

2. Βασικές Αρχές Αντιμικροβιακής Αγωγής στην Κύηση και το Θηλασμό

Ν. Καμπάς², Ι. Κυριαζής², Ε. Μπελιώτης¹, Π. Μητσέας¹, Θ. Καλογήρου¹

¹Παθολογικό Τμήμα ΓΝ «Ασκληπιείου» Βούλας

²Μαιευτικό-Γυναικολογικό Τμήμα ΓΝ Κορίνθου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απορρόφηση των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δε φαίνεται να διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από την απορρόφηση εκτός εγκυμοσύνης. Η δίοδος των φαρμάκων διαμέσου του πλακούντα πραγματοποιείται κυρίως, όπως αναφέρθηκε, με την απλή διάχυση και εξαρτάται από τις χημικές ιδιότητες και το βαθμό συγκέντρωσης του ελεύθερου μορίου του φαρμάκου. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τελικά διαπερνούν τον πλακούντα φθάνουν στο έμβρυο σε επίπεδα που κυμαίνονται από 50 μέχρι 100% αυτών της μητέρας. Ο ρόλος των φαρμάκων στην πρόκληση εμβρυϊκών δυσπλασιών δεν είναι επαρκώς ξεκαθαρισμένος. Σήμερα πιστεύεται ότι τα φάρμακα, ως αιτιολογικός παράγων, καλύπτουν περίπου το 5% των ανωμαλιών

Γενικά πρέπει να τονίσουμε ότι όλα τα αντιβιοτικά απεκκρίνονται στο γάλα, φυσικά σε διαφορετικές συγκεντρώσεις το καθένα. Ωστόσο μερικές μόνο φορές έχουν αναφερθεί παρενέργειες στο νεογνό. Αυτό συνήθως οφείλεται στη μικρή ποσότητα του φαρμάκου την οποία τελικά προσλαμβάνει το νεογνό με το συνολικό όγκο του ημερήσιου θηλασμού.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η απορρόφηση των φαρμάκων από τις μεμβράνες του γαστρεντερικού, του πλακούντα και του μαστού εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τις ακόλουθες παραμέτρους: χημικές ιδιότητες φαρμακευτικής ουσίας (μοριακό βάρος, βαθμός σύνδεσης με τα λευκώματα, ιονισμός, λιποδιαλυτότητα), ιστικό pH, διαφορά συγκέντρωσης της ουσίας και χρόνος έκθεσης.

Γενικά από τις μεμβράνες και εν προκειμένω από τον πλακούντα, απορροφώνται ταχύτερα ουσίες λιποδιαλυτές, με μικρό βαθμό ιονισμού σε φυσιολογικό pH και μικρού μοριακού βάρους.

Ο συνήθης μηχανισμός μεταφοράς ουσιών δια των μεμβρανών είναι της απλής διάχυσης από την υψηλότερη προς τη χαμηλότερη συγκέντρωση, επανομαζόμενος και παθητικός. Σε ότι αφορά τον πλακούντα, η μεταφορά πραγματοποιείται λόγω της διαφοράς συγκέντρωσης των ουσιών ανάμεσα στους μεσολάχιους χώρους του μητρικού διαμερίσματος και τις τριχοειδείς λάχνες της εμβρυϊκής πλευράς. Άλλοι μηχανισμοί μεταφοράς είναι η διευκολυνόμενη διάχυση μέσω συστήματος μεταφοράς (όπως συμβαίνει με τη γλυκόζη), η μεταφορά δια κυτταρικών πόρων (αφορά ουσίες πολύ μικρού μοριακού βάρους όπως η ουρία), μεταφορά με φαγοκύτωση και, τέλος, μεταφορά

μετά από μεταβολική διαφοροποίηση της ουσίας, που επίσης απαντάται στον πλακούντα, όπου η κύρια ουσία, πριν εισέλθει στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, υφίσταται κάποια μορφής ενζυματική εξεργασία.

Η κατανομή της ουσίας στην κυκλοφορία μετά την απορρόφηση εξαρτάται κατ' αρχάς από το βαθμό σύνδεσής της με τα λευκώματα, από την τοπική ροή αίματος, από τη διαπερατότητα των τριχοειδών στην ελεύθερη και μη συνδεδεμένη ουσία, από το ιστικό pH και από τη διαπερατότητα των μεμβρανών. Όπως είναι φυσικό, η σύνδεση με τα λευκώματα είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βαθμό ιονισμού της ουσίας και με τη λιποδιαλυτότητα. Συγκεκριμένα, η απορρόφηση μίας ουσίας με χαμηλό βαθμό ιονισμού και μεγάλη λιποδιαλυτότητα δεν εξαρτάται τόσο από το βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, αλλά κυρίως από την τοπική ροή αίματος της περιοχής, όπως στον πλακούντα όπου λόγω της μεγάλης ροής αίματος η ταχύτητα απορρόφησης είναι αυξημένη.

Εκτός από την μεταφορά η διάρκεια δράσης της ουσίας εξαρτάται από την οδό χορήγησης, το βαθμό διάσπασης, το χρόνο ημίσειας ζωής και κυρίως από το βαθμό συγγένειας με το ενδοπλασματικό υποδοχέα.

Ο μεταβολισμός των φαρμακευτικών ουσιών γίνεται κυρίως από το μικροσωμικό ενζυματικό

σύστημα του ήπατος και κυρίως μέσω της οξειδωσης, της αναγωγής και της σύνθεσης. Προϊόντα των χημικών αυτών αντιδράσεων είναι αδρανή μόρια της ουσίας, που απεκκρίνονται κυρίως από τα νεφρά. Οι λιποδιαλυτοί μεταβολίτες και οι ουσίες με μικρό βαθμό ιονισμού επαναροφώνται, με ενδεχόμενο αθροιστικό αποτέλεσμα στη δράση τους.

Μεταβολές της απορρόφησης κατά την κύηση

Η απορρόφηση των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δε φαίνεται να διαφέρει σε μεγάλο βαθμό από την απορρόφηση εκτός εγκυμοσύνης. Η μειωμένη γαστρική κινητικότητα και ο μειωμένος γαστρικός τόνος αποδίδονται στα επίπεδα προγεστερόνης. Το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου μειώνεται κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο, αυξάνεται όμως στο τρίτο και στην περίοδο της λοχείας. Κατά πόσον αυτές οι λειτουργικές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση των ουσιών δεν είναι εύκολο να απαντηθεί.

