

## Αντιυπερτασικά φάρμακα κατά τη γαλουχία

**Μ.-Π. Ξενιτοπούλου<sup>1</sup>**  
**A. Μαλλιώρα<sup>1</sup>**  
**A. Λαζαρίδης<sup>1</sup>**  
**T. Αθανασιάδου<sup>1</sup>**

**E. Χάιδα<sup>1</sup>**  
**M. Μελιοπούλου<sup>1</sup>**  
**E. Γκαλιαγκούση<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες μητρικής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ η επίπτωση και η σοβαρότητά τους δεν περιορίζονται στην περίοδο της κύησης, αλλά επεκτείνονται και στη λοχεία. Η αρτηριακή πίεση συνήθως παρουσιάζει χαρακτηριστική αύξηση μεταξύ της τρίτης και έκτης ημέρας μετά τον τοκετό, γεγονός που καθιστά τη μεταγεννητική παρακολούθηση κρίσιμη για την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση εμμένουσας ή νέας υπέρτασης. Η επιλογή της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής κατά τη λοχεία απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς πολλές γυναίκες θηλάζουν και το βρέφος μπορεί να εκτεθεί σε φαρμακευτικές ουσίες μέσω του μητρικού γάλακτος. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι αρκετά αντιυπερτασικά, όπως η νιφεδιπίνη, η αμλοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η λαβεταλόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη, εμφανίζουν χαμηλή απέκκριση στο μητρικό γάλα και θεωρούνται κατά κανόνα ασφαλή για χρήση στη γαλουχία. Αντιθέτως, φάρμακα όπως η φελοδιπίνη, η στενολόλη και η σοταλόλη σχετίζονται με έκθεση του νεογνού σε υψηλότερες σχετικές δόσεις και πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ για ουσίες όπως η βισοπρολόλη, η καρβεδιλόλη και η νεπιβολόλη τα κλινικά δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή. Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την ανάγκη εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης, με στόχο την εξασφάλιση αποτελεσματικής ρύθμισης της μητρικής αρτηριακής πίεσης χωρίς να διακινδυνεύεται η ασφάλεια του θηλάσμου. Παρά την πρόοδο στη φαρμακοκινητική τεκμηρίωση, απαιτούνται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες για τη βέλτιστη διαχείριση των υπερτασικών γυναικών στη λοχεία.

**Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή υπέρταση, αντιυπερτασικά, γαλουχία, θηλάσμος, φαρμακοκινητική

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ), που αφορούν τη χρόνια αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), την υπέρταση της κύησης, την προεκλαμψία, την εκλαμψία και το σύνδρομο HELLP, αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι οι ΥΔΚ επιπλέκουν το 10% των κνήσεων παγκοσμίως, ενώ 10% περίπου των μητρικών θανάτων λόγω ΥΔΚ συμβαίνουν κατά την περίοδο της λοχείας<sup>1,2</sup>.

Κατά τη λοχεία, φυσιολογικά, παρατηρείται άνοδος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό, ακόμη και σε γυναίκες με νορμοτασικές κνήσεις. Αυτό μπορεί να συμβαίνει

ιατρογενώς, λόγω χορήγησης κατά τον τοκετό αγγαιοδραστικών φαρμάκων και ενδοφλέβιων υγρών, μεταγίσεων αίματος ή και του φαινομένου της «αυτομετάγγισης» κάποιου όγκου αίματος από τη μήτρα στη συστηματική κυκλοφορία<sup>3</sup>. Στην περίπτωση αυτή, η ΑΠ συνήθως επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 6 ημερών<sup>4</sup>.

Παθολογικά, η ΑΥ στην περιγεννητική περίοδο μπορεί να οφείλεται σε ήδη υπάρχουσα υπέρταση στην κύηση (είτε χρόνια ΑΥ, είτε υπέρταση κύησης με προεκλαμψία), σε de novo προεκλαμψία, σε ιατρογενείς παράγοντες, όπως φαρμακευτική αγωγή, σε ανεπαρκή αναλγησία ή σε ψυχικό στρες<sup>2</sup>. Κατά την περίοδο της λοχείας, η ΑΠ επανέρχεται εντός

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Καθηγήτρια Παθολογίας-Υπέρτασης • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» • Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας • ΤΚ 56429, Θεσσαλονίκη • E-mail: eugalant@yahoo.com

φυσιολογικών ορίων στις πρώτες 6-12 εβδομάδες σε γυναίκες με υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία<sup>4</sup>. Εξαιρέση αποτελεί ο φαινότυπος “late postpartum hypertension” στον οποίο η ΑΥ εμφανίζεται 6 μήνες μετά τον τοκετό και παρέχεται κάποιους μήνες αργότερα. Ως αποτέλεσμα, πολλές θηλάζουσες μητέρες θα χρειαστούν αντιυπερτασική αγωγή κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Παρότι η ανάγκη για αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ στη λοχεία είναι συχνά επιτακτική, τα τεκμηριωμένα οφέλη του θηλασμού για τη μητέρα και το βρέφος καθιστούν την απόφαση συνέχισης της φαρμακευτικής αγωγής έναν συχνό προβληματισμό για τους κλινικούς γιατρούς, οι οποίοι καλούνται να ισορροπήσουν ανάμεσα στη θεραπευτική αναγκαιότητα και τη διασφάλιση του ασφαλούς θηλασμού. Μάλιστα, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Rameez et al. έδειξε πως ο θηλασμός για περισσότερο από 12 μήνες συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ αργότερα στη ζωή της γυναίκας, σε σύγκριση με τον θηλασμό για λιγότερο από 12 μήνες<sup>5</sup>. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη καλύτερης κατανόησης της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε θηλάζουσες μητέρες. Ωστόσο, η έρευνα σε αυτόν τον τομέα παραμένει περιορισμένη και οι κλινικές οδηγίες για τα συνιστώμενα φάρμακα είναι ακόμη σπάνιες.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να αναδείξει τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που καθιστούν συγκεκριμένα αντιυπερτασικά φάρμακα ασφαλή κατά τη γαλουχία, να παρουσιάσει τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη ρύθμιση της ΑΠ στη θηλάζουσα μητέρα και να συνοψίσει τις κυριότερες κατευθυντήριες οδηγίες που διαμορφώνουν τη σύγχρονη κλινική πρακτική.

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη γαλουχία, ελλείψει ελεγχόμενων κλινικών μελετών, βασίζεται σε συνδυασμό φαρμακοκινητικών δεδομένων και αποτελεσμάτων από μελέτες παρατήρησης. Είναι γεγονός ότι η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας προκαλεί συχνά ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό και το βρέφος. Γενικά τα αντιυπερτασικά φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις<sup>6</sup>. Η επίδραση που μπορεί να έχει ένα φάρμακο που λαμβάνει η μητέρα στο νεογνό κατά τη γαλουχία φαίνεται να εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως η πο-

σότητα του φαρμάκου που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, ο βαθμός της από του στόματος απορρόφησής του από το νεογνό/βρέφος και οι πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις στο ίδιο το νεογνό/βρέφος<sup>7</sup>. Η ποσότητα του μητρικού γάλακτος, η βιοδιαθεσιμότητα και ο τρόπος κάθαρσης του φαρμάκου και τα γενικότερα χαρακτηριστικά του (π.χ. λιποφιλία, χαμηλή πρωτεϊνική δέσμευση, ηλεκτρική ουδετερότητα) αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες που επηρεάζουν τις επιπτώσεις του φαρμάκου στο νεογνό<sup>1</sup>.

Παρότι κατά τη διάρκεια της κύησης, οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στην κυκλοφορία του εμβρύου είναι γενικά συγκρίσιμες με τα θεραπευτικά επίπεδα της μητέρας, λόγω της διαπλακουντιακής μεταφοράς, όταν η φαρμακευτική αγωγή συνεχίζεται μετά τον τοκετό και η μητέρα θηλάζει, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα του βρέφους συνήθως μειώνονται με την πάροδο του χρόνου<sup>8</sup>. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι, παρ' όλο που πολλά φάρμακα περνούν από το πλάσμα της μητέρας στο μητρικό γάλα, η ποσότητα του φαρμάκου που προσλαμβάνει το βρέφος είναι συνήθως μικρή και μειώνεται επιπλέον από την ικανότητα του βρέφους να μεταβολίζει και να αποβάλλει το φάρμακο. Επιπρόσθετα, η χαμηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου οδηγεί σε ακόμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα του βρέφους, παρά την παρουσία του στο μητρικό γάλα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην τυχόν παρουσία παραγόντων που αφορούν στο ίδιο το βρέφος, όπως η προωρότητα και η ύπαρξη νεφρικής νόσου, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα του βρέφους να μεταβολίζει τα φάρμακα που υπάρχουν στο μητρικό γάλα και να αυξήσουν τον κίνδυνο τοξικότητας.

