

Farmaci e allattamento: un approccio teorico-pratico

RICCARDO DAVANZO

Divisione di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale
Gruppo di Lavoro sull'Allattamento al Seno, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

Il passaggio di un farmaco attraverso il latte porta a una assunzione, da parte del lattante, circa 100 volte inferiore alla dose assunta dalla madre. Dunque si tratta di un problema quasi inesistente. Le eccezioni che portano a questo "quasi" e le precauzioni per limitare comunque il rischio possibile sono elencate o illustrate.

Vigeva fino a qualche anno fa nella pratica medica l'assioma secondo cui la donna che allatta non deve prendere farmaci per salvaguardare la salute del lattante. Come immediata conseguenza l'allattamento al seno veniva sistematicamente vietato (temporaneamente o in maniera permanente), quasi senza considerare il tipo di farmaco assunto dalla madre.

Le ditte farmaceutiche incoraggiavano questo atteggiamento eccessivamente prudente, inserendo nelle confezioni dei loro prodotti al pubblico foglietti illustrativi con la rituale indicazione "controindicato in gravidanza e allattamento", avendo l'unico obiettivo di evitare ogni possibile conseguenza medico-legale, piuttosto che sulla base di concreti dati di farmacologia clinica.

Sarebbe difficile far modificare alle ditte farmaceutiche dei foglietti illustrativi di taglio, a tutt'oggi, allarmistico, ma i tempi sono cambiati: c'è una maggior consapevolezza dei vantaggi dell'allattamento al seno per la salute materno-infantile, sia da parte dei pediatri che da parte di un pubblico più vasto; ci si rende conto che non è corretto, né giustificabile, sospendere acriticamente l'allattamento al seno nella donna che assume farmaci, ignorando beatamente questi vantaggi a meno che non ci sia un fondato rischio di salute per il bambino; sempre maggiori, infine, sono i quesiti che ci giungono dalle mamme sulla liceità di assumere un farmaco e siamo

DRUGS AND BREASTFEEDING (Medico e Bambino 19, 247-251, 2000)

Key words

Drugs, Breastfeeding, Human milk

Summary

In the past, drugs therapy has been considered more or less routinely contraindicated during breastfeeding, creating an improper and fictitious conflict of interest between the health of the mother and that of the nursed baby. On the contrary, according to recent scientific literature the great majority of common drugs are allowed during breastfeeding. We suggest a rationale approach in order to make the clinical decision regarding the safety of each different drug in the nursing mother.

quindi professionalmente sfidati a dare una risposta competente, motivata. Tutto ciò comporta necessariamente da parte nostra una maggiore conoscenza della problematica.

Le informazioni note degli effetti sul feto di un farmaco assunto in gravidanza sono spesso desunte da studi su animali ma, anche se condotte su feti umani, non ci permettono di fare estrapolazioni sull'uso in allattamento, in quanto la farmacocinetica in gravidanza è diversa per l'esistenza di una barriera unica nel suo genere come quella placentare.

FATTORI INFLUENZANTI IL PASSAGGIO DI UN FARMACO NEL LATTE MATERNO

Molte ricerche sono state condotte per far luce sulla cinetica generale dei farmaci in allattamento al seno, e sono

ormai definitivamente chiari quali sono i principi generali del passaggio di un farmaco dalla madre al latte. Questo è un primo livello, obbligato, di conoscenza, ma vedremo come l'entità del passaggio di un farmaco dal sangue materno al latte non sia sufficiente per permetterci di prendere una decisione clinica.

Via di somministrazione alla madre

Alcuni farmaci hanno bisogno di essere somministrati per via parenterale alla madre, perché è noto che non vengono sufficientemente assorbiti a livello intestinale.

L'eventuale presenza nel latte materno di questi farmaci a bassa biodisponibilità orale è nella maggior parte dei casi priva di significato, perché anche il neonato, allo stesso modo, non riuscirà ad assorbire quel farmaco (per esempio

gli aminoglicosidi in genere e il ceftriaxone).