Κατά την κύηση αυξάνεται ο εξωκυττάριος όγκος (συμπεριλαμβανομένου του ενδαγγειακού διαμερίσματος), καθώς και ο ενδοκυττάριος, ενώ παράλληλα αυξάνει και η ροή αίματος στις μητριαίες αρτηρίες.

Παρά την αυξημένη παραγωγή των λευκωμάτων, η αύξηση του όγκου πλάσματος υπερτερεί και οδηγεί σε ελαττωμένη συγκέντρωση των λευκωμάτων κατά την κύηση. Παρατηρείται επίσης μείωση της δεσμευτικής ικανότητας των ουσιών στις αλβουμίνες του ορού. Τα ελαττωμένα επίπεδα αλβουμίνης και η μείωση της δεσμευτικής ικανότητας προκαλούν αύξηση των ελευθέρων μορίων της φαρμακευτικής ουσίας και συνεπώς αυξάνεται ο όγκος αυτής που μπορεί να προσβάλλει το έμβρυο.

Ο μεταβολισμός των ουσιών στο ήπαρ της εγκύου εξαρτάται κυρίως από τα επίπεδα των κυκλοφορούντων στεροειδικών ορμονών. Η αιματική ροή στο ήπαρ κατά την κύηση δεν είναι αυξημένη, ενώ αντίθετα στο νεφρό παρατηρείται αύξηση κατά 25% - 50% (500 - 800ml/min) της αιματικής ροής, που αποδίδεται στην αύξηση του κατά λεπτό όγκου αίματος της καρδιακής παροχής και στην αύξηση κατά 50% της σπειραματικής διήθησης.

Στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης, η συγκέντρωση

των ουσιών στη μητρική κυκλοφορία μειώνεται, με παράλληλη αύξηση του όγκου κατανομής, ενώ η νεφρική κάθαρση αυξάνεται, με αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση των επιπέδων του φαρμάκου. Πολλές ουσίες φαίνεται να παρουσιάζουν μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής στο τέλος της κύησης, γεγονός ιδιαίτερα εμφανές στα αντιβιοτικά. Τέλος κατά τη διάρκεια του τοκετού, λόγω ελαττωμένης κάθαρσης, η συγκέντρωση του φαρμάκου αυξάνεται και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν χορηγούνται διάφορα φάρμακα και κυρίως αναλγητικά, αντιβιοτικά ή υπνωτικά.

Η επίδραση του πλακούντα στη φαρμακοκινητική

Η διάδοση των φαρμάκων διαμέσου του πλακούντα πραγματοποιείται κυρίως, όπως αναφέρθηκε, με την απλή διάχυση και εξαρτάται από τις χημικές ιδιότητες και το βαθμό συγκέντρωσης του ελεύθερου μορίου του φαρμάκου. Οι περισσότερες φαρμακευτικές ενώσεις έχουν μοριακό βάρος μεταξύ 250-500 Daltons (πίνακας 1). Μία ουσία ελεύθερη, μη συνδεδεμένη με τα λευκώματα, με μικρού βαθμού ιονισμό και μοριακό βάρος κάτω των 1000 Daltons είναι συνήθως λιποδιαλυτή και διαπερνά ταχύτατα την τροφοβλάστη, το συνδετικό ιστό και το ενδοθήλιο, που κατά σειρά διαχωρίζουν την εμβρυϊκή από τη μητρική κυκλοφορία.

| Πίνακας 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Μοριακό βάρος • Βαθμός σύνδεσης με τα λευκώματα του ορού • Λιποδιαλυτότητα • Βαθμός Ιονισμού |

Η διαπερατότητα του πλακούντα αυξάνει στο τελευταίο τρίμηνο λόγω: 1. Αύξησης της πλακουντιακής επιφάνειας και της μητροπλακουντιακής αιματικής ροής (500ml/min), [2]. Αύξησης της ελεύθερης μορφής της χημικής ένωσης, [3]. Μείωσης του πάχους της ημιδιαπερατής λιπιδικής μεμβράνης ανάμεσα στα τριχοειδή του πλακούντα (σχεδόν 2mcs στο τέλος της κύησης) και 4. Της υπάρχουσας διαφοράς pH μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας (το pH των ομφαλικών αγγείων είναι χαμηλότερο του μητρικού αίματος) [1].

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι κάθε φαρμακευτική ουσία σε ικανή συγκέντρωση πιθανώς διαπερνά τον πλακούντα, ιδίως όταν τα θεραπευτικά επίπεδα

αυτής στη μητρική κυκλοφορία διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Παθολογικές καταστάσεις οι οποίες προκαλούν φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, υποξαιμία ή αγγειακή εκφύλιση μπορούν να επηρεάσουν τη μητροπλακουντιακή ροή του αίματος και ως εκ τούτου τη δίοδο φαρμάκων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, ενώ και άλλες καταστάσεις, όπως συσπάσεις του μυομητρίου, πίεση του ομφάλιου λώρου και η ύπτια θέση της εγκύου, προκαλούν παροδικά μειωμένη αιμάτωση του πλακούντα.

Φάρμακα που διαπερνούν άμεσα τον πλακούντα, μέσα σε λίγα λεπτά από τη λήψη τους από τη μητέρα είναι: η αιθανόλη, η αμπικιλίνη, τα βαρβιτουρικά, η βουπιβακαΐνη, η διαζεπάμη, η καναμυκίνη, η κεφαλοθίνη, η λιδοκαΐνη, η μεπεριδίνη, η μεπιβακαΐνη, η πενικιλίνη G, η προπρανολόλη, τα σαλικυλικά, οι σουλφοναμίδες, η στρεπτομυκίνη, η τετρακυκλίνη.

Ο πλακουντιακός μεταβολισμός των φαρμάκων ευρίσκεται ακόμα στο στάδιο της έρευνας. Πιστεύεται όμως, με βάση μελέτες in vivo, ότι στον πλακούντα πραγματοποιούνται αρκετές ενζυμικές αντιδράσεις που οδηγούν στο βιομετασχηματισμό των φαρμάκων[1]. Μάλιστα το πλακουντιακό μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατανόηση του μεταβολισμού των ουσιών καθότι οι αντιδράσεις που συμβάλλουν στο μεταβολισμό των ουσιών είναι σχεδόν ίδιες με αυτές που παρατηρούνται στο ήπαρ του ενήλικα. Πράγματι αρκετές ουσίες μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα μόνο μετά από μετασχηματισμό διαμέσου μίας εκ των τεσσάρων μεταβολικών αντιδράσεων: οξειδωσης, αναγωγής, απαλκυλίωσης και σύνθεσης.