Επιπλέον, στην αρχή της λοχείας, επιτρέπεται η παρακρινής μεταφορά φαρμάκων στο μητρικό γάλα, οδηγώντας σε σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου κατά τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό<sup>7</sup>. Με τον όρο «παρακρινής μεταφορά» περιγράφεται η διαδικασία όπου τα διάφορα μόρια μπορούν να εισέλθουν στο γάλα μέσω παρακυτταρικών ή διακυτταρικών οδών, οι οποίες επηρεάζονται από τη λειτουργική κατάσταση του μαζικού αδένου και ρυθμίζονται από ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες και πιθανώς από μηχανικούς περιορισμούς. Έτσι, το μαζικό επιθήλιο είναι διαπερατό πριν από τη γαλουχία, επιτρέποντας άμεσες παρακυτταρικές ανταλλαγές μορίων μεταξύ του διάμεσου χώρου και του κυψελιδικού αυλού και αναστέλλονται κατά τις πρώτες ημέρες της γαλουχίας μετά το κλείσιμο των στεγανών συνδέσμων (tight junctions),

γεγονός πυροδοτούμενο από ορμονικές μεταβολές. Κατά συνέπεια, εγκαθίστανται και διατηρούνται μεγάλες διαεπιθηλιακές διαβαθμίσεις συγκέντρωσης για ιόντα και μακρομόρια μεταξύ αίματος και γάλακτος με αποτέλεσμα, μετά τις πρώτες ημέρες, η μεταφορά φαρμάκων να γίνεται πλέον διακυτταρικά, μέσω μεταφορέων γλυκόζης, ιόντων, αμινοξέων και ακουαπορινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στην πορεία, τα φάρμακα με υψηλή δέσμευση σε πρωτεΐνες του μητρικού ορού, χαμηλή λιποδιαλυτότητα, υψηλότερη οξύτητα και μεγάλο μοριακό βάρος να είναι λιγότερο πιθανό να μεταφερθούν στο μητρικό γάλα<sup>7, 9, 10</sup>. Διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ίδιων των φαρμάκων μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη συγκέντρωσή τους στο μητρικό γάλα. Τα φάρμακα που παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ), για παράδειγμα, είναι πιθανότερο να συσσωρευτούν στο μητρικό γάλα.

Λόγω της έλλειψης κλινικών δεδομένων, η αξιολόγηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στο μητρικό γάλα αποδίδεται συνήθως μέσω του λόγου της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μητρικό γάλα και στο μητρικό πλάσμα (M: P). Έτσι εκφράζεται η σχετική κατανομή ενός φαρμάκου στο μητρικό γάλα σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή του στο πλάσμα της μητέρας.

Η σχετική δόση βρέφους (Relative Infant Dose – RID) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της έκθεσης του βρέφους σε ένα φάρμακο. Αντιπροσωπεύει τη δόση που λαμβάνεται μέσω του μητρικού γάλακτος σε σύγκριση με τη δόση που έλαβε η μητέρα και εκφράζεται ως ποσοστό που ισοδυναμεί με το μέγιστο ποσοστό της μητρικής δόσης (ανά κιλό βάρους της μητέρας) που λαμβάνει μέσω του μητρικού γάλακτος το βρέφος (ανά κιλό βάρους του) στη διάρκεια μιας ημέρας. Τιμές RID μικρότερες του 10% θεωρούνται γενικά ασφαλείς<sup>7, 8</sup>.

Για την ασφάλεια των φαρμάκων όσον αφορά την απέκκρισή τους στο μητρικό γάλα, συστήνεται η συμβουλή της βάσης δεδομένων Drugs and Lactation Database (LactMed®)<sup>11</sup>.

## ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

### – Νιφεδιπίνη

Η νιφεδιπίνη εκκρίνεται σε χαμηλή ποσότητα στο μητρικό γάλα, ενώ δεν έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά που έχουν φαινομενικά εκτεθεί στη νιφεδιπίνη με δόση έως 30 mg ημερησίως που ελάμβανε η μητέρα για διάστημα έως και 6 μήνες μετά τον τοκετό<sup>11</sup>. Φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των διεθνών επιστημονικών εταιρειών

[European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)] όσον αφορά την ασφάλεια χορήγησης της νιφεδιπίνης στη γαλουχία<sup>3, 12, 13</sup>. Ευεργετική δράση φαίνεται να παρουσιάζει και στην επώδυνη αγγειοσυσπασση της θηλής/φαινόμενο Raynaud που μπορεί να εμφανιστεί στις θηλάζουσες μητέρες.

Η ασφάλεια του φαρμάκου ενδεχομένως να έγκειται στη μεγάλη σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (92%-98%), αποτρέποντας την παθητική διάχυση στο μητρικό γάλα<sup>14</sup>. Δεκατρείς γυναίκες που ελάμβαναν μέση ημερήσια δόση 40 mg νιφεδιπίνης έδωσαν δείγματα μητρικού γάλακτος στις 7 ημέρες μετά τον τοκετό<sup>15, 16</sup>. Η RID εκτιμήθηκε στο 0,1%. Επιπλέον, σε μία σειρά περιστατικών (case series) που περιελάμβανε 11 εγκύους, από τις οποίες οι 6 αξιολογήθηκαν για τα επίπεδα νιφεδιπίνης στο μητρικό γάλα, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα<sup>17</sup>. Χρησιμοποιήθηκε δόση 10 mg τρεις φορές την ημέρα και τα επίπεδα μετρήθηκαν από 1 έως 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Τα επίπεδα στο γάλα κυμάνθηκαν από >1 έως 10,3 ng/ml (διάμεση τιμή 3,5 ng/ml) σε 6 από τις 11 ασθενείς. Παρόμοια επίπεδα, >1 έως 9,4 ng/ml, βρέθηκαν και σε γυναίκες που είχαν διακόψει τη θεραπεία τρεις ημέρες νωρίτερα. Συμπερασματικά, οι συγκεντρώσεις νιφεδιπίνης στο μητρικό γάλα ήταν χαμηλές και θεωρήθηκε ασφαλές να χορηγηθεί σε θηλάζουσες γυναίκες. Λίγες μεμονωμένες αναφορές περιστατικών υποστηρίζουν επίσης την άποψη αυτή<sup>18, 19</sup>.

### – Αμιλοδιπίνη

Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζουν πως η αμιλοδιπίνη είναι ασφαλής για χορήγηση κατά τη γαλουχία<sup>11</sup>, γεγονός που σχετίζεται με την υψηλή συνδεσιμότητά της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (93%)<sup>20</sup>. Τριάντα μία θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν από του στόματος αμιλοδιπίνη (μέση δόση 6 mg) μία φορά την ημέρα συμμετείχαν σε κλινική μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο μητρικό γάλα και στο αίμα του νεογνού<sup>21</sup>. Οι συγκεντρώσεις της αμιλοδιπίνης στο πλάσμα και στο μητρικό γάλα πριν από τη δόση προσδιορίστηκαν την 6η ημέρα ή αργότερα μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Οι διάμεσες τιμές των συγκεντρώσεων της αμιλοδιπίνης στο πλάσμα και στο γάλα ήταν 15,5 και 11,5 ng/mL, αντίστοιχα. Η διάμεση τιμή της RID της αμιλοδιπίνης ήταν 4,2%, εντός ασφαλών ορίων. Σε μια άλλη μελέτη των Aoki et al, δείγματα πλάσματος και μητρικού γάλακτος συλλέχθηκαν από οκτώ θηλάζου-

σες μητέρες και τα εννέα νεογνά τους<sup>22</sup>. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις αμιλοδιπίνης στο πλάσμα των μητέρων κυμάνθηκαν από 4,4 έως 14,7 ng/mL και από 6,5 έως 19,7 ng/mL στο γάλα. Η RID αντιστοιχούσε στο 3,4%. Όλες οι συγκεντρώσεις αμιλοδιπίνης στο πλάσμα των νεογνών ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (0,4 ng/mL). Γενικώς, φαίνεται από τα περιορισμένα κλινικά δεδομένα ότι η δόση της αμιλοδιπίνης είναι είτε μη ανιχνεύσιμη είτε ελάχιστα ανιχνεύσιμη στα νεογνά, χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξή τους<sup>23, 24</sup>.

### – Νικαρδιπίνη

Σύμφωνα με τη βάση LactMed, πολύ μικρές ποσότητες νικαρδιπίνης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα<sup>11</sup>. Από τους Jarreau et al., μελετήθηκαν 10 γυναίκες που έλαβαν από του στόματος νικαρδιπίνη 4 έως 14 ημέρες μετά τον τοκετό, σε διαφορετικές δοσολογίες τόσο από του στόματος όσο και ενδοφλέβια. Εκτιμήθηκε η RID στο 0,073% με την από του στόματος δόση και RID 0,14% με την ενδοφλέβια δόση<sup>25</sup>. Επιπλέον, 18 γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία που έλαβαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση νικαρδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό, εμφάνισαν διάμεση συγκέντρωση νικαρδιπίνης στο μητρικό γάλα 4,7 μg/L (μέση τιμή 6,9 μg/L, εύρος 2,3-37,7 μg/L)<sup>26</sup>. Τα επίπεδα νικαρδιπίνης στο γάλα ήταν ανάλογα με τα επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας. Η διάμεση RID ήταν 0,045% (μέση τιμή 0,08%, εύρος 0,006%-0,33%), ενισχύοντας τα δεδομένα για την ασφάλεια του φαρμάκου στη γαλουχία.

