



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ



Υπεύθυνοι εργασίας:

Επ.Καθηγητής Κ.Πανουλής

Ειδ/νος Θ.Καλαμπόκας

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.Εισαγωγή.....	4
2. Επίδραση των φαρμάκων για το αναπνευστικό σύστημα στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό.....	40
3.Αντιβιοτικά.....	56
4.Αντιπηκτικά φάρμακα.....	113
5.Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.....	126
6.Εμβόλια.....	130
7.Καρδιολογικά φάρμακα.....	139
8.Φάρμακα ΚΝΣ , Αλκοόλ και Ναρκωτικά.....	150

ΟΜΑΔΑ ΦΟΙΤΗΤΩΝ

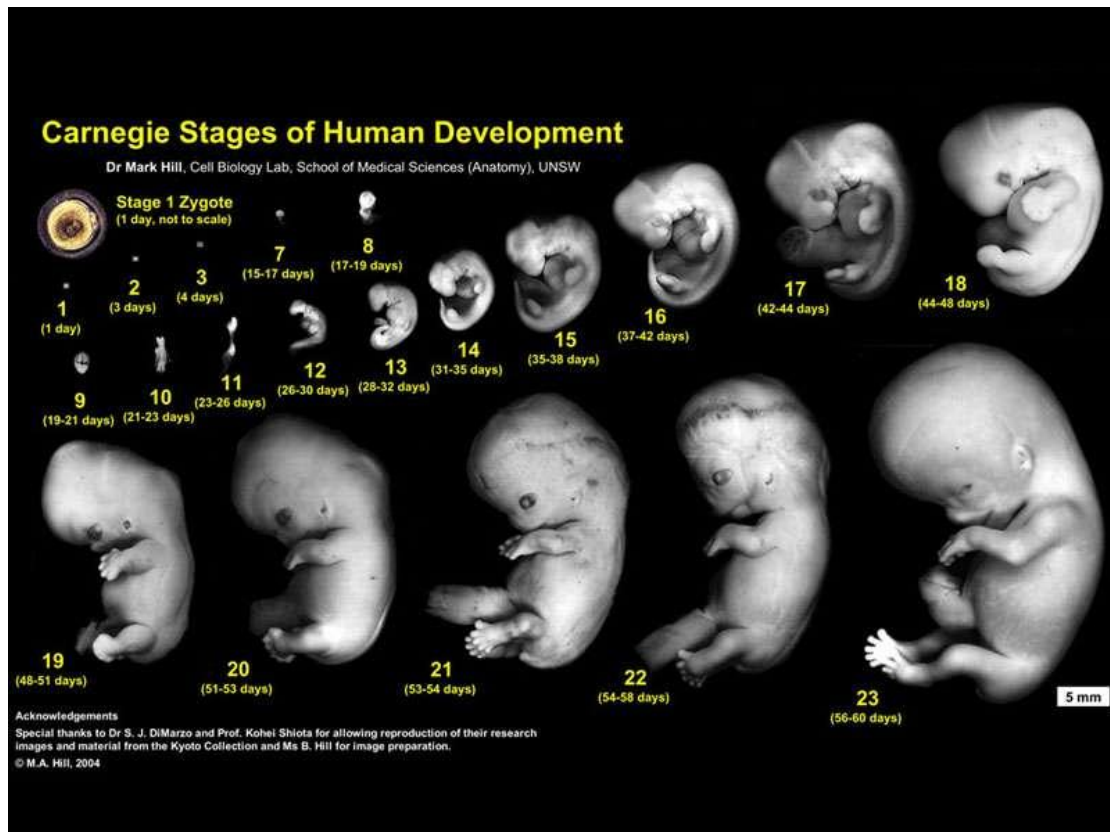
ΚΩΣΤΑΡΑ ΑΘΗΝΑ
ΚΥΡΙΑΖΟΠΟΥΛΟΥ ΕΥΔΟΞΙΑ
ΚΩΣΤΑΚΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ
ΛΑΒΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ
ΚΟΣΜΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΚΟΝΤΟΠΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
ΚΟΝΤΟΚΩΣΤΑΣ ΚΙΜΩΝ
ΚΟΡΔΙΝΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ
ΚΟΝΤΟΓΕΩΡΓΑΚΗ ΟΛΓΑ
ΚΟΛΟΒΟΥ ΑΝΤΩΝΙΑ
ΚΥΡΙΛΛΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ
ΚΤΕΝΑ ΓΙΟΥΛΗ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ
ΣΩΤΗΡΧΟΣ ΗΛΙΑΣ
ΓΑΛΛΗ-ΒΑΡΕΙΑ ΗΛΙΑΝΝΑ
ΛΟΥΠΑΣΑΚΗ ΙΩΑΝΝΑ
ΚΟΥΚΟΥΝΑ ΓΛΥΚΕΡΙΑ
ΚΟΥΒΑΡΗ ΜΑΡΙΑ
ΚΟΠΑΝΟΥ-ΤΑΛΙΑΚΑ ΠΑΣΧΑΛΙΑ
ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ ΕΙΡΗΝΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πορεία της εμβρυογένεσης είναι μία διαδικασία πολύπλευρη, προγραμματισμένη και με ακρίβεια εξελισσόμενη, κατά στάδια, όπως της κυτταρικής ανάπτυξης, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης και τέλος της οργανογένεσης. Οι κρίσιμες φάσεις της ανάπτυξης μπορεί να διαχωριστούν στην πρώιμη εμβρυική (πριν την 8^η εβδομάδα κύησης) και στην όψιμη εμβρυική περίοδο (μετά την 8^η εβδομάδα), είναι δε γνωστό ότι το μεγαλύτερο τμήμα της οργανογένεσης ολοκληρώνεται μέσα στο πρώτο τρίμηνο. Τα διάφορα όργανα δεν τελειοποιούνται, από μορφολογικής πλευράς στο ίδιο χρονικό διάστημα, σε ορισμένες δε περιπτώσεις ολοκληρώνονται μόνο μετά τη γέννηση.

ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΗ

Η ζωή αρχίζει με τη συνένωση ωαρίου και σπερματοζωαρίου στη λύκηθο του ωαγωγού και το σχηματισμό του ζυγώτη. Η γονιμοποίηση θέτει σε κίνηση την εμβρυϊκή ανάπτυξη ωθώντας το ζυγώτη να διέλθει από μια σειρά μιτωτικών διαιρέσεων που ονομάζονται αυλάκωση.



- **ΠΡΩΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Συνοπτικά κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας σχηματίζεται η τροφοβλάστη και η εμβρυοβλάστη. Το κύημα χαρακτηρίζεται ως βλαστοκύστη, η οποία έξι ημέρες μετά τη γονιμοποίηση προσφύεται στο επιθήλιο του ενδομητρίου.

- **ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Τη δεύτερη εβδομάδα εμφανίζεται η αμνιακή κοιλότητα, το άμνιο, αναπτύσσεται ο λεκιθικός ασκός και εγκαθίσταται μια υποτυπώδης μητροπλακουντιακή επικοινωνία. Η εμφύτευση της βλαστοκύστης ολοκληρώνεται στα τέλη της δεύτερης εβδομάδας. Παράλληλα παράγεται ο δίστιβος εμβρυϊκός δίσκος, αποτελούμενος από την επιβλάστη και την υποβλάστη. Κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης αρχίζει και η παραγωγή της hCG.

- **ΤΡΙΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Η τρίτη εβδομάδα αποτελεί την αρχή της πρώιμης εμβρυϊκής περιόδου. Η ταχεία ανάπτυξη του εμβρύου χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό της αρχικής γραμμής, της νωτιαίας χορδής και των τριών βλαστικών στιβάδων(γαστριδίωση). Η έναρξη της μορφογένεσης είναι το πλέον σημαντικό γεγονός που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας. Η γαστριδίωση, η διεργασία δηλαδή παραγωγής του εξωδέρματος, μεσοδέρματος και ενδοδέρματος, αρχίζει με το σχηματισμό της αρχικής γραμμής στην επιβλάστη. Κύτταρα της αρχικής γραμμής σχηματίζουν το μεσέγχυμα. Μερικά μεσεγχυματικά κύτταρα σχηματίζουν το μεσόδερμα, το οποίο παράγεται με εντατικούς ρυθμούς για δύο περίπου εβδομάδες. Κανονικά η αρχική γραμμή καθίσταται μια ασήμαντη δομή στην μελλοντική ιεροκοκκυγική χώρα του εμβρύου,

υπολείμματά της όμως μπορεί να παραμείνουν και να παράγουν όγκους γνωστούς ως ιεροκοκκυγικά τερατώματα.

