



Kofein, káva a kojení

Jan Hálek¹, Jindřiška Voláková², Martin Wita¹, Jakub Lasák¹,
Lumír Kantor¹

¹Novorozenecké oddělení, FN Olomouc

²Oddělení klinické farmacie, Lékárna FN Olomouc

Užívání kofeinu v nápojích a potravinách je běžné ve všech kulturách na celém světě. Kofein má přitom významné a bohaté účinky na lidský organismus. Informace o jeho bezpečnosti v těhotenství a při kojení nejsou jednoznačné. Článek přináší přehled údajů o konzumaci kofeinu při kojení a jeho vlivu na kojené dítě.

Klíčová slova: kofein, kojení, mateřské mléko.

Caffeine, coffee, and breast-feeding

The use of caffeine in beverages and foods is common in all cultures across the world. As a matter of fact, caffeine produces significant and plentiful effects on the human body. Information on its safety in pregnancy and during breast-feeding is not unequivocal. The article presents a review of data on caffeine consumption during breast-feeding and its effect on the breastfed child.

Key words: caffeine, breast-feeding, breast milk.

Kofein je alkaloid patřící do skupiny methylových derivátů xantinu (spolu s teofylinem a teobrominem), je obsažen v mnoha rostlinách – zejména v kávových (*Coffea arabica*, *C. canephora*) a kakaových bobech (*Theobroma cacao*), ale také listech čajovníku (*Camellia sinensis*), lístcích

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Hálek, Ph.D., Jan.Halek@fnol.cz
Novorozenecké oddělení FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6 779 00 Olomouc

Převzato z: Pediatr. praxi 2021; 22(4): 272–275
Článek přijat redakcí: 3. 5. 2021
Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2021



maté (*Ilex paraguariensis*), bobulích guarany (*Paulinia cupana*), kolových ořeších, cesmínách, fazolích... Rostlinám slouží zřejmě jako pesticid a insekticid (1, 2).

Historie užívání kofeinu je velmi dlouhá – hlavním motivem pravděpodobně bylo zjištění, že žvýkání určitých částí rostlin má povzbuzující účinky. O počátcích užívání nápojů s obsahem kofeinu existují četné legendy, historické zápisy týkající se kávy se datují do devátého století. Původ kávovníku je pravděpodobně v Etiopii, první zmínky o jeho užívání jsou v pracích perského lékaře El Razi. Následně byl kávovník pěstován, kultivován a zpopularizován v Jemenu, úprava pražením má původ v Turecku. Etymologický původ slova káva je zřejmě z tureckého „kahveh“. První použití kávy jako léčiva popsal Avicenna v roce 1025. V 15. století používali členové sufíského řádu v Jemenu nápoje z kávy k udržení bdělosti a pozornosti, poté se její užívání rozšířilo na celý Arabský poloostrov. V 17. a 18. století se pití kávy rozšířilo i do Evropy (3–5). Kofein – účinnou látku – poprvé izoloval až v roce 1819 Friedlieb Ferdinand Runge, zřejmě na podnět J. W. Goetha (4).

Obsah v nápojích a potravinách

Hlavními zdroji kofeinu v potravě jsou káva, čaj, případně další nápoje (zejm. maté, kolové a energetické nápoje). Dalšími běžně konzumovanými potravinami s obsahem kofeinu jsou kakaové boby a z nich vyráběné produkty (kakaový prášek a čokoláda). Nezanedbatelným zdrojem kofeinu mohou být i různé potravní doplňky, sportovní doplňky, příp. volně prodejná léčiva.

Káva představuje v našich končinách nejvýznamnější zdroj kofeinu. Kávová zrna obsahují v nezpracovaném stavu různý obsah kofeinu, dle

podmínek pěstování a zejména dle druhu – robusta obsahuje asi dvounásobné množství ve srovnání s arabicou. Obsah kofeinu se dále mění dle délky pražení, s jeho délkou klesá. A konečně je koncentrace kofeinu obsažená v nápoji závislá na druhu přípravy kávy (viz tab. 1). Pochopitelně je potom množství přijaté látky dané jak koncentrací v nápoji, tak jeho množstvím, proto obecná doporučení, která používají počty šálků jsou více než zavádějící. **(Například – 5 šálků espresso (30 ml, 60 mg kofeinu) může znamenat denní příjem 300 mg kofeinu, 5 šálků překapávané kávy (240 ml, 90 mg kofeinu) příjem 450 mg. A to není zohledněn druh kávy, aktuální obsah kofeinu v nich, přesný postup přípravy, případně příjem dalších nápojů obsahujících kofein – čaje, kolových nápojů, energetických nápojů).** Užívání kávy a nápojů s kofeinem je dnes rozšířené po celém světě, ve Spojených státech pije pravidelně nápoje s kofeinem přes 85 % dospělé populace, pravděpodobně až 75 % dětí ve věku 6–9