### – Φελοδιπίνη

Παρ' όλο που θεωρείται σχετικά ασφαλής επιλογή λόγω μη επαρκών διαθέσιμων δεδομένων για τη φελοδιπίνη συστήνεται η χρήση εναλλακτικού φαρμάκου στις θηλάζουσες γυναίκες<sup>11, 16</sup>.

### – Βεραπαμίλη

Σύμφωνα με το LactMed, η βεραπαμίλη είναι απίθανο να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη, ιδιαίτερα σε εκείνα που είναι άνω των δύο μηνών<sup>11</sup>. Ωστόσο, δεδομένου ότι η αντιπερτασική θεραπεία συχνά ξεκινά στην άμεση λοχεία, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση της ασφάλειας της βεραπαμίλης και σε νεογνά και βρέφη κάτω των δύο μηνών<sup>8</sup>. Η συγκέντρωση της βεραπαμίλης στο μητρικό γάλα και στον ορό προσδιορίστηκε 3-5 ημέρες μετά τον τοκετό σε μία γυναίκα 25 ετών που ελάμβανε βεραπαμίλη 240 mg ημερησίως. Η συνολική αποβολή της στο γάλα ήταν

μικρότερη από 0,01% της χορηγούμενης δόσης<sup>27</sup> και τα επίπεδα βεραπαμίλης στο πλάσμα του νεογνού αντιστοιχούσαν σε 2,1 μg/L<sup>28</sup>. Μελέτες σχετικά με την αποβολή της βεραπαμίλης στο μητρικό γάλα σε δύο μεγαλύτερα βρέφη ανέδειξαν μη ανιχνεύσιμα επίπεδα βεραπαμίλης στα βρέφη<sup>27, 29</sup>.

Οι οδηγίες της ESH θεωρούν τη βεραπαμίλη ασφαλή για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η RID για τη βεραπαμίλη είναι <1% της προσαρμοσμένης στο βάρος δόσης που λαμβάνει η μητέρα, συνεπώς θεωρείται επιτρεπτή η χορήγησή της στη γαλουχία, παρά την αντίθετη γνώμη κάποιων κατασκευαστών<sup>3, 28-30</sup>. Αξιίζει να σημειωθεί ότι η βεραπαμίλη μπορεί να προκαλέσει υπερπρολακτιναιμία και γαλακτορροια, ωστόσο η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων σε θηλάζουσες μητέρες δεν είναι γνωστή, ενώ τα επίπεδα προλακτίνης σε μια μητέρα με εγκυτεστημένη γαλουχία ενδέχεται να μην επηρεάζουν την ικανότητά της να θηλάζει<sup>30</sup>.

### – Διλτιαζέμη

Λόγω της υψηλής σύνδεσής της με πρωτεΐνες του ορού (70%-80%) και με χρόνο ημίσειας ζωής 3-4,5 ώρες, η διλτιαζέμη δεν θεωρείται ότι έχει κάποια σημαντική επίδραση στο νεογνό<sup>11, 31</sup>, παρ' όλο που τα δεδομένα για το συγκεκριμένο φάρμακο είναι περιορισμένα. Από μια αναφορά περιστατικού μητέρας, η οποία ελάμβανε 60 mg διλτιαζέμης τέσσερις φορές ημερησίως στις 14 ημέρες μετά τον τοκετό, φάνηκε ότι τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στο γάλα ήταν 190 έως 230 μg/L περίπου 2 ώρες μετά τη δόση. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των μέγιστων επιπέδων στο γάλα αυτής της γυναίκας, για ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος η RID εκτιμήθηκε ίση με 0,9%<sup>11, 32</sup>.

### Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας στη συνδεσιμότητα των β-αποκλειστών με τις πρωτεΐνες αλλά και τον χρόνο ημίσειας ζωής, είναι αδύνατη η καθολική σύσταση για την καταλληλότητα της χορήγησής τους κατά τη γαλουχία<sup>33</sup>.

### – Προπρανολόλη

Η προπρανολόλη συνδέεται σε μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες πλάσματος (87%) και έχοντας χρόνο ημίσειας ζωής 3-6 ώρες είναι από τα φάρμακα που προτιμώνται στις θηλάζουσες γυναίκες<sup>34</sup>. Με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα, ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος εκτιμάται ότι λαμβάνει το φάρμακο σε RID λιγότερο από 0,1%-0,9%<sup>35, 36</sup>.

### – Μετοπρολόλη

Η μετοπρολόλη, παρά το χαμηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (περίπου 10%), τη μέτρια νεφρική απέκκριση (περίπου 40%) και τον ενδιάμεσο χρόνο ημίσειας ζωής, θεωρείται ότι ενέχει σχετικά μικρό κίνδυνο συσσώρευσης στο βρέφος κατά τη γαλουχία<sup>11</sup>. Σε πέντε θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν δόση 100-200 mg δύο φορές την ημέρα, τα επίπεδα του φαρμάκου στο μητρικό γάλα ήταν συνήθως <420 mcg/L ενώ ένα θηλάζον βρέφος ελάμβανε περίπου έως 0,07 mg/kg ημερησίως (σε δόση μητέρας 200 mg ημερησίως)<sup>37</sup>.

### – Λαβεταλόλη

Η λαβεταλόλη είναι ασφαλές φάρμακο κατά το θηλασμό, χρησιμοποιείται άλλωστε ως πρώτη επιλογή και στη θεραπεία των υπερτασικών διαταραχών κατά τη διάρκεια της κύησης. Συνδέεται κατά 50% με τις πρωτεΐνες πλάσματος, εμφανίζει 5% νεφρική απέκκριση και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5,5 ώρες<sup>11, 38</sup>. Σύμφωνα με τη βάση LactMed, η εκτιμώμενη μέση RID κυμαίνεται μεταξύ 0,004% και 0,07%<sup>11</sup>. Ωστόσο, σε ένα πρόωρο βρέφος 26 εβδομάδων, βάρους 640 γραμμαρίων, αναπτύχθηκε φλεβοκομβική βραδυκαρδία (80-90 bpm) μετά την έναρξη σίτισης με μητρικό γάλα μέσω ρινογαστρικού καθετήρα την 8η ημέρα ζωής<sup>39</sup>. Η μητέρα ελάμβανε λαβεταλόλη 300 mg δύο φορές ημερησίως από το στόμα, ενώ δεν εντοπίστηκαν άλλες αιτίες για τη βραδυκαρδία, η οποία υποχώρησε μέσα σε 24 ώρες από την αντικατάσταση του μητρικού γάλακτος με φόρμουλα. Η σοβαρή προωρότητα του βρέφους σε συνδυασμό με την αρκετά υψηλή δόση του φαρμάκου πιθανώς να επηρέασαν σημαντικά την επίδραση της λαβεταλόλης. Επιπλέον, το φάρμακο έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση φαινομένου Raynaud στη θηλή του μαστού<sup>11</sup>. Η ενδοφλέβια μορφή της λαβεταλόλης φαίνεται επίσης να αυξάνει τα επίπεδα προλακτίνης στον ορό, φαινόμενο που δεν παρατηρείται κατά τη χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα<sup>40, 41</sup>.

### – Νεπιβολόλη και καρβεδιλόλη

Η νεπιβολόλη φαίνεται να παρουσιάζει μέτριο κίνδυνο συσσώρευσης στα νεογνά και τα βρέφη<sup>11</sup>. Αυτό συμβαίνει διότι παρά τη μεγάλη συνδεσιμότητά της με τις πρωτεΐνες, που φτάνει έως 98%, χαρακτηρίζεται από μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (12-19 ώρες για τον ενεργό μεταβολίτη της D-νεπιβολόλη)<sup>42</sup>. Το ίδιο ισχύει και για την καρβεδιλόλη που παρουσιάζει 95% συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες και χρόνο ημίσειας ζωής 6-7 ώρες, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται ως φαινομενικά ασφαλές φάρμακο

για χρήση στη γαλουχία<sup>11, 43</sup>. Ωστόσο, καθώς λείπουν τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση τους σε θηλάζουσες γυναίκες, συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου εφόσον είναι δυνατόν.

### – Βισοπρολόλη

Σε αντίθεση με τις νεπιβολόλη και καρβεδιλόλη, η βισοπρολόλη φαίνεται να αντενδείκνυται στη γαλουχία δεδομένων των φαρμακοκινητικών της χαρακτηριστικών, στα οποία περιλαμβάνεται η συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες (30%) και ο σχετικά μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής (9-12 ώρες)<sup>11, 44</sup>. Στις αντενδείξεις προστίθεται η μεγάλη νεφρική της κάθαρση (50%) που θα μπορούσε να ευδωάσει τη συσσώρευση του φαρμάκου στην κυκλοφορία, ιδίως σε πρόωρα νεογνά.