Η επόμενη δομή που κάνει την εμφάνισή της την τρίτη εβδομάδα είναι η νωτιαιοχορδική απόφυση. Η νωτιαιοχορδική απόφυση αυξάνεται προς την κατεύθυνση της προχορδιαίας πλάκας, η οποία υποδηλώνει τη θέση όπου θα αναπτυχθεί το στόμα. Στα τέλη της τρίτης εβδομάδας η απόφυση μεταμορφώνεται σε νωτιαία χορδή. Παράλληλα υποδηλώνει τη θέση της μελλοντικής σπονδυλικής στήλης.

Η νευριδίωση αποτελεί μείζον γεγονός, το οποίο αρχίζει στο τέλος της τρίτης εβδομάδας και περιλαμβάνει το σχηματισμό της νευρικής πλάκας, των νευρικών πτυχών, της νευρικής ακρολοφίας και του νευρικού σωλήνα. Στο τέλος της τρίτης εβδομάδας από το ενδοεμβρυϊκό μεσόδερμα σχηματίζονται δύο ως τρία ζεύγη κυβοειδών δομών που ονομάζονται σωμίτες και από τους οποίους προέρχεται το μεγαλύτερο μέρος του αξονικού σκελετού. Μεταξύ των στιβάδων του πλάγιου μεσοδέρματος εμφανίζεται επίσης το ενδοεμβρυϊκό κοίλωμα το οποίο αποτελεί την καταβολή των κοιλοτήτων του σώματος (περικαρδιακής, υπεζωκοτικής και της περιτοναϊκής).

Κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας επιτελείται επίσης η αρχική ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος. Η αρχέγονη καρδιά και τα αρχέγονα μεγάλα αγγεία αναπτύσσονται από μεσεγχυματικά κύτταρα στην καρδιογόνο χώρα. Αρχικά σχηματίζεται ένα ζεύγος ενδοθηλιακών καρδιακών σωλήνων, οι οποίοι συνενώνονται και σχηματίζουν τον αρχέγονο καρδιακό σωλήνα που συνδέεται με αγγεία του εμβρύου, του συνδετικού μίσχου, του χορίου και του λεκιθικού ασκού. Στο τέλος αυτής της εβδομάδας η καρδιά αρχίζει να χτυπά και το αίμα να ρέει στο αρχέγονο καρδιαγγειακό σύστημα.

• ΤΕΤΑΡΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

Στην αρχή της τέταρτης εβδομάδας το έμβρυο είναι σχεδόν ευθύ. Σημαντικό γεγονός αυτής της εβδομάδας αποτελεί η κάμψη του επίπεδου τρίστιβου εμβρυϊκού δίσκου σε έμβρυο. Η κάμψη οφείλεται στην ταχεία ανάπτυξη του εμβρύου και ιδιαιτέρως του ΚΝΣ. Στα μέσα της τέταρτης εβδομάδας σχηματίζεται ο νευρικός σωλήνας, ο οποίος όμως παραμένει ανοιχτός στον κρανιακό και τον ουραίο νευρόπορο, που συγκλείονται φυσιολογικά την 24^η και την 28^η μέρα αντίστοιχα. Στο κρανιακό άκρο του εμβρύου οι νευρικές πτυχές παχύνονται και σχηματίζουν την καταβολή του εγκεφάλου.

Καθώς αποχωρίζεται ο νευρικός σωλήνας από το επιπολής εξώδερμα, σχηματίζεται η νευρική ακρολοφία. Μεταναστεύοντα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας παράγουν τα νωτιαία γάγγλια, τα αυτόνομα γάγγλια και τα γάγγλια ορισμένων εγκεφαλικών νεύρων. Τα εν λόγω κύτταρα σχηματίζουν επίσης τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων, τα μηνιγγικά περιβλήματα του ΚΝΣ και ποικίλες αλλές δομές, όπως π.χ. σκελετικά και μυϊκά στοιχεία της κεφαλής και του λαιμού.

Την 26^η μέρα είναι ορατά τρία ζεύγη φαρυγγικών τόξων, ενώ έχει συγκλεισθεί ο πρόσθιος νευρόπορος. Η αποτυχία συγκλείσεως του οδηγεί σε μεροανεγκεφαλία ή μηνιγγοεγκεφαλοκλήλη. Η αποτυχία συγκλείσεως του ουραίου νευρόπορου έχει ως συνέπεια κυστική δισχιδή ράχη.