Tab. 1. Orientační průměrný obsah kofeinu v nápojích a potravinách dle EFSA (6)

espresso (60 ml)	80 mg
filtrovaná káva (200 ml)	90 mg
černý čaj (200 ml)	50 mg
cola (355 ml)	40 mg
energetický nápoj (250 ml)	80 mg
čokoláda (50 ml)	25 mg
mléčná čokoláda (50 ml)	10 mg



let. Finové a Norové spotřebují každý ročně 9,6 a 7,2 kg kávy na osobu. V Kanadě je káva druhým nejčastěji požívaným nápojem hned po vodě. V USA činí průměrná denní spotřeba kofeinu 130 mg u dospělých, 35 mg u dětí, v Japonsku u dospělých dokonce 260 mg/den (2). Denně se na celém světě vypije asi 1,6 miliard šálků kávy (3).

Farmakokinetika kofeinu

Kofein se vstřebává v tenkém střevě, a to téměř kompletně. Velmi dobře a rychle přestupuje do všech tkání i přes hematoencefalickou bariéru, maximální plazmatické koncentrace dosahuje přibližně za 1 hod. po perorálním podání. Je metabolizován majoritně (84 %) pomocí systému enzymu CYP1A2 na 1,7-dimethylxanthin (paraxanthin), menší část jinými enzymy na theofylin a theobromin (11%, resp. 5 %). Všechny tři zmíněné metabolity jsou aktivní látky a přispívají k farmakologickému efektu kofeinu. Interindividuální variabilita aktivity CYP1A2 je vysoká – je podmíněna genetickými vlivy, pohlavím (muži mají zvýšenou aktivitu v porovnání se ženami), změnou fyziologického stavu (u těhotných je výrazně nižší aktivita, ve třetím trimestru téměř o 2/3) či faktory vnějšího prostředí (aktivitu zvyšuje například indukce nikotinem, brukvovitou zeleninou či grilovanými potravinami, naopak fluvoxamin, ciprofloxacin či orální kontraceptiva aktivitu inhibují). Kofein a jeho metabolity jsou vylučovány převážně močí, částečně i stolicí. Eliminace je velmi individuální, eliminační poločas u zdravých dospělých je nejčastěji 3–6 hodin (2,3–9,9 hodin), ve 2. a 3. trimestru se postupně prodlužuje až na 20 hodin. U novorozenců je poločas v důsledku nezralosti jaterního enzymatického systému a snížené glomerulární filtrace velmi dlouhý 50–103 hodin, ale rychle se zkracuje – na 14 hodin ve 3.–4. měsíci, s normalizací kolem půl roku (6, 7, 8–11).

Farmakologické účinky kofeinu

Kofein je neselektivním antagonistou adenosinových receptorů, inhibitorem fosfodiesterázy, snižuje intracelulární uvolňování kalcia v kosterním a srdečním svalu a v nervové tkáni. Má stimulační účinek na CNS: snižuje pocit únavy, zlepšuje náladu, zvyšuje aktivitu. Při jednotlivém podání působí mírný vzestup krevního tlaku, při chronické konzumaci jsou tyto účinky minimální v důsledku vzniku tolerance. Kofein má účinky diuretické, bronchodilatační, analgetické. Stimuluje žaludeční sekreci. Při dlouhodobém užívání kofeinu se může rozvinout fyzická závislost a po vysazení se mohou objevit abstinenční příznaky. Nežádoucí účinky spočívají ve vystupňování výše uvedených příznaků (2).

Při běžných dávkách zcela převažuje jeho inhibiční efekt na adenosinové receptory (zejména A1 a A2). Inhibice fosfodiesterázy a intracelulární uvolnění kalcia působí až extrémní dávky kofeinu a zřejmě tedy nemají praktický význam (12).

Paraxantin, hlavní metabolit kofeinu, je podobně jako mateřský kofein antagonistou adenosinových receptorů a vykazuje podobné psychostimulační a sympatomimetické účinky jako kofein (13, 14).