Μία προοπτική μελέτη ενέταξε 11 γυναίκες που ελάμβαναν βισοπρολόλη σε μέση δόση 2,5 mg ημερησίως (εύρος 1 έως 5 mg) κατά τη διάρκεια του θηλασμού (8 αποκλειστικά θηλάζουσες)<sup>45</sup>. Ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε δύο βρέφη, εκ των οποίων το ένα παρουσίασε υπηγλία και το άλλο χαμηλή πρόσληψη βάρους, με μέση ηλικία των βρεφών κατά την παρακολούθηση τους 49 μίνες. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη σε εγκύους που ελάμβαναν β-αποκλειστή ζητήθηκε από τις μητέρες να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τον θηλασμό μετά τον τοκετό και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη τους<sup>46</sup>. Τέσσερις μητέρες ανέφεραν ότι ελάμβαναν βισοπρολόλη (ωστόσο σε μη καθορισμένες δόσεις) κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα βρέφη.

Η βάση LactMed δεν θεωρεί αντένδειξη τη βισοπρολόλη αν είναι απαραίτητη για τη μητέρα, ωστόσο ξεκαθαρίζεται ότι αν υπάρχει εναλλακτική επιλογή φαρμάκου προτείνεται αυτή.

### – Ατενολόλη

Η ατενολόλη, με 10% συνδεσιμότητα σε πρωτεΐνες, 85% νεφρική απέκκριση και χρόνο ημίσειας ζωής 6-7 ώρες, αποτελεί φάρμακο με μεγάλες πιθανότητες συσσώρευσης στο νεογνό<sup>11, 47</sup>. Αν και πιθανώς ο απομακρυσμένος χρονικά θηλασμός σε σχέση με τη λήψη της δόσης της ατενολόλης φαίνεται να έχει κάποιο μικρό όφελος στη μείωση της έκθεσης του βρέφους, ο χρόνος εμφάνισης της μέγιστης συγκέντρωσης στο γάλα είναι απρόβλεπτος, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου<sup>48</sup>. Σε μια μελέτη παρατήρησης, από τρεις θηλάζουσες γυναίκες που ελάμβαναν ατενολόλη 1 έως 4,25 μίνες μετά τον τοκετό, εξετάστηκαν 8 δείγματα μητρικού

γάλακτος, σε διάστημα 12 έως 24 ωρών<sup>49</sup>. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν ήταν 100 mg μία φορά την ημέρα, 25 mg δύο φορές την ημέρα και 25 mg ημερησίως. Στις γυναίκες που ελάμβαναν το φάρμακο μία φορά την ημέρα, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο γάλα παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, ενώ στη γυναίκα που το ελάμβανε δύο φορές την ημέρα, τα επίπεδα στο γάλα παρέμειναν σχετικά σταθερά. Η RID κυμάνθηκε μεταξύ 14% και 18%. Μάλιστα, κυάνωση, βραδυκαρδία και υποθερμία παρατηρήθηκαν σε ένα βρέφος 5 ημερών, πιθανότατα λόγω της ατενολόλης στο μητρικό γάλα<sup>50</sup>. Η μητέρα ελάμβανε ατενολόλη 50 mg δύο φορές την ημέρα. Τα συμπτώματα συνεχίστηκαν έως την 8η ημέρα, οπότε και διακόπηκε ο θηλασμός.

## ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

### – Φουροσεμίδα

Ελάχιστα φαίνεται να είναι τα δεδομένα όσον αφορά τη χρήση της φουροσεμίδης στις θηλάζουσες μητέρες. Παρ' όλ' αυτά πρόκειται για φάρμακο με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2 ώρες) και υψηλή συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (95%) και κυρίως με την αλβουμίνη<sup>51</sup>, χαρακτηριστικά που το καθιστούν πιθανά ασφαλή σε ενδεχόμενη χορήγηση.

Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες συνέκριναν τη χρήση της από του στόματος φουροσεμίδης σε δόση 20 mg για 4-5 ημέρες μετά τον τοκετό (n = 192, στην πρώτη, n = 40 στη δεύτερη) με εικονικό φάρμακο (n = 192 στην πρώτη, n = 40 στη δεύτερη) σε γυναίκες με υπέρταση κύησης και προεκλαμψία<sup>52</sup> και σε γυναίκες με de novo υπέρταση μετά την κύηση<sup>53</sup>. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις δυσκολίες στον θηλασμό μεταξύ των δύο ομάδων. Γενικά, φαίνεται ότι μικρές δόσεις φουροσεμίδης (20 mg) δεν επηρεάζουν τον θηλασμό, ωστόσο, λόγω της πιθανότητας ελάττωσης της γαλακτορροίας σε μεγαλύτερες δόσεις, προτείνεται η προσεκτική της χρήση επί απόλυτων ενδείξεων ή η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου<sup>11</sup>.

### – Υδροχλωροθειαζίδα

Η υδροχλωροθειαζίδα είναι έως και 68% συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με την αλβουμίνη<sup>54</sup>. Όπως και η φουροσεμίδα, η υδροχλωροθειαζίδα σε μεγάλες δόσεις (έως και 50 mg που όμως δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη) μπορεί να ελαττώσει τη γαλακτορροία λόγω σχετικής αφυδάτωσης της μητέρας<sup>11</sup>. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές για τη στοχευμένη χρήση μεγάλων δόσεων υδροχλωροθειαζίδης (100

mg το πρωί και 50 mg το βράδυ, ή 50 mg πρωί και βράδυ) και άλλων θειαζιδικών διουρητικών (μπενδροφλουμεθειαζίνη) για αναστολή του θηλασμού, όπως φάνηκε σε παλαιότερες κλινικές μελέτες<sup>55-57</sup>. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση των διουρητικών αυτών σε ήδη εγκατεστημένη γαλακτορροία. Επιπλέον, άξιο αναφοράς είναι ότι σε βρέφος του οποίου η μητέρα ελάμβανε 50 mg υδροχλωροθειαζίδης καθημερινά, το φάρμακο δεν ήταν ανιχνεύσιμο στον ορό (<20 μg/L) και δεν παρατηρήθηκαν ηλεκτρολυτικές διαταραχές<sup>58</sup>. Συνολικά, η υδροχλωροθειαζίδα, λόγω των φαρμακευτικών χαρακτηριστικών της, θεωρείται ασφαλής για τη χορήγησή της σε θηλάζουσες μητέρες στις συνήθεις δόσεις (12,5-25 mg ημερησίως) που χρησιμοποιείται, καθώς δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα του νεογνού και δεν επιδρά δυσμενώς σε αυτό. Ωστόσο η ενδεχόμενη μείωση της ποσότητας του γάλακτος πρέπει να μας προβληματίσει και θα πρέπει η χορήγησή της να αποτελεί απόλυτη ένδειξη.

### – Χλωροθαλιδόνη

Δεδομένου ότι η συγκέντρωση της χλωροθαλιδόνης στο μητρικό γάλα είναι υψηλή και ο χρόνος ημίσειας ζωής, που φτάνει τις 45-60 ώρες, μακρύνει την καθιστούν επικίνδυνη για χορήγηση σε θηλάζουσες μητέρες και ιδιαίτερος σε πρόωρα νεογνά. Ενώ τα υπόλοιπα διουρητικά μπορούν να μειώσουν την ποσότητα του παραγόμενου γάλακτος, η χλωροθαλιδόνη μπορεί να καταστείλει πλήρως την παραγωγή του<sup>59</sup>. Συγκεκριμένα, η χλωροθαλιδόνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την καταστολή της γαλακτορροίας σε δόση 200 mg από του στόματος αμέσως μετά τον τοκετό, ακολουθούμενη από 100 mg ημερησίως για 3 ημέρες, σε συνδυασμό με περιορισμό υγρών<sup>57</sup>. Επομένως, θεωρείται μη ασφαλής επιλογή και είναι φρόνιμο να προτιμηθεί κάποιο εναλλακτικό φάρμακο.

### – Ινδαπαμίδη

Όπως και τα υπόλοιπα θειαζιδικά διουρητικά, έτσι και η ινδαπαμίδη φαίνεται να μπορεί να μειώσει τη γαλακτορροία, χωρίς όμως να υπάρχουν πολλά δεδομένα για τη χρήση της κατά τη γαλουχία<sup>11</sup>. Αναφέρεται ότι η χορήγησή της είναι πιθανώς συμβατή με τη γαλουχία, αλλά σαφώς προτείνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου.

## ΚΑΛΙΟΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΑ ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

### – Σπειρονολακτόνη

Η σπειρονολακτόνη, όπως και τα υπόλοιπα διουρητικά, μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει ελάττωση

της γαλακτόρροιας χορηγούμενη σε μεγάλες δόσεις, ωστόσο υπάρχει αμφιβολία για το αν η αποκλειστική χορήγηση συνήθων δόσεων σπειρονολακτόνης μπορεί να προκαλέσει το φαινόμενο αυτό. Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών γυναικών που ελάμβαναν σπειρονολακτόνη σε δόση 75-100 mg ημερησίως δεν αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά<sup>60, 61</sup>. Μία εκ των μελετών έδειξε ότι ένα νεογνό που θηλάζει θα ελάμβανε περίπου το 0,2% της συνολικής ημερήσιας δόσης της μητέρας<sup>8, 60</sup>. Για τον λόγο αυτό η χορήγησή της κατά τη γαλουχία θεωρείται ασφαλής.