Οι καταβολές των άκρων εμφανίζονται στα τέλη της τέταρτης εβδομάδας. Τα οπτικά βοθρία, οι καταβολές των έσω ωτών είναι επίσης ευκρινώς ορατά. Στα τέλη της

τέταρτης εβδομάδας καθίσταντα επίσης ορατά και τέσσερα ζεύγη φαρυγγικών τόξων, τα οποία λαμβάνουν μέρος στο σχηματισμό της κεφαλής και του λαιμού. Στα πλάγια της κεφαλής είναι ορατές εξωδερματικές παχύνσεις που ονομάζονται επίπεδες καταβολές των φακών από τις οποίες θα σχηματιστούν οι μελλοντικοί φακοί των οφθαλμών. Η λέπτυνση της ουράς αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του τέλους της τέταρτης εβδομάδας.

Κατά τη διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας, τερατογόνοι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες, π.χ. απουσία άκρων και συγγένη καταρράκτη, επειδή το κεντρικό νευρικό σύστημα, η καρδιά, τα άκρα οι οφθαλμοί και τα ότα βρίσκονται στα κρίσιμα στάδια της ανάπτυξής τους.

- **ΠΕΜΠΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Κατά τη διάρκεια της πέμπτης εβδομάδας η αύξηση της κεφαλής υπερτερεί της αύξησης άλλων περιοχών λόγω της ταχείας ανάπτυξης του εγκεφάλου. Σχηματίζεται ο τραχηλικός κόλπος από το δεύτερο φαρυγγικό τόξο, ενώ τα περιφερικά τμήματα των άνω άκρων αποκτούν σχήμα κουπιού.

- **ΕΚΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Την έκτη εβδομάδα τα άνω άκρα παρουσιάζουν ταχεία διαφοροποίηση των επί μέρους τμημάτων τους. Η περιοχή του καρπού και του αγκώνα καθίστανται ευδιάκριτες, ενώ στο τέλος της έκτης εβδομάδας γίνονται ορατές οι δακτυλικές ακτίνες που υποδηλώνουν τη θέση των μελλοντικών δακτύλων. Η ανάπτυξη των κάτω άκρων ακολουθεί με δύο μέρες διαφορά. Τώρα σχηματίζεται επίσης ο έξω ακουστικός πόρος και το πτερύγιο του έξω ωτός. Ο οφθαλμός είναι πλέον εμφανής, κυρίως λόγω της εναπόθεσης χρωστικής στον αμφιβληστροειδή.

- **ΕΒΔΟΜΗ ΚΑΙ ΟΓΔΟΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Τα άκρα υφίστανται σημαντικές μεταβολές κατά τη διάρκεια της έβδομης εβδομάδας. Στην αρχή της όγδοης εβδομάδας οι δάκτυλοι των άκρων χειρών είναι βραχείς και συνδέονται μεταξύ τους με εμφανείς πτυχές. Η ουρά εξακολουθεί να υπάρχει, αλλά έχει καταστεί βραχεία. Το αγγειακό πλέγμα του θόλου του κρανίου κάνει σύντομα την εμφάνισή του και σχηματίζει μια χαρακτηριστική ζώνη γύρω από την κεφαλή. Στο τέλος της όγδοης εβδομάδας, όλα τα επιμέρους τμήματα των άκρων είναι εμφανή, ενώ οι δάκτυλοι έχουν επιμηκυνθεί και διαχωριστεί. Όλα τα ίχνη της ουράς εξαφανίζονται στα τέλη της όγδοης εβδομάδας και το αγγειακό πλέγμα του θόλου του κρανίου εντοπίζεται πλέον κοντά στην κορυφή της κεφαλής. Στα τέλη αυτής της εβδομάδας το έμβρυο παρουσιάζει έκδηλα ανθρώπινα χαρακτηριστικά. Εντούτοις η κεφαλή εξακολουθεί να είναι δυσανάλογα μεγάλη, αποτελούσα το ήμισυ σχεδόν του εμβρύου. Σχηματίζεται η αυχενική χώρα, ενώ τα βλέφαρα καθίστανται περισσότερο εμφανή. Στις αρχές της όγδοης εβδομάδας οι οφθαλμοί είναι ανοικτοί, αλλά προς το τέλος της τα βλέφαρα αρχίζουν να συμπλησιάζουν. Τα πτερύγια των έξω ωτών αρχίζουν να προσλαμβάνουν το τελικό τους σχήμα, αλλά η πρόσφυσή τους στην κεφαλή εξακολουθεί να βρίσκεται σε χαμηλή θέση. Αν και υφίστανται διαφορές στην εμφάνιση των έξω γεννητικών οργάνων, δεν είναι αρκετά εμφανείς ώστε να επιτρέψουν στο μη ειδικό τη σωστή αναγνώριση του φύλου.