La via di somministrazione endovenosa, e in minor misura quella intramuscolare, determinano il rapido raggiungimento del picco plasmatico (ossia della concentrazione massima del farmaco nel plasma materno). Per le somministrazioni parenterali dei farmaci è relativamente facile evitare al bambino i picchi plasmatici, condizionando il momento della poppata. Il cefotaxime ne è un esempio, avendo un tempo di picco (il tempo che intercorre fra l'ingestione del farmaco e il picco plasmatico) di soli 30 minuti, e un'emivita (il tempo di dimezzamento della concentrazione plasmatica) di sole 2 ore. I farmaci che come il cefotaxime hanno tempi di picco ed emivite brevi sono quindi da preferire in corso di allattamento al seno.

Legame alle proteine plasmatiche

I farmaci liberi, non legati alle proteine del plasma della madre, sono quelli che diffondono maggiormente nel latte; il farmaco ideale in allattamento dovrebbe essere legato alle proteine plasmatiche in misura > 90%. Come esempi ai due estremi ricordiamo il litio, un antipsicotico con legame nullo alle proteine plasmatiche, e l'anticoagulante warfarin, legato per il 99% alle proteine plasmatiche.

Livello plasmatico e rapporto M:P

Il determinante principale del passaggio di un farmaco nel latte è il livello plasmatico materno. In generale più è elevato questo livello, più farmaco passa nel latte. I farmaci non solo sono capaci di entrare, ma anche di uscire dal "compartimento latte" in funzione del livello plasmatico materno. Quindi, come il livello plasmatico materno si abbassa, la tendenza all'equilibrio fa sì che il farmaco esca dal "compartimento latte" nuovamente nel plasma. Talvolta, però, il farmaco resta intrappolato nel latte a causa delle sue caratteristiche fisico-chimiche (per esempio se è leggermente alcalino).

Il rapporto M:P è il rapporto in un dato momento fra la concentrazione del farmaco nel latte (M) e la concentrazione del farmaco nel plasma (P). Si presuppone, anche se non è vero, che questo rapporto resti costante nel tempo, in modo tale da poterlo usare per stimare la quantità del farmaco nel latte in base alla concentrazione plasmatica materna.

Ogni farmaco è caratterizzato da un suo preciso M:P. Il rapporto M:P di un

determinato farmaco è in certa misura grossolanamente ipotizzabile in base alle caratteristiche chimiche e biologiche del farmaco stesso (Tabella I). Se il rapporto M:P è alto (>1), significa che la concentrazione del farmaco nel latte è superiore a quella del plasma: in altre parole, il farmaco si concentra nel latte. La codeina con un M:P pari a 1.3-2.5 ne è un esempio. Sono ovviamente da preferire farmaci con un rapporto M:P < 1, in cui solo minime quantità del farmaco sono trasferite al latte. Bisogna tuttavia precisare che un M:P alto può corrispondere a livelli sia di M che di P molto bassi, per cui il passaggio nel latte è alla fine complessivamente limitato, cosicché anche la dose per il bambino risulterà trascurabile (per es.: il propranololo).

Dose quotidiana introdotta dal lattante

È possibile calcolare la dose quotidiana di farmaco che il lattante introduce partendo dalla concentrazione massima raggiunta dal farmaco nel latte (picco nel latte) e dal volume (anche stimato) di latte introdotto. Il picco nel latte ovviamente indica un livello massimo di concentrazione, e quindi il calcolo è sicuramente approssimativo per eccesso.

Come esempio consideriamo il fluconazolo, farmaco usualmente assunto per via orale un'unica volta al dì nel trattamento della candidiasi materna della mammella non responsiva al trattamento topico (Tabella II). La posologia del fluconazolo è di 200 mg/die come dose di carico, seguita da una dose di 100 mg/die per 14 giorni almeno. Per il fluconazolo il picco latteo si raggiunge 2 ore dopo l'assunzione orale (2.93 mg/l), ma nelle ore successive la concentrazione risulta significativamente minore (1.76 mg/l a 24 ore). Nel calcolare la dose introdotta nelle 24 ore, a margine di sicurezza si considera il picco. Un bambino di circa 4 kg, che assuma all'incirca 600 ml di latte nelle 24 ore, introdurrà quindi non più di: $2.93 \text{ mg/l} \times 0.6 \text{ l} = 1.758 \text{ mg}$ di fluconazolo, decisamente inferiore rispetto ai 6 mg/kg ogni secondo giorno suggerita nel trattamento dei prematuri⁸.