### – Επλερενόνη

Ελάχιστα φαίνεται να είναι τα δεδομένα στη χρήση της επλερενόνης κατά τη γαλουχία. Οι Saito et al. μελέτησαν τη συγκέντρωση της επλερενόνης στο μητρικό γάλα γυναίκας με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που ελάμβανε επλερενόνη σε δόση 50 mg ημερησίως<sup>62</sup>. Εκτιμήθηκε ότι η μέγιστη ημερήσια δόση επλερενόνης για το βρέφος, με βάση τη μέγιστη συγκέντρωση επλερενόνης που ανιχνεύθηκε στο μητρικό γάλα, ήταν 0,024 mg/kg ημερησίως, που αντιστοιχεί σε RID ίση με το 3%. Παράλληλα, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος. Ωστόσο, μέχρι τη συλλογή περισσότερων δεδομένων, συστήνεται να αποφεύγεται η χορήγηση της επλερενόνης σε θηλάζουσες γυναίκες<sup>11</sup> εφόσον υπάρχει ασφαλέστερη επιλογή.

### – Αμιλορίδη

Από τις ελάχιστες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της αμιλορίδης κατά τον θηλασμό, προκύπτει ότι η χρήση της από θηλάζουσα μητέρα προκάλεσε ελαφρώς αυξημένα επίπεδα καλίου στον ορό και χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στον ορό και στα ούρα σε ένα βρέφος που θηλάζε. Συνεπώς συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου<sup>11, 63</sup> δεδομένου ότι οι διαθέσιμες πληροφορίες είναι ελάχιστες.

## ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΤΡΕΠΤΙΚΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ (α-MEA)

### – Εναλαπρίλη

Πρόκειται για φάρμακο με 50% σύνδεση με τις πρωτεΐνες, χρόνο ημίσειας ζωής 11 ώρες και γενικά χαμηλή από του στόματος απορρόφηση<sup>64</sup>. Τα επίπεδα της εναλαπρίλης και του ενεργού μεταβολίτη της (εναλαπριλάτη) προσδιορίστηκαν στο μητρικό γάλα σε 5 γυναίκες που βρισκόνταν στην άμεση περίοδο μετά τον τοκετό και δεν θηλάζαν<sup>65</sup>. Μετά από

μία εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση εναλαπρίλης στο γάλα ήταν 1,7 mcg/L (εύρος 0,54 έως 5,9 mcg/L) στις 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση. Η εναλαπρίλη δεν ανιχνεύθηκε μετά από 4 ώρες σε 4 από τις 5 γυναίκες, ενώ οι μέγιστες τιμές εμφανίστηκαν σε διαφορετικούς χρόνους κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου. Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μέγιστης συγκέντρωσης στο γάλα, η εκτιμώμενη RID θα ήταν περίπου 0,16% της, με το ήμισυ αυτής ως εναλαπριλάτη. Όσον αφορά την επίδραση του φαρμάκου σε νεογνά, ανάμεσα σε τρεις θηλάζουσες γυναίκες που έλαβαν εναλαπρίλη σε δόσεις 5-10 mg ημερησίως, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>11, 66, 67</sup>.

### – Βεναζεπρίλη

Όπως και η εναλαπρίλη, η βεναζεπρίλη απορροφάται σε πολύ μικρές ποσότητες από του στόματος και μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη της (βεναζεπριλάτη), με χρόνο ημίσειας ζωής τις 11 ώρες<sup>68</sup>. Η υψηλή συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος τόσο της βεναζεπρίλης όσο και της βεναζεπριλάτης (96,7% και 95,3%, αντίστοιχα) ίσως διαδραματίζει ρόλο στο ευνοϊκό της προφίλ για τη χρήση κατά τη γαλουχία<sup>11</sup>. Σε 9 γυναίκες που έλαβαν από του στόματος 20 mg βεναζεπρίλης ημερησίως για 3 ημέρες μετά τον τοκετό, ανιχνεύθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις στο γάλα: 0,9 mcg/L βεναζεπρίλης 1 ώρα μετά τη δόση και 2 mcg/L του ενεργού μεταβολίτη της, βεναζεπριλάτης 1,5 ώρα μετά τη δόση<sup>69</sup>. Οι συγγραφείς εκτίμησαν ότι το βρέφος θα λάμβανε RID μικρότερη από 0,14%, κυρίως υπό μορφή βεναζεπριλάτης.

### – Καπτοπρίλη

Η καπτοπρίλη θεωρείται ασφαλές φάρμακο κατά τον θηλασμό, με μικρή απορρόφηση από το νεογνό. Χαρακτηρίζεται από 25%-30% συνδεσιμότητα με τις πρωτεΐνες και χρόνο ημιζωής 2 ώρες<sup>70</sup>. Μια μελέτη σε 11 μητέρες που ελάμβαναν καπτοπρίλη κατά τη διάρκεια του θηλασμού έδειξε ότι η μέγιστη RID είναι μικρότερη από 0,014%<sup>8, 71</sup>. Από την ίδια μελέτη, δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα βρέφη, ενώ σε μία μητέρα παρατηρήθηκε μείωση της γαλακτόρροιας ενόσω ελάμβανε καπτοπρίλη σε δόση 100 mg τρεις φορές ημερησίως.

### – Περινδοπρίλη

Η περινδοπρίλη συμμερίζεται τα χαρακτηριστικά των υπόλοιπων α-MEA με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής<sup>72</sup>. Το μητρικό γάλα μελετήθηκε σε 10 γυναίκες

που λάμβαναν περινδοπρίλη σε δόσεις από 5-20 mg ημερησίως, τόσο για την περινδοπρίλη όσο και για τον ενεργό μεταβολίτη της, περινδοπριλάτη<sup>73</sup>. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη που θηλάζαν. Οι RID για τις συνήθεις δόσεις κυμαίνονταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα (για την περινδοπρίλη στο 0,0005%-0,2% και για την περινδοπριλάτη στο 0,03%-4,6%), γεγονός που καθιστά το φάρμακο ασφαλές.

### – Λισινοπρίλη

Παρότι η λισινοπρίλη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 12 ώρες, είναι πιθανώς ασφαλής για τη χορήγηση στη γαλουχία<sup>11, 74, 75</sup>. Μια μελέτη εξέτασε δείγματα μητρικού γάλακτος από πέντε γυναίκες που λάμβαναν λισινοπρίλη σε διαφορετικές δόσεις 5-20 mg ημερησίως. Οι μετρήσεις στο γάλα προσαρμόστηκαν ώστε να αντιστοιχούν σε τυπική δόση 10 mg ημερησίως και φάνηκε ότι η μέγιστη συγκέντρωση της λισινοπρίλης ήταν 0,63 mcg/L, ενώ αυτή παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο 4 ώρες μετά τη δόση. Η μέση συγκέντρωση ήταν 0,49 mcg/L, η οποία αντιστοιχεί σε RID 0,06%<sup>76</sup>. Συνολικά, λόγω μη επαρκών δεδομένων, η λισινοπρίλη θα μπορούσε να χορηγηθεί κατά τη γαλουχία, αλλά σαφώς πρέπει να προτιμηθεί κάποιος άλλος ασφαλής α-MEA.

### – Ραμιπρίλη και φοσινοπρίλη

Λόγω απουσίας δεδομένων, δεν προτιμώνται ως θεραπευτική επιλογή κατά τη γαλουχία.

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ II (ΑΥΑII)

Παρά την υψηλή συνδεσιμότητά τους με τις πρωτεΐνες πλάσματος (95%) οι ΑΥΑII αντενδείκνυται στη γαλουχία<sup>11</sup>. Τα ελλιπή δεδομένα για την ιρβεσαρτάνη και τη λοσαρτάνη, καθιστούν τα φάρμακα αυτά όχι πρώτη επιλογή για τη χρήση τους κατά τον θηλασμό<sup>77</sup>. Λιγιστά δεδομένα φαίνεται να υπάρχουν μόνο για τον συνδυασμό της βαλσαρτάνης με τη σακουμιπριλίλη και την καντεσαρτάνη<sup>78</sup>. Πέντε μητέρες ελάμβαναν σακουμιπριλίλη 24 mg και βαλσαρτάνη 26 mg δύο φορές ημερησίως. Παρότι στα δείγματα μητρικού γάλακτος ανιχνεύτηκαν η σακουμιπριλίλη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η βαλσαρτάνη ήταν μη ανιχνεύσιμη (<0,19 mcg/L). Ομοίως η καντεσαρτάνη δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα και είναι μη ανιχνεύσιμη στο πλάσμα του νεογνού. Ωστόσο, λόγω απουσίας πολλών δεδομένων, οι ΑΥΑII θα πρέπει γενικώς να αποφεύ-

γονται κατά τη γαλουχία με την ομόφωνη γνώμη όλων των αρμόδιων φορέων.