Η δράση των φαρμάκων στο έμβρυο

Οι φαρμακευτικές ουσίες που τελικά διαπερνούν τον πλακούντα φθάνουν στο έμβρυο σε επίπεδα που κυμαίνονται από 50 μέχρι 100% αυτών της μητέρας. Εξαιρέση αποτελούν η διαζεπάμη και τα τοπικά αναισθητικά που φθάνουν επίπεδα υψηλότερα από αυτά της μητέρας. Αυτό όμως που φαίνεται να έχει μεγαλύτερη σημασία είναι η συνολική έκθεση του εμβρύου στο φάρμακο και στους μεταβολίτες του, παρά το ποσοστό έκθεσης. Η έκθεση σε μια φαρμακευτική ουσία για μεγάλο χρονικό διάστημα επηρεάζει την κυτταρική εμβρυϊκή ανάπτυξη, τόσο στο στάδιο υπερπλασίας όσο και σε αυτό της υπερτροφίας, περισσότερο από τις εφ' άπαξ δόσεις της ουσίας.

Τα φάρμακα μπορούν να έχουν τερατογόνο δράση

επιφέροντας πολλαπλές επιπτώσεις στο έμβρυο, όπως αποβολή, δυσμορφίες, ανωμαλίες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, δυσλειτουργικές ανωμαλίες και καρκινογένεση.

Η φαρμακευτική ουσία εισέρχεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία από την ομφαλική φλέβα και καταλήγει κυρίως με την πυλαία φλέβα στο ήπαρ ή κατά δεύτερο λόγο, παρακάμπτοντας το ήπαρ, δια του φλεβικού πόρου στην κάτω κοίλη φλέβα. Πιστεύεται ότι ο μεγαλύτερος όγκος αίματος της ομφαλικής φλέβας φτάνει το ήπαρ (περίπου 75%), ενώ το υπόλοιπο παρακάμπτει το ήπαρ και διαμέσου του φλεβικού πόρου και της κάτω κοίλης φλέβας κατευθύνεται στο δεξιό κόλπο της καρδιάς. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη ροή του αίματος προς το ήπαρ ή προς την κάτω κοίλη φλέβα δεν είναι γνωστοί. Όσο μεγαλύτερη είναι η ποσότητα του αίματος που παρακάμπτει το ήπαρ, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η συγκέντρωση της τοξικής ουσίας που διαχέεται στη δραστική της μορφή στον εμβρυϊκό οργανισμό, αφού δεν υπέστη μεταβολισμό από το ήπαρ του εμβρύου.

Ο κατά λεπτό όγκος αίματος του εμβρύου είναι αναλογικά μεγαλύτερος από αυτόν του ενήλικα και το αίμα παρουσιάζει μια κυκλοφοριακή επιλογή προς τα κύρια όργανα (εγκέφαλο, καρδιά, πλακούντα). Η αιματο-εγκεφαλική διαπερατότητα είναι επίσης μεγαλύτερη στο έμβρυο σε σχέση με τον ενήλικα. Παρά την επιλεκτική κατανομή της αιματικής ροής, η φαρμακευτική ουσία διαχέεται σε όλο τον εμβρυϊκό οργανισμό. Καθότι δε η ολική συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος και η δεσμευτική ικανότητα αυτών στο έμβρυο είναι ελαττωμένες, η ελεύθερη μορφή του φαρμάκου που διατίθεται στους ιστούς είναι σαφώς μεγαλύτερη.

Ο μεταβολισμός των φαρμακευτικών ουσιών, όπως προαναφέρθηκε, πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ. Τα εμβρυϊκά ηπατικά μικροσωμάτια έχουν σημαντικά επίπεδα κυτοχρώματος P-450 και NADPH κυτοχρώμο- C- αναγωγάση, που ανιχνεύονται ήδη από τη 14η εβδομάδα κύησης. Αντιδράσεις οξειδωσης και αναγωγής έχουν περιγραφεί από τη 16η εβδομάδα. Παρά την παρουσία όμως αυτών των μεταβολικών ιδιοτήτων, η δυναμική τους είναι σαφώς μειωμένη σε σχέση με τους ενζυμικούς μηχανισμούς του ενήλικα και ως εκ τούτου η δραστηριότητα των φαρμακευτικών ουσιών είναι αμεσότερη και μεγαλύτερης διάρκειας από ότι στον ενήλικα.

Η απέκκριση των φαρμακευτικών ουσιών στο έμβρυο είναι πολύ βραδεία και πραγματοποιείται

κυρίως δια του πλακούντα και των ούρων του εμβρύου. Έτσι ο τοξικός παράγοντας ο οποίος απεκκρίνεται από τα νεφρά με τα ούρα στο αμνιακό υγρό, επανααρροφάται με την κατάποση και επανέρχεται στο γαστρεντερικό σωλήνα, παρατείνοντας τη δράση του. Αντίθετα στην πλακουντιακή οδό, δια των ομφαλικών αρτηριών, η ουσία επαναδιηθείται από τις λάχνες προς τους μεσολάχνιους χώρους της μητρικής κυκλοφορίας.

Τερατογόνος δράση των φαρμάκων

Τερατογόνος θεωρείται μια ουσία που είναι ικανή να προκαλέσει μόνιμες αλλοιώσεις - μορφολογικές και λειτουργικές - στον εμβρυϊκό οργανισμό όταν ο τελευταίος εκτεθεί σε αυτή.

Ο ρόλος των φαρμάκων στην πρόκληση εμβρυϊκών δυσπλασιών δεν είναι επαρκώς ξεκαθαρισμένος. Σήμερα πιστεύεται ότι τα φάρμακα, ως αιτιολογικός παράγων, καλύπτουν περίπου το 5% των ανωμαλιών (Πίνακας 2). Φυσικά δεν είναι εφικτό να συμπεριληφθούν στοιχεία από αυτόματες αποβολές ή λιποβαρή έμβρυα οφειλόμενα στη χρήση φαρμακευτικών ουσιών, καθώς κάτι τέτοιο δεν είναι εύκολο να τεκμηριωθεί.