Con un ragionamento analogo noteremo come anche la dose di fenobarbital utilizzabile nel trattamento delle convulsioni neonatali (5 mg/kg/die) sia di gran lunga superiore alla dose che il lattante riceve quotidianamente attraverso il latte di una madre che assuma una dose di 100 mg/die per l'epilessia, e

PREDIZIONE DEL RAPPORTO M:P

Caratteristiche biochimiche del farmaco	Rapporto M:P
Altamente liposolubile	Circa 1
Legato alle proteine plasmatiche materne	<1
Idrosolubile con peso molecolare <200	Circa 1
Acido debole*	<1
Base debole	>1
Attivamente trasportato	>1

*La quantità di farmaco che passa dal plasma (pH=7.4) al latte (pH medio di 7) dipende dal suo pH. Le sostanze debolmente acide tendono a concentrarsi più nel plasma che nel latte; quelle debolmente alcaline tendono invece a pareggiare la loro concentrazione o ad averne una maggiore nel latte.

(da Gagginella T.S., 1978, modificato)

Tabella I

LIVELLI DI FLUCONAZOLO NEL PLASMA E NEL LATTE MATERNO DOPO ASSUNZIONE DI UNA DOSE SINGOLA DI 150 MG

	2 ore dopo l'assunzione orale	24 ore dopo l'assunzione orale
Livelli nel latte (mg/l)	2.93	1.76
Livelli plasmatici (mg/l)	6.4	2.52
Rapporto M:P	0.46	0.85

Tratto da Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. Ped Infectious Dis 1995;14 (3):235-6.

Tabella II

che risulta pari a circa 1.5 mg.

Come regola spicciola generale la dose assunta dal lattante non supera l'1% di quella introdotta dalla madre, anche se ci sono molte eccezioni (acebutolo: 3.5%; cetirizina: 3%; fluoxetina: 5-9%).

Emivita

Il problema si pone non tanto per i farmaci assunti occasionalmente (ad es.: antidolorifici), o per pochi giorni (ad es.: antibiotici), quanto per quelli introdotti dalla madre per un lungo periodo come gli antinfiammatori (steroidi e non steroidi), gli antiepilettici, gli antiaritmici. In questi casi vanno evitate le forme farmaceutiche long-acting (crono o retard) che del resto mai somministreremo direttamente al lattante, preferendo loro invece le corrispondenti forme di base (vedi la nifedipina); allo stesso modo vanno guardati con sospetto i farmaci con emivita lunga (> 12-24 h), che più facilmente potrebbero determinare col passar del tempo accumulo nel lattante.

Da preferire i farmaci con emivita breve (< 12 h e meglio ancora < 3 h). Esempi di farmaci con emivita lunga (anche se non per questo automaticamente controindicati) sono i barbiturici (36-144 h), il diazepam (20-50 h), la meperidina (6-32 h), la fluoxetina (24-72 h nell'adulto).

Nel caso di utilizzo di antistaminici da parte della madre è preferibile l'idrossizina, che ha un'emivita di 7 ore, piuttosto che la loratadina, che ha un'emivita di 8-28 ore nell'individuo adulto.

La conoscenza dell'emivita ci è utile anche per indicare, d'accordo col medico di medicina nucleare, quando la donna può, dopo una scintigrafia, riprendere ad attaccare il bambino al seno. Aspettando 5 emivite del radionuclide in questione, secondo Hale il 98 % del farmaco è stato ragionevolmente eliminato¹.

Griglia di valutazione dei farmaci in allattamento

Nella pratica di tutti i giorni le conoscenze teoriche di farmacocinetica non sono sufficienti per valutare la sicurezza di un farmaco in allattamento, sia perché restano ignoti alcuni dei parametri essenziali (per esempio tutta una serie di farmaci di recente introduzione sul mercato non hanno avuto ancora il tempo di essere adeguatamente studiati), sia perché ci interessa non tanto l'entità del passaggio di un farmaco nel latte

quanto gli effetti collaterali in vivo sul lattante. Ecco allora che di fronte a un farmaco (qualunque esso sia) assunto dalla mamma ci conviene applicare sistematicamente un metodo costante di valutazione, che viene suggerito nella *Tabella III*.