Léčebné užití kofeinu v neonatologii

Užití kofeinu v léčbě apnoí u předčasně narozených dětí má dlouhou tradici. Použití methylxantinů v léčbě nepravidelností dýchání bylo popsáno v roce 1927 u dospělých pacientů, v roce 1973 byl použit aminofylin v léčbě apnoí u předčasně narozených dětí. Léčba apnoí kofeinem se poté rozšířila velmi rychle, i když nebyla vyjasněna jeho bezpečnost. Až v roce 2006 byly publikovány výsledky studie CAP (Caffeine for apnoea of prematurity), které přinesly velmi solidní důkazy o bezpečnosti a účinnosti



léčby – včetně dlouhodobých příznivých efektů. Děti léčené kofeinem měly oproti kontrolní skupině nižší výskyt dlouhodobé neurosenzorické morbidity (1, 4).

Dávky užívané v této indikaci jsou poměrně vysoké – úvodní (nasycovací) dávka je 20 mg/kg/den (!!!), v dalších dnech pokračujeme udržovací dávkou 5 mg/kg/den, případně dávkování upravujeme dle sérové hladiny (terapeutická hladina 5–25 mg/l). Výskyt nežádoucích účinků je přitom vzácný, a to i přestože je eliminace u předčasně narozených novorozenců zpomalená (poločas eliminace může být až desítky hodin) (6).

Přestup do mateřského mléka

Kofein přechází z mateřské krve do mléka, prostup se děje vzhledem k jeho fyzikálně-chemickým vlastnostem (malá molekula, nízká vazba na plazm. bílkoviny, slabý elektrolyt zásadité povahy) pasivní difuzí na základě koncentračního gradientu. Kapilární stěna a stěna epiteliální alveolární buňky slouží jako difuzní bariéry mezi krví matky a mlékem a jsou schopné blokovat prostup přibližně 30 % koncentrace kofeinu (viz. níže uvedený M/P poměr). Vzhledem k mechanismům pasivní difuze, koncentrace kofeinu v mléce odráží a kopíruje mateřské plazmatické koncentrace a jejich křivku v čase. Maximální koncentrace kofeinu tedy můžeme v mléce očekávat krátce po dosažení maximální plazmatické koncentrace u matky, při následném poklesu mateřské plazmatické koncentrace dochází k obrácení koncentračního gradientu a kofein přestupuje opačným směrem z mléka zpět do plazmy a jeho koncentrace v mléce se snižuje (15, 16).

V obecné rovině můžeme říci, že možné ovlivnění kojeného dítěte určitou látkou/léčivem z mateřského mléka závisí na dávce přijaté látky (dané koncentrací látky v mléce a objemem vypitého mléka) a na farma-

kokinetice této látky v organismu dítěte (tj. absorpci, distribuci, metabolismu a vylučování).

Míru přestupu látky z krve matky do mléka udává tzv. M/P poměr (poměr koncentrací látky v mléce a mateřské plazmě), u kofeinu je uváděna hodnota pro tento poměr 0,6–0,8. Limitem M/P poměru je však fakt, že ukazuje pouze poměr mezi dvěma kompartmenty a neposkytuje představu o absolutní dávce látky přijaté kojeným dítětem. Mateřské plazmatické koncentrace určité látky závisí na množství podané látky a hodnotách farmakokinetických parametrů u matky (17, 18).

Vhodnějším a výstižnějším údajem vyjadřujícím dávku přijatou kojeným dítětem je tzv. index expozice (EI), který kromě M/P poměru započítává také množství přijatého mléka kojeným dítětem a clearance látky eliminačními mechanismy. Tento údaj může být vyjádřen také v procentech dávky podané matce či v procentech mateřských plazmatických koncentrací (19).

Nejobektivnějším údajem je poté samozřejmě přímo změřená plazmatická koncentrace látky u kojeného dítěte.

