz prowadzący powinien przejrzeć z nią dostępne informacje o leczeniu. Alternatywą do rozważenia w każdym przypadku jest niekarmienie piersią. Kiedy potrzebne jest leczenie, należy zastosować najbezpieczniejszy skuteczny lek. Należy zminimalizować ekspozycję, przepisując najniższą skuteczną dawkę

**TABELA 2**

### Zestawienie danych dotyczących stosowania leków psychotropowych w okresie karmienia piersią<sup>1,56,60,85-87,92,93,118-120,122-152,155-176</sup>

#### SSRI

- Dobrze zbadane, znany i korzystny profil bezpieczeństwa, niskie BML,<sup>56,86,87</sup> nieliczne ZN u niemowląt<sup>56</sup>
- Leki z wyboru: sertralina i paroksetyna<sup>60</sup>
- Możliwy duże IL w przypadku fluoksetyny<sup>92,93</sup> i citalopramu<sup>85</sup>

#### TLPD

- Małe IL,<sup>118</sup> w większości brak ZN<sup>56,119</sup>
- Doksepina: unikać stosowania, możliwa akumulacja<sup>120,122</sup>
- Nortrytylina: małe IL, brak ZN<sup>85,122,123</sup>
- Nortrytylina, imipramina, dezypramina, klomipramina: w większości przypadków brak ZN<sup>1,56,118</sup>

#### IMAO

- Brak danych

#### Nowsze leki przeciwdepresyjne

- Wenlafaksyna,<sup>56,124-126</sup> bupropion<sup>127,128</sup> trazodon<sup>130</sup> i mirtazapina<sup>131-133</sup>: małe BML lub IL, brak ZN
- Bupropion: możliwe napady u niemowląt<sup>129</sup>
- Duloksetyna: brak danych

#### Benzodiazepiny

- Z krótkim okresem półtrwania – małe BML, rzadkie ZN<sup>1,56,134-138</sup>
- Diazepam: małe BML,<sup>137,139,140</sup> doniesienia dotyczące letargii u niemowląt<sup>141,142</sup>

#### Zolpidem

- Małe BML w pięciu opisach przypadków<sup>143</sup>

#### Sole litu

- Duże BML,<sup>144-146</sup> duże IL,<sup>145,146,149</sup> znane ZN obejmujące toksyczność u niemowląt<sup>147,148</sup>

#### Karbamazepina

- Małe IL,<sup>152,155</sup> opisy ZN<sup>156-158</sup>

#### Kwas walproinowy

- Małe BML<sup>150</sup> i IL<sup>151,152</sup>

#### Lamotrygina

- Duże BML lecz brak doniesień na temat ZN<sup>159-163</sup>

#### Typowe leki przeciwpsychotyczne

- Haloperidol: duże BML lecz brak doniesień na temat ZN<sup>164,165</sup>
- Chlorpromazyna: doniesienie na temat ZN u jednego dziecka,<sup>166</sup> bez ZN w wieku 16 miesięcy ani 5 lat<sup>167</sup>

#### Atypowe leki przeciwpsychotyczne

- Nieliczne opisy przypadków
- Klozapina: duże BML z powodu akumulacji<sup>176</sup>
- Risperidon,<sup>168-170</sup> olanzapina<sup>171-173</sup> i kwetiapina<sup>174,175</sup>
- Są nieliczne opisy przypadków wskazujące na małe BML
- Olanzapina: opisane ZN<sup>173</sup>
- Ziprasidon i aripiprazol: brak danych

SSRI – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, BML – stężenie leku w mleku, ZN – opisywane zdarzenia niepożądane u niemowląt narażonych na wpływ leków, IL – stężenie leku u niemowląt, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, IMAO – inhibitory monoaminooksydazy.