| Πίνακας 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ | |
|---|-------------|
| ΠΑΡΑΓΩΝ | ΠΟΣΟΣΤΟ [%] |
| 1. ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ | 20 |
| 2. ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΑΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ | 5 |
| 3. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | 10 |
| a. Ακτινοβολία | <1 |
| b. Λοιμώξεις (ερυθρά, μεγαλοκυτταροϊός, τοξοπλάσμωση, σύφιλη) | 2-3 |
| c. Παθολογία της μητέρας (διαβήτης, κακοήθεις νεοπλασίες). | 1-2 |
| d. Φάρμακα και άλλες χημικές ουσίες | 4-5 |
| 4. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ/ΑΓΝΩΣΤΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ (πχ. Συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες, ανωμαλίες ΚΝΣ, λυκόστομα) | 65 |

Η δράση της τερατογόνου ουσίας εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες. Οι κυριότεροι εξ αυτών είναι:

- Η ηλικία κύησης τη στιγμή της έκθεσης . Συνοπτικά αναφέρουμε ότι η έκθεση σε τοξική ουσία τις πρώτες 2-3 εβδομάδες της κύησης καταλήγει συνήθως σε αποβολή του κυήματος, ενώ η προσβολή του εμβρύου κατά την κρίσιμη περίοδο της οργανογένεσης - 3η έως 10η εβδομάδα μετά τη σύλληψη συνήθως επιφέρει βαριές δυσπλασίες. Τέλος, η έκθεση του εμβρύου μετά από αυτή την καθοριστική φάση επιφέρει

προβλήματα σωματομετρικής κυρίως φύσεως.

- Η δόση του φαρμάκου που φτάνει στο έμβρυο.
- Η διάρκεια της έκθεσης.
- Η γενετική δομή της μητέρας και του κυήματος. Η γενετική σύνθεση του κάθε οργανισμού διαφοροποιεί τη δράση της κάθε ουσίας.
- Η συνύπαρξη διαφόρων ουσιών. Η παρουσία μίας ουσίας μπορεί να αποδειχθεί περισσότερο βλαπτική ή αντίθετα λιγότερο επικίνδυνη με ταυτόχρονη παρουσία μίας άλλης.

Καθοριστικής σημασίας, ως εκ τούτου, είναι η περίοδος της κύησης κατά την οποία θα εκτεθεί το έμβρυο. Ακριβώς γι' αυτό το λόγο η κύηση χωρίζεται σε τρεις περιόδους (Πίνακας 3): 1.Περίοδος του ωαρίου, από τη γονιμοποίηση μέχρι την εμφύτευση, 2.Πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος (embryonic), από την εμφύτευση μέχρι την 8η εβδομάδα κύησης και 3.Όψιμη εμβρυϊκή περίοδος (fetal), από το τέλος της 8ης εβδομάδας κύησης μέχρι τη γέννηση.[2]

| Πίνακας 3. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ | |
|---|--|
| 1. Περίοδος ωαρίου | 1 ^η μέρα γονιμοποίησης μέχρι την εμφύτευση του ωαρίου |
| 2. Πρώιμη εμβρυϊκή (embryonic) | Από την εμφύτευση μέχρι και την 8 ^η εβδομάδα κύησης |
| 3. Όψιμη εμβρυϊκή (fetal) | Από την 9 ^η εβδομάδα μέχρι το τέλος της κύησης |

Η Πρώιμος εμβρυϊκή περίοδος (εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου έως 8η εβδομάδα κύησης) είναι η πλέον κρίσιμη περίοδος όσον αφορά τις δυσπλασίες, καθώς αποτελεί την κύρια περίοδο οργανογένεσης. Αν και είναι ασύνηθες, ορισμένα φάρμακα παρουσιάζουν παρενέργειες ακόμα και όταν ληφθούν στο δεύτερο ήμισυ της κύησης, όπως οι τετρακυκλίνες που μπορούν να προκαλέσουν κιτρινωπή ή σκούρα χρώση των νεογιλών οδόντων. Σε πολλές περιπτώσεις η τερατογένεση μπορεί να μην είναι εμφανής για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η βαρύτητα της βλάβης έχει άμεση σχέση με την ηλικία κύησης που εκτίθεται το έμβρυο. Οι σοβαρότερες επιπλοκές παρατηρούνται κατά την έκθεση στην πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο (Πίνακας 4).

| Πίνακας 4. Συσχέτιση ηλικίας κύησης και βλάβης | |
|---|--|
| ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΕΩΣ | ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΗ ΒΛΑΒΗ |
| Πρώιμη εμβρυϊκή περίοδος (embryonic) 24 ^η ημέρα 26 ^η ημέρα 30 ^η ημέρα | Ανεγκεφαλία. Μυελομηνιγγοκήλη. Ατρησία οισοφάγου, αγενεσία νεφρών Μετάθεση μεγάλων αγγείων. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία. |
| 34 ^η ημέρα 38 ^η ημέρα 38 ^η -47 ^η ημέρα 6 ^η εβδομάδα | Απλασία κερκίδας. Συνδακτυλία, διαφραγματοκήλη, λυκόστομα. Ατρησία Δωδεκαδακτύλου. Ομφαλοκήλη. Υποσπαδίας. Κρυφορχία. Παραμονή βοταλείου πόρου. |
| 7 ^η – 8 ^η εβδομάδα 10 ^η εβδομάδα 12 ^η εβδομάδα | |
| Όψιμη εμβρυϊκή περίοδος (fetal) 28 ^η – 36 ^η εβδομάδα 36 ^η -40 ^η εβδομάδα | |

Το κατά πόσο μία φαρμακευτική ουσία και οι μεταβολίτες της προσβάλλουν το έμβρυο σε συγκέντρωση ικανή να προκαλέσει βλάβη, εξαρτάται κυρίως από τη μητρική απορρόφηση, το μεταβολισμό, τη δέσμευση της ουσίας με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, την αποθήκευση, το μοριακό βάρος και το ηλεκτρικό φορτίο της ουσίας, καθώς επίσης και από τη λιποδιαλυτότητά της. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες έχουν καθοριστικό ρόλο καθότι συμβάλλουν στη διαπερατότητα ή μη της ουσίας από τον πλακουντιακό φραγμό. Ο αριθμός των γνωστών τερατογόνων ουσιών - με αποδεδειγμένη τερατογόνο δράση - είναι τελικά παραδόξως αρκετά μικρός.