Zamýšlíme-li se nad expozicí kofeinu u kojeného dítěte, zásadním parametrem je samozřejmě dávka kofeinu přijatá matkou. Kromě výše přijaté dávky je však významným faktorem i farmakokinetika kofeinu a její nemalé interindividuální rozdíly (zejm. v metabolismu a eliminaci), a to jak na straně matky, tak dítěte. Jak již bylo uvedeno výše, aktivita izoenzymu CYP1A2, který majoritně zajišťuje metabolizaci kofeinu, vykazuje v důsledku mnoha faktorů významnou interindividuální variabilitu. U matky může být významným individuálním faktorem např. kouření či časné poporodní období, kdy v pozdějších stádiích těhotenství klesá clearance kofeinu až na 1/3 běžných hodnot a k normálu se vrací během prvního týdne po porodu (20). U novorozenců a kojenců hrají



kromě nevyzrálosti enzymatického systému významnou roli i fyziologicky snížené hodnoty glomerulární filtrace, což zásadně prodlužuje eliminační poločas kofeinu.

V důsledku těchto faktorů se výsledné ovlivnění dítěte může i při stejném mateřském příjmu kofeinu velmi významně individuálně lišit, což vyjadřuje Tab. 2 (20). Jedná se o pouze o hrubý teoretický odhad expozice kofeinu u kojených dětí v závislosti na věku dítěte a kuřáctví/nekuřáctví matky, který přes značné limity názorně ilustruje vliv věku a metabolické indukce na expozici kofeinu u dítěte.

Vzhledem k rychlému dosažení maximálních plazmatických koncentrací v krvi matky, se kofein objevuje v mateřském mléce velmi rychle, maximální hodnoty jsou měřitelné asi hodinu po požití. Poločas eliminace z mateřského mléka je asi 6–7 hodin (9). Snížení expozice

Tab. 2. Teoretický odhad expozice kofeinu u kojených dětí v závislosti na věku dítěte a kuřáctví/nekuřáctví matky – upraveno dle Yu T. et al (20)

Věk	Předčasně narozené dítě	1–3 měsíce	3–5 měsíců	5–6 měsíců
Hmotnost (kg)	1	5	8	10
Clearence (ml/min/kg)	0,15	0,53	1,74	5,52
Nekuřáčky				
Expoziční index (mg/kg/den)	13,3 %	5,4 %	3,6 %	2,9 %
Kuřáčky				
Expoziční index (mg/kg/den)	6,1 %	1,7 %	1,1 %	0,8 %

kofeinu u dítěte lze částečně docílit načasováním kojení a příjmu kofeinu – kojení je možné načasovat tak, aby dítě nepilo při maximální koncentraci kofeinu v mléce (tedy přibližně 1 hod. od příjmu). Z tohoto pohledu je nejvýhodnější příjem kofeinu ihned po kojení, příp. před delším spánkem dítěte. Vzhledem k existenci aktivních metabolitů a jejich vlastnostem (paraxantin a teofylin: M/P poměr 0,5, maximum koncentrací v mléce za 5–10 hod., teobromin M/P poměr 0,8, max. koncentrace za 10 hod.) však výsledný vliv na kojené dítě bude spíše minimální (16).

Pokud chceme hodnotit expozici kojeného dítěte kofeinem obsaženém v mateřském mléce, je třeba vnímat expozici v kontextu jednorázové dávky, celkového denního příjmu, případně dlouhodobého pravidelného příjmu.

a) Jednotlivá dávka

Existuje skromný počet prací, které sledovaly koncentrace kofeinu v mateřském mléce. Při příjmu 35–365 mg byly naměřeny maximální koncentrace v mateřském mléce 0–7,2 mg/l kofeinu (6, 21, 22).

b) Denní příjem

Z pohledu komplexního vlivu na dítě, se jedná prakticky zřejmě o nejdůležitější parametr. Studie shodně ukazují, že pokud matky užívají pravidelně 100–150 mg kofeinu denně, tak se průměrné koncentrace v mléce sbíraném po dobu 24 hodin pohybují v hodnotách 2–4,3 mg/l. Denní příjem kofeinu u výlučně kojeného dítěte (při příjmu mléka 150 ml/kg/den) je potom nízký (0,3–0,6 mg/kg/den).

Odhadem příjem dítěte odpovídá v průměru asi 7–9 % příjmu matky – přepočteno na hmotnost matky/dítěte (tzv. relativní dětská dávka,



RID) (6, 21). *(Z tohoto úhlu pohledu: pokud je například denní příjem ženy s hmotností 50 kg 500 mg kofeinu – odpovídá dávka 10 mg/kg/den, při plném kojení je odpovídající příjem dítěte 7–9 %, tedy odpovídá dávce asi 0,7–0,9 mg/kg/den...)*

Pokud bychom vzali do úvahy i aktivní metabolity kofeinu, celkový příjem xantinů (kofeinu, paraxantinu, teofylinu, teobrominu) u kojeného dítěte je odhadován přibližně na 18 % mateřské dávky kofeinu přepočteno na hmotnost matky/dítěte (16).