leku umożliwiającą osiągnięcie remisji objawów. Preferowane są leki krótko działające w porównaniu z dłuższymi. Decyzję o karmieniu piersią należy zawsze rozważyć, biorąc pod uwagę ryzyko dla noworodka. Należy to zawsze w pełni omówić z pacjentką. Stosowanie niektórych leków może wiązać się z koniecznością monitorowania krwi niemowlęcia. Karmienie należy natychmiast przerwać, jeśli u niemowlęcia rozwijają się jakiegokolwiek nieprawidłowe objawy. Omówienie korzyści i ryzyka związanego z karmieniem piersią przez matkę stosującą leki psychotropowe winno być udukuementowane. Należy uświadomić matkę, że stosowanie leków psychotropowych może mieć inne, nieznanne jeszcze niepożądane skutki, gdyż aktualna wiedza jest oparta na ograniczonej liczbie danych. Jeśli pacjentka decyduje się kontynuować karmienie podczas przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, pediatra powinien monitorować niemowlę pod kątem mogących wystąpić działań niepożądanych. Zaproponowana przez FDA zasada oznakowania leków dotycząca ich stosowania w okresie ciąży zastąpi stosowane dotychczas oznaczenia literowe kategorii. Proponowany system oznakowania będzie zawierał więcej informacji na temat związanego ze stosowaniem leku ryzyka, uwarunkowań klinicznych oraz jakości danych wykorzystanych do ich określenia.