| Πίνακας 6. Κατηγορίες κινδύνου φαρμάκων κατά την κύηση και την γαλουχία. | | | |
|---|--|--|---|
| Κύηση (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την κύηση)[5-7] | | Γαλουχία (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά τη γαλουχία)[4] | |
| Κατηγορία κινδύνου | Σχόλιο | Κατηγορία κινδύνου | Σχόλιο |
| A | Ελεγχόμενες έρευνες (controlled trials) σε εγκύους δεν απέδειξαν κίνδυνο για το έμβρυο κατά το πρώτο τρίμηνο (δε φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος και για τα υπόλοιπα τρίμηνα). Στην κατηγορία αυτή υπάρχουν λίγες ουσίες, όπως οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες σε συνήθεις δόσεις, η ινσουλίνη και η θυροξίνη. | L1 | «Απόλυτα ασφαλή» Ελεγχόμενες έρευνες δεν απέδειξαν πιθανό κίνδυνο. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι η ακεταμινοφαίνη. |
| B | Σε πειραματόζωα δεν εμφανίζουν εμβρυοτοξικότητα, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες σε εγκύους, ή φαίνεται να παρουσιάζουν παρενέργειες σε πειραματόζωα (εκτός της μείωσης της γονιμότητας) οι οποίες δεν επιβεβαιώθηκαν σε ελεγχόμενες έρευνες κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (καθώς και στα υπόλοιπα τρίμηνα). Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι οι πενικιλίνες. | L2 | «Ασφαλή» Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν μελετηθεί σε μικρό πληθυσμό γυναικών και δεν παρουσίασαν παρενέργειες στο νεογνό. |
| C | Παρουσίασαν παρενέργειες στα πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες στον άνθρωπο. Οι ουσίες αυτής της κατηγορίας πρέπει να χορηγούνται μόνο όταν η θετική δράση τους υπερέχει του δυνητικού εμβρυϊκού κινδύνου. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι περισσότερες ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά την κύηση όπως: ασπιρίνη, γενταμικίνη, ντοπαμίνη. | L3 | «Σχετικά Ασφαλή» Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες για την περίοδο του θηλασμού, ωστόσο ο κίνδυνος ανεπιθύμητων παρενεργειών στο νεογνό μπορεί να υφίσταται. |
| D | Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτά μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το έμβρυο, αλλά στις περιπτώσεις που η χρήση τους θεωρείται επιβεβλημένη μπορεί να χρησιμοποιηθούν παρα τους κινδύνους, όπως όταν κινδυνεύει η ζωή της γυναίκας λόγω σοβαρών παθήσεων, κατά τις οποίες ασφαλέστερες ουσίες δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, όπως η καιτοπρίλη. | L4 | «Πιθανόν επιβλαβή» Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι επιβλαβή για το νεογνό. Μπορούν, όμως να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις που κινδυνεύει η ζωή της μητέρας. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι το λίθιο και τα παράγωγα εργοταμίνης. |
| X | Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις τερατογένεσης. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αντενδείκνυνται κατά την κύηση. Παράδειγμα αυτής της ομάδας αποτελεί η θαλιδομίδη, η ισοτρετινοΐνη, τα οιστρογόνα. | L5 | «Επιβλαβή» Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορούν να δημιουργήσουν σοβαρές παρενέργειες στο θηλάζον νεογνό. Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αντενδείκνυνται κατά το θηλασμό. |

Κατηγορίες κινδύνου των φαρμάκων

- Η κατηγοριοποίηση των φαρμάκων δημιουργήθηκε από τον κρατικό οργανισμό φαρμάκων της Αμερικής, γνωστό και με τα αρχικά FDA, για να παρέχει μια άμεση αναγνώριση των ουσιών που ενδέχεται να είναι επιβλαβείς για το έμβρυο [2-4].

- Ενώ η ταξινόμηση αυτή για την κύηση είναι διαθέσιμη εδώ και αρκετό καιρό, οι κατηγορίες κινδύνου των ουσιών κατά το θηλασμό αναπτύχθηκαν πρόσφατα και έτυχαν ευρείας αποδοχής.[4] Η ανάγκη μιας ξεχωριστής ταξινόμησης κινδύνου των ουσιών κατά τη γαλουχία έγινε εμφανής καθόσον μία ουσία χαρακτηριζόμενη ως «χαμηλού κινδύνου» για την κύηση, μπορεί να είναι τοξική για ένα νεογνό το οποίο λόγω ανωριμότητας του ήπατος δε διαθέτει ικανούς μεταβολικούς μηχανισμούς.[3]

Δυστυχώς δεν έχει καθορισθεί μέχρι σήμερα σε ποιο τρίμηνο της κύησης μία ουσία είναι περισσότερο επιβλαβής. Στον πίνακα 6 δίδονται οι κατηγορίες κινδύνου για την κύηση και τη γαλουχία.

Αντιμικροβιακές ουσίες

Κατά τη διάρκεια της κύησης ενδέχεται να εμφανιστεί πληθώρα βακτηριακών και μη λοιμώξεων. Κάθε φορά που επιβάλλεται να χρησιμοποιηθεί ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι φυσιολογικές αλλαγές που επέρχονται κατά την κύηση, καθώς και το τρίμηνο της κύησης, αφού ορισμένες ουσίες θεωρούνται ασφαλείς σε όλη τη διάρκεια της κύησης (πενικιλίνες), ενώ άλλες αντενδείκνυται κυρίως στο πρώτο τρίμηνο (μετρονιδαζόλη).

Όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται διαπερνούν τον πλακούντα. Εκτός από τους τοπικούς παράγοντες (κρέμες κλπ), που συνήθως δεν έχουν μεγάλη απορροφητική ικανότητα, οποιοδήποτε αντιβιοτικό και αν χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση εκθέτει το έμβρυο αλλά και τη μητέρα στη δράση του. Επομένως η έναρξη μιας αντιμικροβιακής θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να στηρίζεται σε καλά τεκμηριωμένη αναγκαιότητα χρησιμοποίησής της.

Έχοντας κατά νου την φυσιολογία της εμβρο-μητρικής ενότητας και πέρα από κάθε προκατάληψη που διέπει την ανθρώπινη ύπαρξη και ιδίως την εγκυμοσύνη, η ασφάλεια των φαρμακευτικών ουσιών συνάγεται από πειραματικές μελέτες στο ζωικό βασίλειο, από

τυχαίες παρατηρήσεις σε ανθρώπινους πληθυσμούς και από οριζόντιες μελέτες μετά από χορήγηση του φαρμάκου σε περιπτώσεις αναγκαίας θεραπευτικής αγωγής. Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η απόλυτη ασφάλεια οποιουδήποτε φαρμάκου και εν προκειμένω αντιμικροβιακού, δεν έχει ποτέ τεκμηριωθεί. Συνεπώς η χρήση των φαρμακευτικών ουσιών ενδείκνυται όπου είναι άκρως αναγκαία.

Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα μπορούμε να επισημάνουμε ότι οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η ερυθρομυκίνη μπορούν να θεωρηθούν ασφαλή για τη μητέρα και το έμβρυο. Όσον αφορά τις αμυνογλικοσίδες, με σωστό και τακτικό έλεγχο των επιπέδων τους στον ορό της εγκυμονούσας δε δημιουργούν τοξικότητα στο έμβρυο, η χρήση τους όμως απαιτεί μεγάλη προσοχή. Παράγοντες όπως οι κινολόνες, οι σουλφοναμίδες και οι τετρακυκλίνες πρέπει να αποφεύγονται κατά την κύηση. Τα κλινικά και τα επιστημονικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα για τις νεότερες μακρολίδες όπως η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη. Κλείνοντας την εισαγωγή πρέπει να αναφέρουμε ότι παράγοντες πρώτης επιλογής στην αντιμετώπιση της φυματώσεως όπως η INH, η ριφαμπικίνη και η εθαμβουτόλη, θεωρούνται γενικά ασφαλείς στην κύηση, λόγω όμως ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών είναι δυστυχώς αναγκαία η

πολυπαραγοντική αντιμετώπιση της TBC, με αποτέλεσμα τη χρήση συχνά τοξικών παραγόντων.

Όταν χορηγείται κάποια αντιμικροβιακή ουσία στη θηλάζουσα μητέρα, η πρόκληση σοβαρών επιπλοκών στο νεογνό εξαρτάται από την τοξικότητά της. Υπάρχουν όμως και επιπλοκές στο νεογνό κοινές για όλες της αντιμικροβιακές ενώσεις και ισχύουν για όλα τα φάρμακα που καταγράφονται στο κεφάλαιο αυτό, ιδίως σε περιπτώσεις που η χορήγηση στη θηλάζουσα μητέρα διαρκεί αρκετές ημέρες (πίνακας 7). Για το λόγο αυτό, φρόνιμο θα ήταν κάθε φορά που η μητέρα πρέπει να λάβει θεραπευτική αγωγή, η διάρκεια να είναι η ελάχιστη δυνατή και να θηλάζει λίγο πριν τη λήψη του φαρμάκου, μειώνοντας κατά το δυνατόν τα επίπεδα αυτού στο γάλα της.

Πίνακας 7. ΚΟΙΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΚΑΤΑ ΤΟ ΘΗΛΑΣΜΟ

- Επηρεασμός της εντερικής χλωρίδας με ή χωρίς συνοδό συμπτωματολογία, όπως μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, διάρροια.
- Αλλεργικές αντιδράσεις σε ευαίσθητα νεογνά.
- Δυσκολία και ενδεχόμενη παραποίηση στην ερμηνεία των εργαστηριακών εξετάσεων (όπως αιμοκαλλιέργειών, ουροκαλλιέργειών κλπ) κάθε φορά που πιθανό λοιμώδες νόσημα του νεογνού απαιτεί διερεύνηση.

Στον πίνακα 8 παρουσιάζονται ορισμένες ευρείας χρήσης αντιμικροβιακές ουσίες που θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πίνακας 8. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΟΦΕΥΓΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

| Αντιμικροβιακός Παράγων | Πιθανή Τοξικότητα |
|---|--|
| Αντιβακτηριακοί: Αμινογλυκοσίδες Χλωραμφενικόλη Εστολική ερυθρομυκίνη Νιτροφουραντοίνη Σουλφοναμίδες | Βλάβη της όγδοης νευρικής συζυγίας. Φαιό σύνδρομο νεογνού. Χολοστατική ηπατίτις. Αιμολυτική αναιμία. Αιμολυτική αναιμία νεογνού σε έλλειψη G6PD, αυξημένος κίνδυνος πυρηνικού ίκτερου. |
| Τετρακυκλίνες | Χρώση και υποπλασία οδόντων, πιθανές οστικές δυσμορφίες. |
| Τριμεθοπρίνη | Αλλοιώσεις οφειλόμενες στο μεταβολισμό του φολικού οξέως. Αλλοιώσεις της οστεογένεσης. |
| Κινολόνες Βανκομυκίνη | Πιθανώς τοξική στο ακουστικό νεύρο. Τερατογόνος σε πειραματόζωα. |
| Αντιμυκητιασικοί: Γκριζεοφουλβίνη | Χρήση με μεγάλη προσοχή. Χρήση με μεγάλη προσοχή. Τερατογόνος. |
| Λοιποί: Ισονιαζίδη ΡΙφαμπικίνη Αμανταδίνη | |

Στον ακόλουθο πίνακα (πιν.9) αναφέρονται οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες αντιμικροβιακές ουσίες στην κύηση, που ανήκουν στην κατηγορία Β της ταξινόμησης του FDA και συνεπώς θεωρούνται ασφαλείς στις προτεινόμενες δοσολογίες.

Πίνακας 9. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ Β κατά FDA

Πενικιλίνες
Ερυθρομυκίνη
Κεφαλοσπορίνες (κυρίως 1^{ης} και 2^{ης} γενεάς)
Κλινδαμυκίνη
Νιτροφουραντοίνη
Νυστατίνη

Φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών στην κύηση

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες χορηγούνται αρκετά συχνά στη διάρκεια της κύησης. Υπολογίζεται ότι το 25-40% των εγκύων έχουν λάβει σε κάποια χρονική στιγμή της εγκυμοσύνης αντιμικροβιακή αγωγή. Η χορήγηση των αντιμικροβιακών κατά την κύηση αφορά συνήθως την αντιμετώπιση λοιμώξεων της μητέρας, όπως, πνευμονία ή πυελονεφρίτιδα, την αντιμετώπιση λοιμώξεων της έμβρυο-μητρικής μονάδας, όπως χοριοαμνιονίτιδα ή τη θεραπεία εμβρυϊκών λοιμώξεων, όπως η τοξοπλάσμωση.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι φυσιολογικές μεταβολές που επέρχονται στην κύηση έχουν άμεση επίδραση στη φαρμακοκινητική των αντιμικροβιακών παραγόντων. [8,9] Η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης των λευκωμάτων του πλάσματος κατά 10-15 g/l παρά την αυξημένη παραγωγή τους. Αυτό συνεπάγεται την ταυτόχρονη μείωση στις συγκεντρώσεις πολλών αντιμικροβιακών παραγόντων. Το συνολικό λίπος του σώματος αυξάνεται κατά 4 κιλά περίπου και αυτό συμβάλλει στην εναπόθεση λιπόφιλων ουσιών. Κατά την κύηση παρατηρείται επίσης αύξηση κατά 50% της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης, με αντίστοιχη αύξηση στη νεφρική κάθαρση των αντιμικροβιακών που αποβάλλονται από τους νεφρούς. Η αύξηση της προγεστερόνης ενεργοποιεί τον ηπατικό μεταβολισμό και μειώνει συγχρόνως τη γαστρεντερική κινητικότητα, με αποτέλεσμα την απρόβλεπτη απορρόφηση των φαρμάκων.