- **ΕΝΑΤΗ ΕΩΣ ΔΩΔΕΚΑΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Την ένατη εβδομάδα το πρόσωπο είναι ευρύ, οι οφθαλμοί αφίστανται σημαντικά μεταξύ τους, τα ότα βρίσκονται σε χαμηλή θέση, ενώ στο τέλος της ένατης εβδομάδας τα βλέφαρα συνέχονται μεταξύ τους. Τα εν λόγω όργανα παίρνουν το ώριμο εμβρυϊκό σχήμα τους τη δωδέκατη εβδομάδα. Η παραγωγή ούρων αρχίζει μεταξύ της ένατης και δωδέκατης εβδομάδας.

- **ΔΕΚΑΤΗ ΤΡΙΤΗ ΕΩΣ ΔΕΚΑΤΗ ΕΚΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Τη δέκατη έκτη εβδομάδα η κεφαλή είναι αναλογικά μικρή σε σύγκριση με εκείνη του εμβρύου ηλικίας δώδεκα εβδομάδων, ενώ τα κάτω άκρα έχουν επιμηκυνθεί. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου επιτελείται ενεργός οστέωση του σκελετού και καθορίζονται τα σχέδια διάταξης των τριχών του τριχωτού της κεφαλής. Τη δέκατη έκτη εβδομάδα, οι ωοθήκες διαφοροποιούνται και περιέχουν αρχέγονα ωοθυλάκια περικλείοντα ωογόνια κύτταρα. Οι οφθαλμοί βλέπουν προς τα εμπρός παρά προς προσθιοπλάγιες κατευθύνσεις. Επιπλέον τα έξω ότα βρίσκονται κοντά στην οριστική τους θέση στα πλάγια της κεφαλής.

- **ΔΕΚΑΤΗ ΕΒΔΟΜΗ ΕΩΣ ΕΙΚΟΣΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Παρά το γεγονός ότι η αύξηση επιβραδύνεται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, το έμβρυο αυξάνει το κεφαλουραίο μήκος του κατά περίπου 50 mm. Τα κάτω άκρα προσλαμβάνουν τις οριστικές σχετικές αναλογίες τους, ενώ εμβρυϊκές κινήσεις, γνωστές ως σκιρτήματα, γίνονται συνήθως αισθητές από τη μητέρα. Τη δέκατη έβδομη εβδομάδα το δέρμα είναι λεπτό επειδή υπάρχει ελάχιστο υποδόριο λίπος. Τη δέκατη όγδοη εβδομάδα το δέρμα καλύπτεται από λιπαρή τυρώδη ουσία γνωστή ως τυρώδες σμήγμα. Τα σώματα των εμβρύων ηλικίας είκοσι εβδομάδων είναι συνήθως καλυμμένα με λεπτό χνουδωτό τρίχωμα που καλείται χνους. Την εικοστή εβδομάδα καθίστανται επίσης ορατοί οι οφρύες και οι τρίχες της κεφαλής. Το φαιό λίπος σχηματίζεται από τη δέκατη έβδομη έως την εικοστή εβδομάδα στη βάση του λαιμού, πίσω από το στήρνο και στην περινεφρική χώρα αποτελώντας τη θέση παραγωγής θερμότητας. Τη δέκατη όγδοη εβδομάδα σχηματίζεται η μήτρα και αρχίζει ο σχηματισμός αυλού στον κολεό. Την εικοστή εβδομάδα οι όρχεις αρχίζουν να κατέρχονται αλλά εντοπίζονται ακόμα στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, όπως και οι ωοθήκες στα θήλεα έμβρυα.