## Piśmiennictwo:

- U. S. Food and Drug Administration. Summary of Proposed Rule on Pregnancy and Lactation Labeling. Available at: [www.fda.gov/cder/regulatory/pregnancy\\_labeling/summary.htm](http://www.fda.gov/cder/regulatory/pregnancy_labeling/summary.htm). Accessed January 28, 2009.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation*. 2007; 87: 1-20.
- Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systemic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 554: 63-77.
- Habicht JP; WHO Expert Consultation. Expert consultation on the optimal duration of exclusive breastfeeding: the process, recommendations, and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol*. 2004; 554: 79-87.
- Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetrics and Gynecologists. Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol*. 2007; 109 (2 Pt 1): 479-480.
- Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1): CD003517.
- Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D. Breastfeeding and use of human milk, section on breastfeeding. *Pediatrics*. 2005; 115 (2): 496.
- Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;(153): 1-186.
- Leung AK, Sauve RS. Breast is best for babies. *J Natl Med Assoc*. 2005; 97 (7): 1010-1019.
- Chen A, Rogan WJ. Breastfeeding and the risk of postnatal death in the United States. *Pediatrics*. 2004; 113 (5): e435-e439.
- Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, Amenga-Etego S, Owusu-Agyei S, Kirkwood BR. Delayed breastfeeding initiation increases the risk of infant mortality. *Pediatrics*. 2006; 117 (3): e380-e386.
- Silfverdal SA, Bodin L, Olcen P. Protective effect of breastfeeding: an ecologic study of Haemophilus influenzae meningitis and breastfeeding in an Swedish population study. *Int J Epidemiol*. 1999; 28 (1): 152-156.
- Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998; 102 (3): E38.
- Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *BMJ*. 1990; 300 (6716): 11-16.
- Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr*. 1995; 126 (2): 191-197.
- Airfeen S, Black RE, Antelman G, Baqui A, Caulfield L, Becker S. Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka slums. *Pediatrics*. 2001; 108 (4): E67.
- Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2007; 27 (7): 428-433.
- Duffy, LC Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics*. 1997; 100 (4): E7.
- Duncan B, Ey J, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics*. 1993; 91 (5): 867-872.
- Chantry CJ, Howard CR, Auinger P. Full breastfeeding duration and associated decrease in respiratory tract infection in US children. *Pediatrics*. 2006; 117 (2): 425-432.
- Cushing AH, Samet JM, Lambert WE, et al. Breastfeeding reduces the risk of respiratory illness in infants. *Am J Epidemiol*. 1998; 147 (9): 863-870.
- Marild S, Hansson S, Jodel U, Oden A, Swedberg K. Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatr*. 2004; 93 (2): 164-168.
- Piscane A, Graziano L, Mazzarella G, Scarpellino B, Zona G. Breastfeeding and urinary tract infection. *J Pediatr*. 1992; 120 (1): 87-89.
- Ortega-Garcia JA, Ferris-Tortajada J, Torres-Cantero AM, et al. Full breastfeeding and paediatric cancer. *J Paediatr Child Health*. 2008; 44 (1-2): 10-13.
- Daniels JL, Olshan AF, Pollack BH, Shah NR, Stram DO. Breastfeeding and neuroblastoma, USA and Canada. *Cancer Causes Control*. 2002; 13 (5): 401-405.
- Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994; 17 (1): 13-19.
- Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001; 285 (19): 2461-2467.
- Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 1999; 319 (7203): 147-150.
- Grummer-Strawn LM, Mei Z; Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the centers for disease control and prevention pediatric nutrition surveillance system. *Pediatrics*. 2004; 113 (2): e81-e86.
- Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, et al. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes Relat Metab Disor*. 2003; 27 (2): 162-172.
- Armstrong J, Reilly JJ; Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet*. 2002; 359 (9322): 2003-2004.
- Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114 (4): 755-760.
- Oddy WH, Sherriff JL, De Klerk NH, et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am J Public Health*. 2004; 94 (9): 1531-1537.
- Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children. *BMJ*. 1999; 319 (7213): 815-819.
- Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordval SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002; 87 (6): 478-481.
- Shah, PS, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breastmilk to alleviate procedural pain in neonates: a systematic review. *Breastfeed Med*. 2007; 2 (2): 74-82.
- Shah, PS, Aliwalas L, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19; 3: CD004950.
- Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. The association between duration of breast feeding and adult intelligence. *JAMA*. 2002; 287 (18): 2365-2371.
- Silva AA, Mehta Z, O'Callaghan FJ. Duration of breast feeding and cognitive function: population based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21 (6): 435-441.
- Slykerman RF, Thompson JM, Breckoff DM, et al. Breastfeeding and intelligence of preschool children. *Acta Paediatr*. 2005; 94 (7): 827-829.
- Elwood PC, Pickering J, Gallacher JE, Hughs J, Davies D. Long term effect of breastfeeding: cognitive function in the Caerphilly cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59 (2): 130-133.
- Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*. 2006; 333 (7575): 945.
- Chau 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.
- Kramer FM, Stunkard AJ, Marshall KA, KcKinney S. Liebschutz J. Breast-feeding reduces maternal lowerbody fat. *J Am Diet Assoc*. 1993; 93 (4): 429-433.
- Dewey KG, Heinig MJ, Norrisen LA. Maternal weight-loss patterns during prolonged lactation. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58 (2): 162-166.
- Chang-Claude J, Eby N, Kiechle M, Bastert G, Becher H. Breastfeeding and breast cancer risk by age 50 among women in Germany. *Cancer Causes Control*. 2000; 11 (8): 687-695.
- Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42 (10): 963-973.
- Shema L, Ore L, Ben-Shachar M, Haj M, Linn S. The association between breastfeeding and breast cancer occurrence among Israeli Jewish women: a case control study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133 (8): 539-546.
- Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Breastfeeding experience and breast cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7 (5): 365-369.
- Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997; 76 (1): 118-123.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002; 360 (9328): 187-195.
- Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hanikson SE. Breastfeeding and the risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007; 18 (5): 517-523.
- Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Breastfeeding, menopause and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*. 1997; 8 (2): 188-191.
- Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 1990; 43 (6): 559-568.
- Ram KT, Bobby P, Hailpern SM, et al. Duration of lactation is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198 (3): 268. e1-e6.
- Ball TM, Wright AL. Health care costs of formula-feeding in the first year of life. *Pediatrics*. 1999; 103 (4 pt 2): 870-876.
- Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation. *CNS Drugs*. 2006; 20 (3): 187-198.

58. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of peripartur psychosis. *Br J Psychiatry*. 1987; 150: 662-673.
59. McNeil TF. A prospective study of postpartum psychoses in a high-risk group. 1. Clinical characteristics of the current postpartum episodes. *Acta Psychiatr Scand*. 1986; 74 (2): 205-216.
60. Newport DJ, Hostetter A, Arnold A, Stowe ZN. The treatment of postpartum depression: minimizing infant exposures. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Suppl 7: 31-44.
61. Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf*. 2007; 30 (2): 107-121.
62. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text rev. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 2000.
63. The International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. 10th rev. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
64. Cox J. Postnatal mental disorder; towards ICD-11. *World Psychiatry*. 2004; 3 (2): 96-97.
65. Nielsen Forman D, Videbech P, Hedegaard M, Dalby Salvig J, Secher NJ. Postpartum depression: identification of women at risk. *BJOG*. 2000; 107 (10): 1210-1217.
66. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders. *J Affect Disord*. 2005; 88 (1): 9-18.
67. Hales RE, Yudofsky SC, eds. *American Psychiatric Publishing Textbook of Clinical Psychiatry*. 4th ed. Arlington, VA: *American Psychiatric Publishing*; 2005.
68. Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy and in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006; 295 (5): 499-507.
69. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother*. 2004; 38 (7-8): 1265-1271.
70. Spinelli MG. A systemic investigation of 16 cases of neonaticide. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (5): 811-813.
71. Nager A, Sundquist K, Ramirez-Leon V, Johansson LM. Obstetric complications and postpartum psychosis: a follow-up study of 1.1 million first time mothers between 1975 and 2003 in Sweden. *Acta Psychiatr Scand*. 2008; 117 (1): 12-19.
72. Harlow BL, Vitonis AF, Sparen P, Cnattingius S, Joffe H, Hultman CM. Incidence of hospitalization for postpartum psychotic and bipolar episodes in women with and without prior prepregnancy or prenatal hospitalizations. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64 (1): 42-48.
73. Ross LE, McLean LM. Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (8): 1285-1298.
74. Cohen MM, Ansara D, Schei B, Stuckless N, Stewart DE. Posttraumatic stress disorder after pregnancy, labor and delivery. *J Womens Health (Larchmt)*. 2004; 13 (3): 315-324.
75. Maggioni C, Margola D, Filippi F. PTSD, risk factors, and expectations among women having a baby: a two wave longitudinal study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006; 27 (2): 81-90.
76. Zaers S, Waschke M, Ehler U. Depressive symptoms and symptoms of post-traumatic stress disorder in women after childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2008; 29 (1): 61-71.
77. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (1): 79-91.
78. Nilsson E, Lichenstein P, Cnattingius S, Murray RM, Hultman CM. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophr Res*. 2002; 58 (2-3): 221-229.
79. Zuckerman B, Bauchner H, Parker S, Cabral H. Maternal depressive symptoms during pregnancy, and newborn irritability. *J Dev Pediatr*. 1990; 11 (4): 190-194.
80. Gao W, Paterson J, Abbott M, Carter S, Iusitini L. Maternal mental health and child behaviour problems at 2 years, findings from the Pacific Islands Families Study. *Aust N S J Psychiatry*. 2007; 41 (11): 885-895.
81. Minkovitz CS, Strobino D, Scharfstein D, Hou W, Miller T, Mistry KB, Swartz K. Maternal depressive symptoms and children's receipt of health care in the first 3 years of life. *Pediatrics*. 2005; 115 (2): 306-314.
82. Hatton DC, Harrison-Hohner J, Coste S, et al. Symptoms of postpartum depression and breastfeeding. *J Hum Lac*. 2005; 21 (44): 444-449.
83. McLearn KT, Minkovitz CS, Strobino DM, Marks E, Hou W. Maternal depressive symptoms at 2 to 4 months post partum and early parenting practices. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160 (3): 279-284.
84. Paulson JF, Dauber S, Leiferman JA. Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior. *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 659-668.
85. Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, Rush AJ, et al. Children of currently depressed mothers: a STAR\*D ancillary study. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 (1): 126-136.
86. Biederman J, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Friedman D, Robin JA, Rosenbaum JF. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (1): 49-57.
87. Brennan PA, Hammen C, Anderson MJ, Bor W, Najman JM, Williams GM. Chronicity, severity, and timing of maternal depressive symptoms: relationships with child outcomes at age 5. *Dev Psychol*. 2000; 36 (6): 759-766.
88. Hammen C, Brennan PA. Severity, chronicity and timing of maternal depression and risk for adolescent offspring diagnosis in a community sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60 (3): 253-258.
89. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ, et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR\*D-child report. *JAMA*. 2006; 295 (12): 1389-1398.
90. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108 (3): 776-789.
91. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (6): 1066-1078.
92. Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65 (9): 1228-1234.
93. Hendrick V, Stowe ZN, Alshuler LL, et al. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. *Biol Psychiatry*. 2001; 50 (10): 775-782.
94. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast milk and developmental outcome of breastfed infants. *Br J Psychiatry*. 1998; 172: 175-178.
95. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36 (1): 42-47.
96. Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 73 (4): 330-337.
97. Hale TW, Shum S, Grossberg M. Fluoxetine toxicity in a breastfed infant. *Clin Pediatr*. 2001; 40 (12): 681-684.
98. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48 (4): 521-527.
99. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L, Flanagan P, Oh W. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1993; 32 (6): 1253-1255.
100. Hendrick V, Fukuchi A, Alshuler L, Widawski M, Wertheimer A, Brunhuber MV. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry*. 2001; 179: 163-166.
101. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, Foglea JP, Wheeler SB. Sertraline and nortriptyline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58 (3): 100-103.
102. Stowe ZN, Owens MJ, Landry JC, et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (9): 1255-1260.
103. Kristensen JH, Ilett KF, Duscil LJ, et al. Distribution and excretion of sertraline and N-desmethylsertraline in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45 (5): 453-457.
104. Wisner KL, Perel JM, Blumer J. Serum sertraline and N-desmethylsertraline levels in breast feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (5): 690-692.
105. Stowe SN, Hostetter AI, Owens MJ, et al. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (1): 73-80.
106. Epperson N, Czarkowski KA, Ward-O'Brian D, et al. Maternal sertraline treatment and serotonin transporter breast-feeding mother-infant pairs. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (10): 1631-1637.
107. Spigset O, Carieborg L, Ohman R, Norstrom A. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1997; 44 (3): 295-298.
108. Schmidt K, Oleson OV, Jensen PN. Citalopram and breast-feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 (2): 164-165.
109. Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72 (2): 184-191.
110. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Ilett KF. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 50 (3): 263-268.
111. Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breastfeeding. *Am J Obstet*. 2004; 190 (1): 218-221.
112. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp, Ilett KF. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylcitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62 (3): 316-322.
113. Gentile S. Escitalopram late in pregnancy and while breast-feeding. *Ann Pharmacother*. 2006; 40 (9): 1696-1697.
114. Castberg I, Spigset O. Excretion of escitalopram in breastmilk. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26 (5): 536-538.
115. Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Paech M, Ilett KF. The amount of fluvoxamine in milk is unlikely to be a cause of adverse effects in breastfed infants. *J Hum Lac*. 2002; 18 (2): 139-143.
116. Arnold LM, Suckow RF, Lichtenstein PK. Fluvoxamine concentrations in breast milk and in maternal and infant sera. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20 (4): 491-493.
117. Wright S, Dawling S, Ashford JJ. Excretion of Fluvoxamine in breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 31 (2): 209.
118. Hagg S, Greenberg K, Carleborg L. Excretion of Fluvoxamine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49 (3): 286-288.
119. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM, Peindl KS. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (2): 111-113.
120. Ohman R, Hagg S, Carleborg L, Spigset O. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (8): 519-523.
121. Misri S, Kim J, Riggs KW, Kostaras X. Paroxetine levels in postpartum depressed women, breast milk, and infant serum. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (11): 828-832.
122. Stowe SN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breastmilk and nursing infants. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (2): 185-189.
123. Merlob P, Stahl B, Sulkes J. Paroxetine during breastfeeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr*. 2004; 163 (3): 135-139.
124. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Investigation of pharmacokinetics and possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J Affect Disord*. 1997; 43 (3): 225-237.
125. Wisner KL, Perel JM, Foglia JP. Serum clomipramine and metabolite levels in four nursing mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56 (1): 17-20.
126. Matheson I, Pande H, Alvertsen AR. Respiratory depression caused by N-Desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet*. 1985; 2 (8464): 1124.
127. Frey OR, Scheidt P, von Brenndorff AI. Adverse effects in a newborn infant breast-fed by a mother treated with doxepin. *Ann Pharmacother*. 1999; 33 (6): 690-693.
128. Wisner KL, Perel JM. Serum nortriptyline levels in nursing mothers and their infants. *Am J Psychiatry*. 1991; 148 (9): 1234-1236.