Οι φυσιολογικές αυτές μεταβολές επιφέρουν συνήθως μια μείωση της ποσότητας του διαθέσιμου φαρμάκου και ως εκ τούτου την ανάγκη αύξησης της δοσολογίας για να επιτευχθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στον πίνακα που ακολουθεί (πίνακας 10) δίδονται οι επιδράσεις των αλλαγών αυτών στη συγκέντρωση των αντιβιοτικών κατά την κύηση.

Πίνακας 10. Επίδραση της κύησης στα επίπεδα των αντιβιοτικών στο πλάσμα.

| | |
|--|---|
| Επίδραση της κύησης στα επίπεδα της ουσίας | Αντιβιοτικό |
| Σαφής μείωση | Αμπικιλίνη. |
| Πιθανή μείωση | Μεθικιλίνη. Κεφαλοσπορίνες πλύν της κεφαλοριδίνης. Ερυθρομυκίνη. Γενταμυκίνη, αμικασίνη, τομπραμυκίνη, καναμυκίνη. |
| Πιθανώς αμετάβλητη | Νιτροφουραντοίνη. Κεφαλοριδίνη. Κλινδαμυκίνη. Τριμεθοπρίνη-σουλφαμεθοξαζόλη. |

Συνολικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η μείωση στη συγκέντρωση ενός αντιβιοτικού κατά την κύηση, κυμαίνεται σε ποσοστό 10-50%. Η μείωση της αμπικιλλίνης στο ορό είναι εμφανής μετά την από του στόματος, αλλά και την ενδοφλέβια χορήγηση. Οι λόγοι της μείωσης, όπως αναφέραμε και παραπάνω, είναι η ταχύτερη αποβολή, ο μεγαλύτερος όγκος διαθεσιμότητας και η συγκέντρωση του φαρμάκου στο έμβρυο.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, φρόνιμο θα ήταν όταν χρησιμοποιούμε αντιμικροβιακή ουσία με μεγάλο εύρος ασφάλειας για το έμβρυο, όπως είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, να χορηγούμε τη μέγιστη της επιτρεπτής δόσης. Ενώ αντίθετα όταν χορηγούμε ουσίες που η ασφάλειά τους δεν είναι δεδομένη για το έμβρυο, όπως είναι οι αμυνογλυκοσίδες, να δίδονται στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Εάν παρόλα αυτά δεν υπάρχει άμεσο θεραπευτικό αποτέλεσμα, συνιστάται ο καθορισμός των επιπέδων του αντιβιοτικού. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι συνήθεις αιτίες αποτυχίας ενός θεραπευτικού σχήματος είναι η ανθεκτικότητα των μικροβίων, οι αποστηματικές συλλογές και η σηπτική πτυελική θρομβοφλεβίτιδα. Όλες οι αντιμικροβιακές ουσίες διαπερνούν τον πλακουντικό φραγμό. Παρά τις ορισμένες διαφορές, οι περισσότερες ουσίες παρουσιάζουν ένα παρόμοιο προφίλ διαπερατότητας. [8]

Μετά από εφ' άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, το αντιβιοτικό επιτυγχάνει μέγιστη συγκέντρωση στον ομφάλιο λώρο εντός 30-60 λεπτών από τη στιγμή που θα φτάσει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της μητέρας. Η σχέση μέγιστης συγκέντρωσης της ουσίας σε έμβρυο /μητέρα κυμαίνεται από 0.3 μέχρι 0.9 για τα εξής αντιβιοτικά: αμπικιλλίνη, καρβενικιλλίνη, κεφαλοθίνη, κλινδαμυκίνη και αμινογλυκοσίδες. [8,10,11] Αντίθετα, η ανωτέρω σχέση για την ερυθρομυκίνη και τη δικλοξακιλλίνη είναι μικρότερη του 0.1.[10,11]

Σύμφωνα με τον Nation RL., 1980,[10] η διαφορά αυτή εξαρτάται από το βαθμό σύνδεσης των ουσιών προς τα λευκώματα του πλάσματος της μητέρας. Έτσι, παράγοντες με χαμηλό ποσοστό σύνδεσης, όπως η αμπικιλλίνη (με 20% συνδεδεμένη μορφή), καθαίρονται από το πλάσμα της μητέρας και δια του πλακούντα φθάνουν ταχέως σε μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης στο αίμα του εμβρύου και το αμνιακό υγρό. Αντίθετα η δικλοξακιλλίνη με υψηλό βαθμό σύνδεσης (σχεδόν 96% σε συνδεδεμένη μορφή), διέρχεται με μεγάλη δυσκολία τον πλακούντα και ως εκ τούτου

παρουσιάζει χαμηλά επίπεδα στο έμβρυο και το αμνιακό υγρό.

Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αμνιακό υγρό κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από την αποβολή του αντιβιοτικού με τα ούρα του εμβρύου. Ως εκ τούτου και καθώς η παραγωγή των ούρων μειώνεται όσο πλησιάζει το τέλος της κύησης, παρατηρείται μία καθυστέρηση στην ανίχνευση του αντιβιοτικού στο αμνιακό υγρό για αρκετές ώρες μετά από τη χορήγηση στην μητέρα. Έτσι στις περιπτώσεις αμνιονιτίδας λόγω νεκρού εμβρύου η κλινική εικόνα επιβαρύνεται παρά τη χορήγηση αντιβιοτικών, καθώς αυτά δε φθάνουν στο αμνιακό υγρό. Πράγματι τα επίπεδα των αντιβιοτικών στο αμνιακό υγρό στις περιπτώσεις ενδομητρίου θανάτου είναι αμελητέα. [8,9,12]