Alcuni quesiti, che le mamme ci pongono, si riferiscono in realtà a "farmaci minori", il più delle volte nemmeno considerati dalla farmacopea internazionale (arduo cercarne informazione) e di cui la mamma stessa potrebbe fare a meno senza che ne derivi uno svantaggio alla sua salute (ad es.: mucolitici, capillaro-protettori).

Fatta giustizia di questa allegra brigata di farmaci evitabili, dobbiamo chiederci per tutti gli altri se vengono assorbiti dalla madre. Ad esempio, il lattuloso proprio per il suo specifico meccanismo d'azione e, a differenza di altri purganti come senna, aloe, rabarbaro, non viene assorbito permettendoci di giungere rapidamente alla conclusione della nostra valutazione.

Alcuni farmaci iniettati alla madre in virtù del loro elevato peso molecolare non passano nel latte; è il caso dell'insulina e dell'eparina (incluse le eparine a basso peso molecolare fra i 2000 e gli 8000 dalton).

Non è detto che ogni farmaco, una volta passato nel latte, venga poi assorbito dall'intestino del bambino. Ricordiamo a proposito le tetracicline, che, in quanto legate al calcio del latte materno, risultano scarsamente biodisponibili per via orale; siccome però c'è il rischio che quantità anche minime possano fissarsi a livello delle cartilagini e dei denti del lattante, le tetracicline sono ugualmente relativamente controindicate in allattamento.

Esistono farmaci che, indipendentemente dall'entità del loro assorbimento intestinale da parte del lattante, sono assolutamente controindicati perché com-

portano un rischio non accettabile; esempi sono rappresentati dai citostatici, i radionuclidi, le sostanze stupefacenti, i sulfamidici (possono spiazzare nel primo mese di vita la bilirubinemia e comunque sono responsabili di reazioni anche gravi in caso di deficit della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi), il cloramfenicolo (per il possibile accumulo nel lattante e in generale per il rischio di reazioni idiosincrasiche).

Quello che più ci preme però è stabilire la sicurezza o viceversa il rischio (effetti collaterali) dell'uso di un farmaco in allattamento. Ecco allora che risulterà utile darsi del tempo prima di esprimere un giudizio e procedere a un approfondimento della letteratura disponibile. Esistono utili e aggiornati testi a cui fare riferimento come per esempio le ultime edizioni dell'Hale¹ e del Lawrence², la lista dell'UNICEF ancorché piuttosto permissiva³, il documento della Commissione sui Farmaci fatta dall'Accademia Americana di Pediatria, anche se lacunoso e di cui si attende l'aggiornamento 1999⁴. Da ultimo l'ormai irrinunciabile ricerca Medline. L'atteggiamento nell'analizzare i dati raccolti dalla letteratura e nel sintetizzare il giudizio finale dovrà essere a nostro avviso prudente. Considereremo così come controindicati non solo le sostanze di cui esistono ampie documentazioni (per es.: l'alcool), ma anche quelle sostanze per le quali esistono segnalazioni che, pur aneddotiche, sono tali da non poter essere ignorate. Rientrano in quest'ultima categoria la segnalazione di convulsioni in lattante la cui madre era stata trattata con indometacina⁶, farmaco al contrario approvato in allattamento dalla revisione dell'AAP e quella di una colite pseudomembranosa tale da richiedere l'intervento del chirurgo in un lattante la cui madre aveva assunto ciprofloxacina⁷, farmaco non contemplato nella revisione dell'AAP.

GRIGLIA DI VALUTAZIONE DI UN FARMACO IN ALLATTAMENTO

- Il farmaco è veramente necessario?
- Dato per via orale, viene assorbito dalla madre?
- Passa nel latte?
- È assorbito dal lattante?
- È nota la quantità che verrebbe introdotta nelle 24 ore dal lattante?
- Consultazione dei testi di riferimento (1, 2, 3, 4, 5).
- Aggiornata ricerca bibliografica (sicurezza/effetti collaterali)
- L'eventuale rischio individuato è tale da non poter essere bilanciato dai vantaggi del latte umano?
- Vi è una valida e più sicura alternativa terapeutica?