Κατά την κύηση, αντενδείκνυται η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) καθώς μπορεί να προκαλέσει δυσπλασία των νεφρικών σωληναρίων, υποπλασία των πνευμόνων, ανωμαλίες στη διαμόρφωση του κρανίου και ανθεκτική υπόταση στο έμβρυο μέσω υποάρδευσης των εμβρυϊκών νεφρών, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ανουρία και σε ανεπαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού στον αμνιακό σάκο<sup>79</sup>. Φαίνεται ότι για τη χρήση των φαρμάκων αυτών στη γαλουχία, υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των φορέων. Σύμφωνα με τις οδηγίες NICE, ενώ τόσο οι α-MEA όσο και οι ΑΥΑII δεν συνιστώνται, η χρήση τους δεν αποτελεί και απόλυτη αντένδειξη<sup>13</sup>. Η ESH κατατάσσει τους α-MEA ως συμβατούς στη γαλουχία, ενώ προτείνει τη χρήση εναλλακτικού φαρμάκου για τους ΑΥΑ<sup>3</sup>. Τέλος, οι ΑΗΑ και ESC κατατάσσουν συγκεκριμένα τις εναλαπρίλη, καπτοπρίλη και βεναζεπρίλη ως ασφαλή φάρμακα κατά τη γαλουχία<sup>12, 80</sup>.

## ΚΕΝΤΡΙΚΩΣ ΔΡΩΝΤΑ

### – Μεθυλντόπα

Γενικά, πρόκειται για λιποδιαλυτό φάρμακο, με ασθενή δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο κύριος μεταβολίτης του εμφανίζει μεγαλύτερη δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε σύγκριση με το ίδιο το φάρμακο. Ωστόσο, οι ποσότητες μεθυλντόπα που λαμβάνουν τα βρέφη που θηλάζουν από μητέρες που παίρνουν αυτό το φάρμακο είναι χαμηλές και δεν αναμένεται να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>8, 11</sup>. Παρά τη συχνά συνιστώμενη χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης, τα δεδομένα αλλάζουν για την περίοδο της λοχείας κυρίως λόγω της συσχέτισης λήψης του φαρμάκου με αυξημένη επίπτωση επιλόχειας κατάθλιψης<sup>12</sup>.

Σε 3 γυναίκες που βρίσκονταν από μία έως οκτώ εβδομάδες μετά τον τοκετό, τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου και του συζεύγματος που δημιουργεί μετά από δόση 500 mg ήταν 0,2, 0,66 και 1,14 mg/L στο γάλα των τριών μητέρων<sup>81</sup>. Οι συγγραφείς εκτίμησαν ότι η δόση που λαμβάνει ένα βρέφος είναι μικρότερη από 0,2% της συνολικής δόσης της μητέρας. Σε μια αναφορά περιστατικού από τους Hauser et al., ένα θηλάζον βρέφος του οποίου η μητέρα ελάμβανε 250 mg μεθυλντόπα δύο φορές ημερησίως δεν παρουσίασε ανιχνεύσιμα επίπεδα φαρμάκου στα ούρα και δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο βρέφος<sup>82</sup>.

Αξιίζει κι εδώ να σημειωθεί ότι η μεθυλντόπα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα προλακτίνης στο πλάσμα και να προκαλέσει γαλακτόρροια<sup>11</sup>. Ωστόσο, το επίπεδο προλακτίνης σε μια μητέρα με εγκατεστημένη γαλουχία ενδέχεται να μην επηρεάζει την ικανότητά της να θηλάζει.

### ΚΥΡΙΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΕΘΝΩΝ ΦΟΡΕΩΝ

Η ESH τίθεται υπέρ της προτίμησης νιφεδιπίνης, βεραπαμίλης, καθώς και της μεθυλντόπα, πάντα όμως συνυπολογίζοντας τον κίνδυνο για επιλόχεια κατάθλιψη<sup>3</sup>. Λόγω περιορισμένων δεδομένων ασφαλείας, επί του παρόντος δεν συνιστά τη χρήση ΑΥΑΙΙ σε θηλάζουσες μητέρες. Η ESC θεωρεί κατά κύριο λόγο τους α-MEA, τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, τους β-αποκλειστές (λαβεταλόλη, μετοπρολόλη, ναδολόλη, οξπρενολόλη, προπρανολόλη, τιμολόλη) καθώς και τις φουροσεμίδη, σπειρονολακτόνη, υδροχλωροθειαζίδη συμβατούς παράγοντες με τον θηλασμό<sup>12</sup>. Επιπλέον, ως περαιτέρω επιλογές αναφέρει τη χρήση κλονιδίνης, υδραλαζίνης και μεθυλντόπα.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες NICE δεν απαγορεύουν τη χρήση α-MEA ή ΑΥΑΙΙ σε θηλάζουσες γυναίκες αν οι παράγοντες αυτοί είναι απαραίτητοι, ενώ άλλα προτεινόμενα φάρμακα αποτελούν η νιφεδιπίνη και η αμλοδιπίνη<sup>13</sup>.

Η Διεθνής Εταιρεία για τη μελέτη της Υπέρτασης στην κύηση (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP) και η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης (AHA) παραπέμπουν στη βάση LactMed για επικαιροποιημένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια των αντιυπερτασικών παραγόντων κατά τη γαλουχία<sup>83, 84</sup>.

Ελαφρώς παρεκκλίνει από τις προαναφερθείσες συστάσεις η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης (ISH) που δίνει μεγαλύτερη έμφαση στην προτίμηση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου μακράς δράσης και την αποφυγή της ατενολόλης, της προπρανολόλης αλλά και της νιφεδιπίνης που κατά κανόνα προτιμάται από άλλους φορείς<sup>6</sup>.

Στην εικόνα 1 αναφέρονται τα κυρίως χρησιμοποιούμενα αντιυπερτασικά φάρμακα ανάλογα με το προφίλ ασφαλείας. Ο πίνακας 1 περιγράφει τα χαρακτηριστικά των φαρμάκων της παρούσας ανασκόπησης και τις συστάσεις για τη χρήση τους κατά τη γαλουχία.

#### – Γενικές οδηγίες προς τις θηλάζουσες μητέρες

Η σωστή συμβουλευτική προς τις θηλάζουσες μητέρες είναι απαραίτητη προκειμένου να μην τις απο-

τρέπει από τον θηλασμό, αλλά και να μην τις γεμίζει άγχος και ανασφάλεια. Επομένως πρέπει αρχικά να εξηγηθεί από τον θεράποντα ειδικό ότι η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό<sup>85</sup>. Τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα περνάνε στο μητρικό γάλα σε ελάχιστες ποσότητες, γεγονός που τα καθιστά ακίνδυνα για το νεογνό και απίθανο να προκληθεί κάποια κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Επίσης, πρέπει να γίνει κατανοητό από τη μητέρα ότι τις περισσότερες φορές η μη ένδειξη ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου στη γαλουχία από τον κατασκευαστή είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ελεγχθεί σε αντίστοιχους πληθυσμούς και όχι λόγω επιβεβαιωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό. Τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό καλό είναι να ελέγχεται η αρτηριακή πίεση του βρέφους ειδικά όταν αυτό είναι πρόωρο με σημαντικές συννοσηρότητες. Τέλος, η θηλάζουσα μητέρα πρέπει να παρακολουθεί το βρέφος για οποιαδήποτε αλλαγή στο επίπεδο συνείδησης, υπνηλία, λήθαργο, ψυχρά άκρα και μειωμένη πρόσληψη γάλακτος. Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις προαναφερθείσες οδηγίες.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα εκκρίνονται στο μητρικό γάλα, συνήθως όμως σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις<sup>3</sup>. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH, ESC, ISH, AHA και NICE φαίνεται να συγκλίνουν σε ορισμένες συστάσεις<sup>3, 6, 13, 83, 84</sup>. Αν και τα διουρητικά δεν αντενδείκνυνται, ενδέχεται να σχετίζονται με μειωμένη παραγωγή γάλακτος, ιδίως όταν λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις. Μεταξύ των β-αποκλειστών, συστήνεται η αποφυγή της ατενολόλης ενώ η λαβεταλόλη, η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ωστόσο, η χρήση β-αποκλειστών κατά τη γαλουχία μπορεί να συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο νεογνό. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου φαίνεται να αποτελούν ασφαλείς επιλογές, ιδίως οι ανήκοντες στην κατηγορία των διυδροπυριδινών. Η βεραπαμίλη και η νιφεδιπίνη θεωρούνται συμβατές με τον θηλασμό. Η μεθυλντόπα είναι επίσης συμβατή με τον θηλασμό, ωστόσο πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ότι μπορεί να προκαλέσει επιλόχειο κατάθλιψη στη μητέρα. Οι ΑΥΑΙΙ αντενδείκνυνται στη γαλουχία. Τέλος, σε γυναίκες με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι α-MEA (ιδίως η καπτοπρίλη και η εναλαπρίλη) πρέπει να προτιμώνται, καθώς για αυτά τα φάρμακα υπάρχουν τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα ασφαλείας.