Πρέπει ακόμη να τονίσουμε ότι για τη διανομή του φαρμάκου στο έμβρυο, εκτός των ανωτέρω, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο τρόπος χορήγησης της ουσίας. Έτσι η ενδοφλέβια χορήγηση δίδει υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στο αμνιακό υγρό σε σχέση με την ενδομυϊκή χορήγηση, η οποία λόγω βραδύτερης αποδέσμευσης επιτυγχάνει τα υψηλότερα επίπεδα στους εμβρυϊκούς ιστούς.[13]

Τα ανωτέρω έχουν την πρακτική τους σημασία, αφού γνωρίζοντας τη βιοδιαθεσιμότητα κάποιας φαρμακευτικής ουσίας μπορούμε να τη χρησιμοποιήσουμε για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Έτσι σε λοιμώξεις που αφορούν κυρίως τη μητέρα, μπορούμε να χορηγήσουμε δικλοξακιλλίνη ενδομυϊκά ή από το στόμα, επιτυγχάνοντας με μικρότερες δόσεις υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα της εγκύου χωρίς κίνδυνο έκθεσης του εμβρύου, καθώς η ουσία διέρχεται με μεγάλη δυσκολία τον πλακούντα λόγω υψηλού βαθμού σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Στις περιπτώσεις όμως που επιθυμούμε θεραπευτικό αποτέλεσμα και για τη μητέρα και για το έμβρυο, θα χορηγήσουμε ουσία με μικρού βαθμού σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η μεθικιλλίνη και κυρίως η αμπικιλλίνη.

Η απέκκριση των αντιβιοτικών στο γάλα διέπεται από τους ίδιους κανόνες που ρυθμίζουν τη διόδο τους από τον πλακούντα. Επιπλέον, η διαφορά συγκέντρωσης, το μοριακό βάρος, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες και η διαφορά του pH ανάμεσα στο πλάσμα της μητέρας και το γάλα, είναι παράγοντες με καθοριστική σημασία.

Το pH στο γάλα είναι ελαφρώς χαμηλότερο από αυτό του πλάσματος και κυμαίνεται από 6.4 μέχρι

7.6. Τα αντιβιοτικά που είναι ασθενείς βάσεις, όπως η καναμυκίνη, απεκκρίνονται ευχερώς καθότι δεν ιονίζονται στο πλάσμα και το μεσοκυττάριο χώρο και συνεπώς παρουσιάζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο γάλα. Αντίθετα, αντιβιοτικά που είναι ασθενή οξέα, όπως η αμπικιλίνη, λόγω του ότι ιονίζονται εντονότερα διέρχονται δυσχερέστερα προς το γάλα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ορισμένα αντιβιοτικά φθάνουν στο γάλα σε συγκεντρώσεις της τάξεως του 50% έως και 100% αυτών του πλάσματος. Μεταξύ αυτών είναι η ερυθρομυκίνη, η λινκομυκίνη, οι τετρακυκλίνες, οι σουλφοναμίδες, η χλωραμφενικόλη και η ισονιαζίδη. Τα ευρείας

χρήσης αντιβιοτικά όπως η πενικιλίνη και η οξακιλλίνη απεκκρίνονται στο γάλα σε σαφώς μικρότερες συγκεντρώσεις, περίπου 2-20% των αντιστοιχών του πλάσματος της μητέρας.

Γενικά πρέπει να τονίσουμε ότι όλα τα αντιβιοτικά απεκκρίνονται στο γάλα, φυσικά σε διαφορετικές συγκεντρώσεις το καθένα. Ωστόσο μερικές μόνο φορές έχουν αναφερθεί παρενέργειες στο νεογνό. Αυτό συνήθως οφείλεται στη μικρή ποσότητα του φαρμάκου την οποία τελικά προσλαμβάνει το νεογνό με το συνολικό όγκο του ημερήσιου θηλασμού. Επίσης ορισμένες ουσίες είτε δεν απορροφώνται, είτε καταστρέφονται από το πεπτικό σύστημα του νεογνού.[9,14,15]

SUMMARY

The absorption of the medications through the gastro-intestinal tract during pregnancy has not been studied enough. According to the data until now there is no difference between the absorption of the medications before pregnancy and during this period of time. The passage of the medications through the placenta is mainly done by the simple diffusion and depends on chemical qualities and the concentration of the free molecule of the drug. The pharmaceutical substances that go through the placenta reach the embryo on levels between 50 and 100% of those of the mother. The drugs' role in the embryo dysplasias is not clear. It is believed today that drugs as a causal factor cover around 5% of the abnormalities.

Generally speaking, we have to stress the fact that all antibiotics are ejaculated in milk, although in different concentrations. However, few side-effects have been reported in embryo, since the quantity of the drug is usually small within the total day nursing..

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Juchau MR, Dyer DC. Pharmacology of the placenta. *Pediatr Clin North Am.* 1972 Feb;19(1):65-79.
- Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996, p. 383.
- Fitzgerald M. Sick and pregnant: treatment of common episodic illness. Program and abstracts of the National Conference for Nurse Practitioners 2001; November 7-10, 2001; Washington, DC.
- Hale T.: *Medications and Mother's Milk*. 9th ed. Amarillo, Texas: Pharmasoft Publishing;2000.
- Heinonen OP, Slone D., and Shapiro S.: *Birth Defects and Drugs in pregnancy*. Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Mass. 1977.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ ed. *Drugs in pregnancy and Lactation*. Lippincott Williams and Wilkins, 6th ed.,2002.
- Physicians' Desk Reference. *Medical Economics*, Thomson Health Care 56ed.,2002
- Landers DV, Green JR, Sweet RL: Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol* 26:391-406, 1983.
- Chow AW, Jewesson PJ: Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. *Rev Infect Dis* 7:287-313, 1985.
- Nation RL: Drug kinetics in childbirth. *Clin Pharmacokinet* 5:340-364, 1980.
- Philipson A: Pharmacokinetics of antibiotics in the pregnant woman. In Ledger WJ (ed): *Antibiotics in Obstetrics and Gynecology*. The Hague, Martinus Nyhoff, 1982, pp 37-60.
- Schwarz RH: Considerations of antibiotic therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 58 (suppl) :95-99, 1981.
- Stewart KS, Shaf M., Andrews JD., et al: Distribution of parenteral ampicillin and cephalosporins in late pregnancy. *J Obstet. Gynec. Brit.* 1973, 80, 902.
- Beeley L: Drugs and breast feeding. *Clin Obstet Gynecol* 8:291-295, 1981.
- Bowes WA Jr: The effect of medications on the lactating mother and her infant. *Clin Obstet Gynecol* 23:1073-1080, 1983.