Tabella III

FARMACI SOLITAMENTE VISTI CON SOSPETTO IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO

Farmaci controindicati	Effetti clinici riportati in letteratura o motivo di preoccupazione
FARMACI ANTIBLASTICI <input type="checkbox"/> Ciclofosfamide, metotrexate <input type="checkbox"/> Ciclosporina <input type="checkbox"/> Doxorubicina, ecc...	Possibile immunosoppressione, effetti sconosciuti sulla crescita e carcinogenesi
SOSTANZE STUPEFACENTI <input type="checkbox"/> Amfetamine <input type="checkbox"/> Cocaina	Irritabilità, disturbi del sonno Enterocolite necrotizzante, atresia intestinale, infarti cerebrali e SIDS per esposizione in utero; gravissima intossicazione neonatale con gasping, cianosi, convulsioni per suzione di capezzoli cosparsi di polvere di cocaina
<input type="checkbox"/> Eroina <input type="checkbox"/> Marijuana	Tremori, irrequietezza, vomito, difficoltà alimentari Il tetraidrocannabinolo presente nel latte succhiato da animali di laboratorio è capace di indurre modificazioni strutturali delle cellule cerebrali. Nell'uomo è stato segnalato ritardo motorio evidenziabile a un anno di vita
<input type="checkbox"/> Metadone	Per dosi superiori a 20 mg/die sono descritte depressione respiratoria, sedazione e sindrome di astinenza anche a considerevole distanza dalla sospensione (2-6 settimane). Nessun problema per dosi inferiore a 20 mg/die
<input type="checkbox"/> LSD (dietilamide dell'acido lisergico)	Non sono in verità segnalati effetti collaterali in lattanti, ma per la sua estrema potenza allucinogena e la capacità di passare la barriera ematoencefalica è da intendersi come controindicato
ISOTOPI RADIOATTIVI	Il latte materno va evitato per lo stretto tempo necessario alla loro eliminazione (da 1 a 14 giorni a seconda della sostanza radioattiva), mantenendo nel frattempo la produzione di latte mediante spremitura
ERGOTAMINA	Alle dosi contenute nei preparati contro l'emicrania è capace di dare nel lattante segni di ergotismo (intossicazione da derivati della segale cornuta con vomito, diarrea e convulsioni)
LITIO	In gravidanza è teratogeno (cardiopatie congenite); nel neonato è responsabile di ipotonia e tossicità cardiaca (cianosi, bradicardia, flutter atriale, cardiomegalia)
FENINDIONE	È un anticoagulante non in commercio in Italia, che determina allungamento del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parziale nel lattante
METIMAZOLO	Anche se l'American Academy of Pediatrics lo giudica compatibile con l'allattamento al seno, gli va preferito (come già in gravidanza) il propiltiouracile (purtroppo non in commercio in Italia, ma facilmente reperibile nei Paesi confinanti)
AMIODARONE	Ogni compressa da 200 mg contiene 75 mg di iodio, quantità capace di dare ipotiroidismo da soppressione nel lattante
INDOMETACINA	Possibilità remota di convulsioni (singole segnalazioni)
CIPROFLOXACINA	Possibilità remota di colite pseudomembranosa (singole segnalazioni)
TETRACICLINE	Assorbimento intestinale trascurabile da parte del lattante; approvato in allattamento al seno dall'American Academy of Pediatrics; non va dimenticato che è responsabile in età infantile di colorazione dei denti e riduzione della crescita ossea; dunque genericamente sconsigliate
CLORAMFENICOLO	I livelli del farmaco nel latte sono molto bassi, ma è possibile una aplasia midollare da ipersensibilità idiosincrasica
SULFAMIDICI	Controindicato in caso di allattamento di bambini con deficit di G-6-PD, prematuri e in caso di ittero
Farmaci ad azione sul SNC, che richiedono sorveglianza del bambino <input type="checkbox"/> Antiepilettici e benzodiazepine <input type="checkbox"/> Anti-istaminici <input type="checkbox"/> Antipsicotici e antidepressivi	Possibile letargia e difficoltà nell'alimentazione
Sostanze farmacologiche che interferiscono con la lattazione <input type="checkbox"/> Bromocriptina <input type="checkbox"/> Anti-MAO (per es.: fenelzina) <input type="checkbox"/> Diuretici <input type="checkbox"/> Nicotina <input type="checkbox"/> Pillola estroprogestinica	Inibitore della prolattina Interferiscono con la produzione di latte, riducendo il volume ematico Ridotta risposta prolattinica alla suzione L'effetto di inibizione della lattazione è trascurabile con il basso dosaggio estrogenico delle nuove formulazioni anticoncezionali; il rischio di femminilizzazione è invece ormai stato smentito