**Πίνακας 1.** Πίνακας χαρακτηριστικών αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σχέση με τον θηλασμό.

Κατηγορία	Φάρμακο	Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά	Σχετική δόση στο βρέφος (RID)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη	Προφίλ ασφαλείας
<b>β-Αποκλειστές – Μη καρδιο-εκλεκτικοί</b>	Προπρανολόλη	87% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 3-6 h	<0,1%-0,9%	Σπάνια υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία	Ασφαλής
	Μετοπρολόλη	10% σύνδεση με πρωτεΐνες, νεφρική απέκκριση 40%	~0,07 mg/kg/ ημέρα	Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές επιδράσεις	Ασφαλής
	Λαβεταλόλη	50% σύνδεση, t <sub>1/2</sub> 5,5 h, νεφρική απέκκριση 5%	0,004%-0,07%	Βραδυκαρδία σε πρόωρο νεογνό, Raynaud θηλής	Ασφαλής
<b>β-Αποκλειστές – Καρδιοεκλεκτικοί</b>	Νεμπιβολόλη	98% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 12-19 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα	–	Προτιμώνται εναλλακτικά
	Καρβεδιλόλη	95% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 6-7 h	Δεν υπάρχουν δεδομένα	–	Προτιμώνται εναλλακτικά
	Βισοπρολόλη	30% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 9-12 h	Δεν προσδιορίζεται	Ήπια υπνηλία, χαμηλή πρόσληψη βάρους	Μόνο αν απαραίτητη
	Ατενολόλη	10% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 6-7 h νεφρική απέκκριση 85%	14%-18%	Βραδυκαρδία, κυάνωση, υποθερμία	Αντενδείκνυται
<b>Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου</b>	Νιφεδιπίνη	92%-98% σύνδεση με πρωτεΐνες	RID ~0,1%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Αμιλοδιπίνη	93% σύνδεση με πρωτεΐνες	RID 3,4%-4,2%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Νικαρδιπίνη	–	RID 0,045%-0,14%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Φελοδιπίνη	Χαμηλό MB	–	Θεωρητικός κίνδυνος	Ελλιπή δεδομένα
	Βεραπαμίλη	Υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> ~5 h	RID <1%	Απρόσμενες ανεπιθύμητες απίθανες	Ασφαλής – προσοχή σε νεογνά <2 μηνών
	Διλτιαζέμη	70%-80% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 3-4,5 h	RID ~0,9%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
<b>Διουρητικά – Θειαζιδικά</b>	Υδροχλωροθειαζίδη	40%-68% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 6-15 h	Μη ανιχνεύσιμη στο νεογνό	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής – σε χαμηλές δόσεις
	Χλωροθαλιδόνη	t <sub>1/2</sub> 45-60 h	Υψηλές συγκεντρώσεις	Πιθανότητα συσσώρευσης	Αποφυγή
<b>Διουρητικά – Αγκύλης Καλιοσυντηρητικά</b>	Φουροσεμίδη	95% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> ~2 h	Πολύ χαμηλή	Μείωση γαλουχίας σε υψηλές δόσεις	Αποφυγή σε υψηλές δόσεις
	Σπιρονολακτόνη	–	Πολύ χαμηλή	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Επλερενόνη	Υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες	RID ~3%	–	Πιθανόν ασφαλής
	Αμιλορίδη	–	Χαμηλή	Πιθανή υπερχαλιαϊμία, υπομαγνησισαϊμία	Επιλογή εναλλακτικού
<b>α-MEA</b>	Εναλαπρίλη	50% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> ~11 h, ενεργός μεταβολίτης	RID ~0,16%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Βεναζεπρίλη	96,7% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 11 ώρες	RID <0,14%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Καπτοπρίλη	25%-30% σύνδεση με πρωτεΐνες, t <sub>1/2</sub> 2 ώρες	RID <0,014%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Ασφαλής
	Λισινοπρίλη	0% σύνδεση με πρωτεΐνες, νεφρική απέκκριση	RID <0,06%	Περιορισμένα δεδομένα	Προτιμάται άλλο α-MEA
	Περινδοπρίλη	–	RID ~0,0005%-0,2%	Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες	Πιθανώς ασφαλής

Πίνακας 1. συνέχεια					
Κατηγορία	Φάρμακο	Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά	Σχετική δόση στο βρέφος (RID)	Ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη	Προφίλ ασφαλείας
ΑΥΑΠ	Λοσαρτάνη	98% σύνδεση με πρωτεΐνες	–	–	Ελλιπή δεδομένα
	Βαλοσαρτάνη	94-97% σύνδεση με πρωτεΐνες	Πολύ χαμηλή	–	Ελλιπή δεδομένα
	Ιρβεσαρτάνη	90% σύνδεση με πρωτεΐνες	Πολύ χαμηλή	–	Ελλιπή δεδομένα
Κεντρικώς δρώντα	Μεθυλντόπα	Λιποδιαλυτή	<0,2% της συνολικής δόσης της μητέρας	–	Ασφαλής



**Εικόνα 1.** Συνοπτικό σχήμα αντιυπερτασικών φαρμάκων που επιτρέπονται (πράσινο), αντενδείκνυνται (κόκκινο) ή για τα οποία λόγω ελλιπών κλινικών δεδομένων συστήνεται η επιλογή εναλλακτικού φαρμάκου (κίτρινο) κατά τη γαλουχία.

**Πίνακας 2. Οδηγίες προς θηλάζουσες μητέρες.**

<b>Στόχος συμβουλευτικής</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποφυγή αποθάρρυνσης από τον θηλασμό</li> <li>• Περιορισμός άγχους και ανασφάλειας της μητέρας</li> </ul>
<b>Θηλασμός &amp; αντιυπερτασική αγωγή</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν αποτελεί αντένδειξη για τον θηλασμό</li> <li>• Τα περισσότερα αντιυπερτασικά εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε ελάχιστες ποσότητες</li> </ul>
<b>Ασφάλεια για το νεογνό</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οι συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα είναι κλινικά αμελητέες</li> <li>• Η εμφάνιση κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό θεωρείται εξαιρετικά απίθανη</li> </ul>
<b>Ερμηγεία οδηγιών κατασκευαστή</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η απουσία ένδειξης από τον κατασκευαστή για χρήση στη γαλουχία συχνά αντανακλά έλλειψη δεδομένων</li> <li>• Δεν συνεπάγεται τεκμηριωμένο κίνδυνο για το νεογνό</li> </ul>
<b>Παρακολούθηση νεογνού</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συνιστάται έλεγχος αρτηριακής πίεσης κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό</li> <li>• Αυξημένη επαγρύπνηση σε πρόωρα νεογνά ή σε νεογνά με σοβαρές συννοσηρότητες</li> </ul>
<b>Κλινική επαγρύπνηση της μητέρας</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παρακολούθηση για μεταβολές επιπέδου συνείδησης</li> <li>• Υπνηλία ή λήθαργος</li> <li>• Ψυχρά άκρα</li> <li>• Μειωμένη πρόσληψη μητρικού γάλακτος</li> </ul>

**SUMMARY**

M.-P. Xenitopoulou, A. Malliora, A. Lazaridis, T. Athanasiadou, E. Chaida, M. Meliopoulos, E. Gkaliagkousi

**Antihypertensive drugs during lactation**

*Arterial Hypertension* 2026; 35: 60-74.

Hypertensive disorders of pregnancy are a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality, affecting women both in pregnancy and during the postpartum period. Blood pressure typically shows a characteristic rise between the third and sixth day after delivery, making postpartum monitoring critical for the timely identification and management of persistent or new-onset hypertension. Selecting the appropriate antihypertensive therapy during the postpartum period requires special attention, as many women are breastfeeding and the infant may be exposed to medications through breast milk. Available data indicate that several antihypertensive agents, such as nifedipine, amlodipine, nicardipine, labetalol, metoprolol, and propranolol show low excretion rate into breast milk and are generally considered safe for use during lactation. Conversely, drugs such as felodipine, atenolol, and sotalol are associated with higher relative infant doses and potential adverse effects in newborns, while for agents such as bisoprolol, carvedilol, and nebivolol, clinical data remain insufficient. This review highlights the need for an individualized therapeutic approach aimed at ensuring effective control of maternal blood pressure without compromising breastfeeding safety. Despite advances in pharmacokinetic evidence, further well-designed studies are required for the optimal management of hypertensive women in the postpartum period.

Key-words: arterial hypertension, antihypertensives, lactation, breastfeeding, pharmacokinetics

**BIBLIOΓΡΑΦΙΑ**

1. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'. *J Hypertens* 2024; 42(7): 1109-32.
2. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6(6): 384-93.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
4. Powles K, Gandhi S. Postpartum hypertension. *Cmaj* 2017; 189(27): E913.
5. Rameez RM, Sadana D, Kaur S, et al. Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10): e1913401.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334-57.
7. Nunez-Pellot C, Akers A, Običan S, et al. Lactation safety of cardiovascular medications. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2025; 55: 100552.
8. Piotrkowicz E, Skrzypczyk P, Prejbisz A, et al. Safety and Risks of Antihypertensive Medications During Breastfeeding: A Review of Current Guidelines. *J Clin Med* 2025; 14(11).
9. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017; 31(4): 367-84.