129. Wisner KL, Perel JM, Findling RL, Hinnes RL. Nortriptyline and its hydroxymetabolites in breastfeeding mothers and newborns. *Psychopharmacol Bull.* 1997; 33 (2): 249-251.
130. Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, Paech M, Kohan R, Rampono J. Distribution of venlafaxine and its O-desmethyl metabolite in human milk and their effects in breastfed infants. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53 (1): 17-22.
131. Hendrick V, Alshuler L, Wertheimer A, Dunn WA. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (12): 2089-2090.
132. Ilett KF, Hackett LP, Duscil LJ, et al. Distribution and excretion of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45 (5): 459-462.
133. Baab SW, Peindl KS, Wisner KL. Serum bupropion levels in 2 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (10): 910-911.
134. Briggs GG, Samson JH, Ambrose PJ, Schroeder DH. Excretion of bupropion in breast milk. *Ann Pharmacother.* 1993; 27 (4): 431-433.
135. Chaudron LH, Schoenecker CJ. Bupropion and breast-feeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65: 881-882.
136. Verbeeck RK, Ross SG, McKenna EA. Excretion of trazodone in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1986; 22 (3): 367-370.
137. Kristensen JH, Ilett KF, Rampono J, Kohan R, Hackett LP. Transfer of the antidepressant mirtazapine into breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (3): 322-327.
138. Klier CM, Mossaheb N, Lee A, Zernig G. Mirtazapine and breastfeeding: maternal and infant plasma levels. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (2): 348-349.
139. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss U, Stuppaec C. Mirtazapine and breastfeeding. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (12): 2325.
140. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol.* 1994; 8 (6): 461-475.
141. Wretling M. Excretion of oxazepam in breastmilk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987; 33 (2): 209-210.
142. Summerfield RJ, Nielsen MS. Excretion of lorazepam into breast milk. *Br J Anaesth.* 1985; 57 (10): 1042-1043.
143. Duscil LJ, Good SM, Hall RW, Ilett KF. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 29 (1): 123-126.
144. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1995; 40 (3): 231-236.
145. Borgotta L, Jenny RW, Gruss L, Ong C, Barad D. Clinical significance of methohexital, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37 (3): 186-192.
146. Brandt R. Passage of diazepam and desmethyldiazepam into breast milk. *Arzneimittelforschung.* 1976; 26 (3): 454-457.
147. Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam and breast-feeding. *Lancet.* 1972; 1 (7749): 542-543.
148. Wesson DR, Camber S, Harkey M, Smith DE. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs.* 1985; 17 (1): 55-56.
149. Pons G, Francoual C, Guillet P, Moran C, Hermann P, bianchetti G, Thiercelin JF, Thenot JP, Olive G. Zolpidem excretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989; 37 (3): 245-248.
150. Sykes PA, Quarrie J, Alexander FW. Lithium carbonate and breast-feeding. *Br Med J.* 1976; 2 (6047): 1299.
151. Schou M, Amdison A. Lithium and pregnancy. Lithium ingestion by children breast-fed by women on lithium treatment. *Br Med J.* 1973; 2 (5859): 138.
152. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007; 164 (2): 342-345.
153. Tunnessen WW Jr, Hertz CG. Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr.* 1972; 81 (4): 804-807.
154. Woody JN, London WL, Willbanks GD Jr. Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics.* 1971; 47 (1): 94-96.
155. Moretti ME, Koren G, Verjee Z, Ito S. Monitoring lithium in breast milk: an individualized approach for breast-feeding mothers. *Ther Drug Monit.* 2003; 25 (3): 364-366.
156. Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981; 219 (3): 768-777.
157. Piontek CM, Baab S, Peindl KS, Wisner KL. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (3): 170-172.
158. Wisner KL, Perel JM. Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18 (2): 167-169.
159. Philbert A, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand.* 1985; 72 (5): 460-463.
160. Stahl MM, 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.
161. Niebyl JR, Blake DA, Freeman JM, Luff RD. Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 1979; 53 (1): 139-140.
162. Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother.* 1992; 26 (12): 1563-1565.
163. Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding. *Eur J Pediatr.* 1990; 150 (2): 136-138.
164. Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (4): 644-647.
165. Liporace J, Kao A, D'Abreu. Concerns regarding lamotrigine and breast feeding. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 (1): 102-105.
166. Tomson T, Ohman I, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia.* 1997; 38 (9): 1039-1041.
167. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia.* 2000; 41 (6): 709-713.
168. Rubin ET, Lee A, Ito S. When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs. *Can J Clin Pharmacol.* 2004; 11 (2): e257-e266.
169. Rambeck B, Kurlmann G, Stodieck SR, May TW, Jurgens U. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997; 51 (6): 481-484.
170. Whalley LJ, Blain PG, Prime JK. Haloperidol secreted in breast milk. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 282 (6278): 1746-1747.
171. 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.
172. Wiles DH, Orr MW, Kolakowska T. Chlorpromazine levels in plasma and milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 5 (3): 272-273.
173. Kris EB, Carmichael DM. Chlorpromazine maintenance therapy during pregnancy and confinement. *Psychiatr Q.* 1957; 31 (4): 690-695.
174. Aichhorn W, Stuppaec C, Whitworth AB. Risperidone and breast-feeding. *J Psychopharmacol.* 2005; 19 (2): 211-213.
175. Ilett KF, Hackett LP, Kristensen JH, Waddadi KS, Gardiner SJ, Begg EJ. Transfer of risperidone and 9-hydroxyrisperidone into human milk. *Ann Pharmacother.* 2004; 38 (2): 273-276.
176. Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE, Hackett LP, Ilett KF. Risperidone distribution and excretion into human milk: a case report and estimated infant exposure during breast feeding. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20 (2): 285-286.
177. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ, et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry.* 2003; 160 (8): 1428-1431.
178. Croke S, Buist A, Hackett LP, Ilett KF, Norman TR, Burrows GD. Olanzapine excretion in human breast milk: estimation of infant exposure. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5 (3): 243-247.
179. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20 (4): 399-403.
180. Lee A, Gliessbrecht E, Dunn E, Ito S. Excretion of quetiapine in breast milk. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (9): 1715-1716.
181. Rampono J, Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Quetiapine and breast feeding. *Ann Pharmacother.* 2007; 41 (4): 711-714.
182. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleishchhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk. *Am J Psychiatry.* 1994; 151 (6): 945.
183. Mendheker DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007; 19 (2): 196-197.
184. Jain AI, Lacy T. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(3): 177-191.
185. Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetrics and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol.* 2007; 109 (2 Pt 1): 479-480.