Tabella IV

MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Il passaggio di farmaci attraverso il latte comporta, di regola, una assunzione di farmaci da parte del lattante pari a circa lo 1% della dose assunta dalla madre: di regola è quindi irrilevante dal punto di vista farmacologico. In linea di massima, dunque, le controindicazioni sono assolutamente limitate e l'atteggiamento pratico deve essere ampiamente permissivo.
- ❑ Una controindicazione formale c'è solo nei riguardi di farmaci che possono avere degli effetti imprevedibili (citostatici, radioisotopi, cloramfenicolo).
- ❑ Una controindicazione relativa c'è per i farmaci che interferiscono sulla lattazione (anti-MAO, diuretici, bromocriptina, e pillole anticoncezionali a medio dosaggio).
- ❑ Controindicazioni discutibili sono per farmaci non usati nel bambino piccolo per effetti sul dente, sull'osso, sul tessuto nervoso centrale (tetracicline, indometacina).
- ❑ Una controindicazione ovvia riguarda l'abuso di droghe (ivi compreso l'alcol a dosi eccessive)
- ❑ C'è infine una piccola lista di farmaci (ergotamina, litio, fenindione, metimazolo, ciprofloxacina) per i quali ci sono segnalazioni nella letteratura di effetti indesiderati nel lattante.

Se la letteratura (testi, Medline) definisce come pericoloso un certo farmaco, possiamo vedere se vi siano alternative sicure; è il caso del propiltiuracile invece del metimazolo nel trattamento dell'ipertirodismo materno.

Alla fine di questo percorso critico i farmaci veramente controindicati durante l'allattamento al seno si riducono a un numero piuttosto limitato (*Tabella IV*).

Riduzione degli effetti negativi

Una volta stabilito che il farmaco può essere assunto dalla donna che allatta vanno seguite una serie di regole per ridurre comunque la dose di farmaco assunta dal bambino e la comparsa di

eventuali effetti collaterali. Ci assicuriamo allora che: 1) non siano usate forme farmaceutiche long-acting; 2) l'assunzione avvenga immediatamente dopo la poppata; 3) la madre sia informata sugli eventuali effetti collaterali, affinché possano venir colti sintomi iniziali di allarme (per es.: sedazione da fenobarbital; difficoltà nell'alimentazione e letargia da diazepam; sedazione e secchezza delle mucose da antiistaminici; diarrea da purganti assorbibili).

CONCLUSIONI

Non è più giustificabile sospendere

l'allattamento al seno solo per un atteggiamento ansioso, impulsivo, senza un documentato rischio per il bambino. Il prendere tempo nel dare una risposta al quesito specifico permette quasi sempre di fare una consulenza mirata e ponderata, con piena informazione e soddisfazione nostra e della donna che allatta.

Bibliografia

1. Hale T. Medications and Mother's Milk 7th Ed. Amarillo, Texas, Pharmasoft, 1998.
2. Lawrence R. Breastfeeding: a guide for the medical profession. 5th Ed. St Louis: Mosby, 1999.
3. Nutrition Cluster. Breastfeeding Management and Promotion in a Baby Friendly Hospital. United Nations Children Fund. NY 1993. (Versione italiana: Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. UNICEF Comitato Italiano. IRCCS Burlo Garofolo. Promozione e Pratica dell'Allattamento al Seno. Corso per Operatori Sanitari. 1996. Pagina 40 del tomo N°1).
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994;93(1):137-150.
5. Briggs, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994.
6. Eeg-Olofson O, et al. Convulsions in a breast-fed infant after maternal indomethacin. Lancet 1978;2:215.
7. Harmon T et al. Perforated pseudomembranous colitis in the breast-fed infant. J Ped Surg 1992;27:744-6.
8. Saxen H: et al. Pharmacokinetics of fluconazole in VLBWIs during the first 2 weeks of age. Clin Pharmacol and Ther 1993;54:269.