10. Lee KG. Lactation and drugs. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17(2): 68-71.
11. Development BMNiOChaH. Drugs and Lactation Database (LactMed®) 2006.
12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2024; 45(38): 3912-4018.
13. Hypertension in adults: diagnosis and management. [Internet]. 2023 Nov 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547161/>.
14. Khan KM PJ, Patel P. Nifedipine StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [updated Updated 2025 Jul 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052/>.
15. Taddio A, Oskamp M, Ito S, et al. Is nifedipine use during labour and breast-feeding safe for the neonate? *Clinical and Investigative Medicine* 1996
16. Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Calcium channel antagonists and lactation: an update. *J Hum Lact* 2000; 16(1): 60-4.
17. Manninen AK, Juhakoski A. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11(5): 231-6.
18. Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr* 1989; 114(3): 478-80.
19. Penny WJ, Lewis MJ. Nifedipine is excreted in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36(4): 427-8.
20. Bulsara KG PP, Cassagnol M. Amlodipine Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated Updated 2024 Apr 21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519508/>.
21. Naito T, Kubono N, Deguchi S, et al. Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. *J Hum Lact* 2015; 31(2): 301-6.
22. Aoki H, Ito N, Kaniwa N, et al. Low Levels of Amlodipine in Breast Milk and Plasma. *Breastfeeding Medicine* 2018; 13(9): 622-6.
23. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(2): 179-87.
24. Szucs KA, Axline SE, Rosenman MB. Maternal membranous glomerulonephritis and successful exclusive breastfeeding. *Breastfeed Med* 2010; 5(3): 123-6.
25. Jarreau PH, Beller C, Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Excretion of Nicardipine in Human Milk. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2000; 4: 28-30.
26. Matsumura H, Takagi K, Seki H, et al. Placental transfer of intravenous nicardipine and disposition into breast milk during the control of hypertension in women with pre-eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2014; 33(1): 93-101.
27. Anderson P, Bondesson U, Mattiasson I, Johansson BW. Verapamil and norverapamil in plasma and breast milk during breast feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31(5): 625-7.
28. Andersen HJ. Excretion of verapamil in human milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(2): 279-80.
29. Miller MR, Withers R, Bhamra R, Holt DW. Verapamil and breast-feeding. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(1): 125-6.
30. Fahie S CMV. Verapamil Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2025 Jan [updated 2023 Feb 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538495/>.
31. Talreja O CM. Diltiazem Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023 Aug 28 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532937/>.
32. Okada M, Inoue H, Nakamura Y, et al. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med* 1985; 312(15): 992-3.
33. Riant P, Urien S, Albengres E, et al. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(24): 4579-81.
34. Shahrokhi M GV. Propranolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2023 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>.
35. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14(4): 217-40.
36. Smith MT, Livingstone I, Hooper WD, et al. Propranolol, propranolol glucuronide, and naphthoxylactic acid in breast milk and plasma. *Ther Drug Monit* 1983; 5(1): 87-93.
37. Sandström B, Regårdh CG. Metoprolol excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(5): 518-9.
38. Miller M MC. Labetalol StatPearls [Internet: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 Jul 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534787/>.
39. Mirpuri J PH, Rhee D. What's mom on? A case of bradycardia in a premature infant on breast milk. *J Investig Med* 2008; 56: 409.
40. Barbieri C, Ferrari C, Caldara R, et al. Endocrine and metabolic effects of labetalol in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1981; 3(5): 986-91.
41. Barbieri C, Larovere MT, Mariotti G, et al. Prolactin stimulation by intravenous labetalol is mediated inside the central nervous system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16(6): 615-9.
42. Priyadarshni S CB. Nebivolol Statpearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 May 6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551582/>.
43. Singh S PC. Carvedilol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Jan 10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534868/>.

44. Bazroon AA AN. Bisoprolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 Aug 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551623/>.
45. De-Haan T, Hazan A, Kaduri NB, et al. Bisoprolol during breastfeeding: A prospective case series. *Neurotoxicology and Teratology* 2023; 98: 107232.
46. Freppel R, Gaboriau L, Richardson M, et al. Beta-blockers and breastfeeding: a real-life prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(12): 1937-43.
47. Rehman B SD, Patel P. Atenolol StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2024 Mar 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539844/>.
48. Eyal S, Kim JD, Anderson GD, et al. Atenolol pharmacokinetics and excretion in breast milk during the first 6 to 8 months postpartum. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(11): 1301-9.
49. Lwin EMP, Gerber C, Leggett C, et al. Estimation of Atenolol Transfer Into Milk and Infant Exposure During Its Use in Lactating Women. *J Hum Lact* 2018; 34(3): 592-9.
50. Schimmel MS, Eidelman AI, Wilschanski MA, et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 1989; 114(3): 476-8.
51. Khan TM PR, Siddiqui AH. Furosemide StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2023 May 8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499921/>.
52. Lopes Perdigao J, Lewey J, Hirshberg A, et al. Furosemide for Accelerated Recovery of Blood Pressure Postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension* 2021; 77(5): 1517-24.
53. Emeruwa UN, Azad H, Ona S, et al. Lasix for the prevention of de novo postpartum hypertension: a randomized placebo-controlled trial (LAPP Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2025; 232(1): 125.e1-e21.
54. Information NcFb. PubChem Compound Summary for CID 3639, Hydrochlorothiazide 2025 [Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrochlorothiazide>.
55. Reisfield DR, Paret FL. Value of a diuretic in suppressing breast engorgement. *J Med Soc N J* 1966; 63(10): 458-61.
56. Healy M. Suppressing lactation with oral diuretics. *The Lancet* 1961; 277(7190): 1353-4.
57. Reiher KH. [Suppression of lactation by stimulation of diuresis]. *Zentralbl Gynakol* 1963; 85: 188-90.
58. Miller ME, Cohn RD, Burghart PH. Hydrochlorothiazide disposition in a mother and her breast-fed infant. *J Pediatr* 1982; 101(5): 789-91.
59. Patel P PJ. Chlorthalidone StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated 2024 May 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553174/>.
60. Phelps DL, Karim A. Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in human serum and milk. *J Pharm Sci* 1977; 66(8): 1203.
61. Gutgesell M, Overholt E, Boyle R. Oral bretylium tosylate use during pregnancy and subsequent breastfeeding: a case report. *Am J Perinatol* 1990; 7(2): 144-5.
62. Saito J, Mito A, Yakuwa N, et al. Eplerenone levels in maternal serum, cord blood, and breast milk during pregnancy and lactation. *Hypertens Res* 2021; 44(7): 879-81.
63. Ibrahim A, Rodan AR, Westenfelder C, Al-Rabadi L. Gitelman syndrome patient managed with amiloride during pregnancy and lactation. *BMC Nephrol* 2024; 25(1): 403.
64. PubChem Compound Summary for CID 5388962, Enalapril [November 10, 2025]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Enalapril>.
65. Redman CW, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(1): 99.
66. Huttunen K, Grönhagen-Riska C, Fyhrquist F. Enalapril treatment of a nursing with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 1989; 31(5): 278.
67. Rush JE, Snyder DL, Barrish A, Hichens M. Comment on Huttunen K, Grönhagen-Riska C and Fyhrquist F, 1989. Enalapril treatment of a nursing mother with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 31: 278. *Clin Nephrol* 1991; 35(5): 234.
68. Dahal SS GM. Benazepril. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Oct 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549885/>.
69. Organizers AotIVWCoCP, Therapeutics. Abstracts of the IV World Conference on Clinical Pharmacology & Therapeutics. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 36(1): A1-A341.
70. Marte F SP, Patel P. Captopril. StatPearls [Internet]: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ; [updated Updated 2024 Feb 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535386/>.
71. Devlin RG, Fleiss PM. Captopril in human blood and breast milk. *J Clin Pharmacol* 1981; 21(2): 110-3.
72. Sear JW. Chapter 23 – Antihypertensive Drugs and Vasodilators. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p. 405-25.
73. Leggett C, Lwin EMP, Ritchie U, et al. Perindopril in Breast Milk and Determination of Breastfed Infant Exposure: A Prospective Observational Study. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 961-7.
74. Olvera Lopez E PM, Pendela VS, et al. Lisinopril. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [updated 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482230/>.
75. Beermann B. Pharmacokinetics of lisinopril. *Am J Med* 1988; 85(3b): 25-30.
76. Chugh J, Dai J, Datta P, Krutsch K. Investigating the Transfer of Lisinopril Into Human Milk: A Quantitative Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2025; 85(1): 84-7.
77. Patel P LM. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

- Publishing; ; [updated 2025 May 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537027/>
78. Falconi S, Okimi A, Wesley S, et al. The concentration of maternal sacubitril/valsartan transferred into human milk is negligible. *Front Public Health* 2024; 12: 1389513.
79. Greenlees C, Delles C. RAAS inhibitors in pregnancy, breastfeeding and women of childbearing potential: a review of national and international clinical practice guidelines. *J Hum Hypertens* 2025; 39(5): 315-9.
80. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): e876-e94.
81. White WB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37(4): 387-90.
82. Hauser GJ, Almog S, Tirosh M, Spirer Z. Effect of alpha-methyldopa excreted in human milk on the breast-fed infant. *Helv Paediatr Acta* 1985; 40(1): 83-6.
83. Writing Committee M, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025; 82(10): e212-e316.
84. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 2022; 27: 148-69.
85. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. 25 June 2019 [cited 19 Jan 2026].