Účinky na kojené dítě

Literárních údajů, které se zabývají efektem kofeinu obsaženém v mateřském mléce na kojené dítě, je velmi málo. Publikováno je několik kazuistik, které popisují případy kojících žen s vysokým příjmem kofeinu, u jejichž kojeného dítěte se projevoval neklid, dráždivost a poruchy spánku, které se zlepšily po snížení či vysazení příjmu kofeinu kojící ženou (21).

Dále existuje několik studií, které se problematikou zabývají. Většina z nich se potýká s mnoha problémy: mají malý rozsah, při hodnocení příjmu kofeinu vychází pouze z anamnestických dat, neberou v potaz vliv socioekonomických faktorů (vyšší příjem kofeinu u žen je asociován s nižším vzděláním a příjmy, vyšší paritou a věkem, kouřením, příjmem alkoholu atd.) (22, 23):

Prospektivní kohortová studie, která zkoumala četnost nočního probouzení u dětí maminek s různým příjmem kofeinu (denní příjem nižší nebo vyšší než 300 mg), nezjistila signifikantní rozdíly mezi četností nočního probouzení ve 3 měsících věku (24).

Další studie posuzovala vliv krátkodobého příjmu 500 mg na srdeční frekvenci dítěte a dobu spánku za 24 hodin – opět nezjistila signifikantní rozdíl.

Další studie, jejichž metodologická kvalita je sporná a interpretace obtížná, uváděly následující možné efekty: nižší procento kojených dětí v 6 měsících věku u maminek s příjmem kofeinu oproti abstinujícím, zvýšená četnost výskytu kolik a atopické dermatitidy u dětí maminek, které jedly potraviny s obsahem kofeinu (čokoláda) (21, 23). Jedna studie z Kostariky z roku 1988 popisuje snížení hladiny železa u kojících žen a jejich dětí, které pily větší dávky nápojů s kofeinem (25).

Doporučení

Publikovaná doporučení se prakticky nemohou opřít o rozsáhlejší solidní data. EFSA (European food safety authority) udává, že jednorázová dávka 200 mg, respektive denní příjem do 400 mg (5,7 mg/kg/den) kofeinu jsou pro matku a dítě bezpečné. Britská Národní zdravotní služba (National health service, NHS) snížila doporučený denní příjem kofeinu u kojících z 300 mg na 200 mg, kvůli riziku neklidu a poruch spánku. Americké odborné společnosti doporučují omezení příjmu kofeinu u kojících matek na 200 mg/den (ACOG – The American college of obstetricians and gynaecologists), resp. 300 mg/den (CDC – Centers for disease control and protection) (6, 21, 23).

Kromě výše denní dávky kofeinu je při zvažování možných účinků kofeinu na kojené dítě důležitým aspektem věk dítěte. U předčasně narozených dětí a novorozenců je zejm. vzhledem k významnému prodloužení eliminačního poločasu možnost ovlivnění dítěte podstatně vyšší než u dětí starších.



Kofein a těhotenství

Zda je bezpečné užívat kofein v těhotenství, je dosti nejasné. Existuje sice mnoho studií, často však mají naprosto rozporuplné výsledky a závěry. Studie mají různou kvalitu a opět spoustu metodologických problémů (ve velké části studií se vychází pouze z anamnestických dat, část z nich má velmi malý rozsah), často neodlišující asociaci jevů a jejich kauzální vztah. (Například je známo, že vyšší příjem kofeinu je asociován s nižším vzděláním a příjmy, s užíváním alkoholu a kouřením, vyšším věkem a paritou). Hodnocení a analýza těchto dat je tedy velmi obtížná, ale zdá se, že vyšší příjem kofeinu v těhotenství zvyšuje riziko rozvoje růstové retardace plodu. U ostatních negativních účinků je potom kauzální vztah mnohem méně jasný (spontánní potraty, riziko předčasného porodu, nadváha a obezita u dětí v prvních letech života atd.) (26). Na základě dostupných dat proto

většina odborných společností udává, že příjem kofeinu do 200 mg/den nepřináší pravděpodobně žádná významná rizika (6, 27).

Závěr

Běžný příjem kofeinu v nápojích a pokrmech kojících maminek není pro dítě nebezpečný. Dávka kofeinu, které je vystaveno dítě při kojení, je poměrně nízká (méně než 10 % dávky, kterou přijme kojící žena – přepočteno na hmotnost dítěte/matky). Dávky používané v léčbě apnoe z nezralosti jsou násobně vyšší a nepřináší zásadní zdravotní a jiné komplikace. Na druhé straně je vyšší příjem kofeinu často doprovázen jiným rizikovým chováním s nepříznivými zdravotními efekty (životní styl, kouření, pití alkoholu). Odborné společnosti se shodují na tom, že denní dávka 200 mg (400 mg) je při kojení bezpečná a nepřináší zdravotní rizika.

LITERATURA

1. Kumar VHS, Lipshultz SE. Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates. *Children* (Basel) 2019; 6(11).
2. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. 2017; 8: 80.
3. Cappelletti S, Piacentino D, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(1): 71–88.
4. Muehlbacher T, Gaertner VD, Bassler D. History of caffeine use in neonatal medicine and the role of the CAP trial. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(6): 101159.
5. James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid Based Med*. 2020.
6. EFSA Panel on Dietetic Products NaA. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015; 13(5): 4102.
7. Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of caffeine and theophylline in neonates and adults: implications for assessing children's risks from environmental agents. *J Toxicol Environ Health A*. 2004; 67(4): 297–329.
8. Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP. Structure, function, regulation and polymorphism and

the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab Rev*. 2010; 42(2): 268–354.

9. Duricová J, Grundmann M. Clinical significance of cytochrome P450 genetic polymorphism part I. Enzymatic system of cytochrome P450 and cytochrome P450 1A2. *Ceska Slov Farm*. 2011; 60(3): 110–115.

10. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(6): 460–466.

11. Tian DD, Natesan S, White JR, Paine MF. Effects of Common CYP1A2 Genotypes and Other Key Factors on Intraindividual Variation in the Caffeine Metabolic Ratio: An Exploratory Analysis. *Clin Transl Sci*. 2019; 12(1): 39–46.

12. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Rep*. 2018; 5: 1140–1152.

13. Orrú M, Guitart X, Karcz-Kubicha M, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, et al. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology* 2013; 67: 476–484.



14. Benowitz NL, Jacob P, Mayan H, Denaro C. Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58(6): 684–691.
15. Quezada A, Vafai K. Modeling and analysis of transport in the mammary glands. *Phys Biol.* 2014; 11(4): 045004.
16. Oo CY, Burgio DE, Kuhn RC, Desai N, McNamara PJ. Pharmacokinetics of caffeine and its demethylated metabolites in lactation: predictions of milk to serum concentration ratios. *Pharm Res.* 1995; 12(2): 313–316.
17. Larsen LA, Ito S, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(9): 1299–1306.
18. Stavchansky S, Combs A, Sagraves R, Delgado M, Joshi A. Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single oral administration of caffeine to lactating mothers. *Biopharm Drug Dispos.* 1988; 9(3): 285–299.
19. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5): 617–627.
20. Yu T, Campbell SC, Stockmann C, Tak C, Schoen K, Clark EA, et al. Pregnancy-induced changes in the pharmacokinetics of caffeine and its metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(5): 590–596.
21. Drugs and Lactation Database (LactMed). 2006.
22. Calvaresi V, Escuder D, Minutillo A, Bastons-Compta A, García-Algar O, Pallás Alonso CR, et al. Transfer of Nicotine, Cotinine and Caffeine Into Breast Milk in a Smoker Mother Consuming Caffeinated Drinks. *J Anal Toxicol.* 2016; 40(6): 473–477.
23. McCreedy A, Bird S, Brown LJ, Shaw-Stewart J, Chen YF. Effects of maternal caffeine consumption on the breastfed child: a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148: w14665.
24. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR. Maternal caffeine consumption and infant nighttime waking: prospective cohort study. *Pediatrics* 2012; 129(5): 860–868.
25. Muñoz LM, Lönnerdal B, Keen CL, Dewey KG. Coffee consumption as a factor in iron deficiency anemia among pregnant women and their infants in Costa Rica. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1988; 48(3): 645–651.
26. Papadopoulou E, Botton J, Brantsæter AL, Haugen M, Alexander J, Meltzer HM, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy and childhood growth and overweight: results from a large Norwegian prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2018; 8(3): e018895.
27. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician.* 2013; 59(4): 361–362.