- **ΕΙΚΟΣΤΗ ΠΡΩΤΗ ΕΩΣ ΕΙΚΟΣΤΗ ΠΕΜΠΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου το έμβρυο αποκτά σημαντικό βάρος. Το δέρμα είναι συνήθως ρυτιδωμένο και είναι περισσότερο διαφανές. Την 21^η εβδομάδα, αρχίζουν ταχείες κινήσεις των οφθαλμών. Την 24^η εβδομάδα τα πνευμονοκύτταρα τύπου II αρχίζουν να εκκρίνουν επιφανειοδραστικό παράγοντα, ένα λιπίδιο που διατηρεί ανοικτές τις αναπτυσσόμενες κυψελίδες των πνευμόνων. Το αναπνευστικό σύστημα πάντως είναι ακόμα ανώριμο. Την 24^η εβδομάδα εμφανίζονται οι όνυχες.

- **ΕΙΚΟΣΤΗ ΕΩΣ ΕΙΚΟΣΤΗ ΕΝΑΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Τα βλέφαρα ξαναανοίγουν την 26^η εβδομάδα, ενώ ο χνους και οι τρίχες της κεφαλής είναι καλά ανεπτυγμένες. Στους δακτύλους των ποδιών εμφανίζονται όνυχες, ενώ υπό το δέρμα υπάρχει πλέον σημαντική ποσότητα υποδόριου λίπους που εξαλείφει πολλές

από τις ρυτίδες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η ποσότητα του λευκού λίπους αυξάνει σε περίπου το 3.5% του βάρους του σώματος. Ο εμβρυϊκός σπλήνας αποτελεί τώρα σημαντική θέση αιμοποίησης. Η ερυθροποίηση στο σπλήνα παύει την 28^η εβδομάδα, εποχή κατά την οποία ο ερυθρός μυελός έχει καταστεί η κύρια θέση σχηματισμού ερυθροκυττάρων.

- **ΤΡΙΑΚΟΣΤΗ ΕΩΣ ΤΡΙΑΚΟΣΤΗ ΤΕΤΑΡΤΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Την 30^η εβδομάδα μπορεί να εκλυθεί το οπτικό αντανakλαστικό της κόρης. Συνήθως στο τέλος αυτής της περιόδου το δέρμα είναι ροδαλό και και λείο, ενώ τα άνω και κάτω άκρα έχουν κοντόχοντρη εμφάνιση. Η ποσότητα του λευκού λίπους ανέρχεται στο 8% περίπου του βάρους του σώματος.

- **ΤΡΙΑΚΟΣΤΗ ΠΕΜΠΤΗ ΕΩΣ ΤΡΙΑΚΟΣΤΗ ΟΓΔΟΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ**

Τα έμβρυα ηλικίας 35 εβδομάδων παρουσιάζουν ισχυρό αντανakλαστικό δραγμού και αυτόματο προσανατολισμό στο φώς. Το νευρικό σύστημα είναι επαρκώς ώριμο να επιτελέσει μερικές συντονιστικές λειτουργίες. Την 36^η εβδομάδα περίμετρος της κεφαλής και της κοιλιάς είναι περίπου ίσες. Μετά από αυτή την εβδομάδα η περίμετρος της κεφαλής καθίσταται μεγαλύτερη. Η αύξηση παρουσιάζει επιβράδυνση όσο πλησιάζει η ημέρα του τοκετού. Ο θώρακας είναι προτεταμένος και οι μαστοί προβάλλουν ελαφρώς και στα δύο φύλα. Οι όρχεις βρίσκονται συνήθως στο όσχεο στα τελειόμηνα άρρενα νεογνά.

ΤΟΞΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Οι πιθανές τοξικές επιδράσεις στο έμβρυο μπορούν να οδηγήσουν σε:

- Α) Θάνατο του εμβρύου
- Β) Τερατογένεση (προκαλείται συνήθως μεταξύ της 14^{ης} και 56^{ης} μέρας της κύησης)
- Γ) Καθυστέρηση ανάπτυξης (γνωστό παράδειγμα είναι το κάπνισμα, μέσω της αύξησης του μονοξειδίου του άνθρακα στο αίμα. Ωστόσο, παρόμοιες συνθήκες με το κάπνισμα υπάρχουν και στους επαγγελματικούς χώρους)

ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

Τερατογόνο είναι ένας παράγοντας που ασκεί δυσμενή επίδραση στο πρώιμο ή όψιμο έμβρυο από τη γονιμοποίηση μέχρι τον τοκετό. Μολονότι αντικανονικά γονίδια και χρωμοσώματα μπορούν να προκαλέσουν συγγενείς δυσμορφίες, ο όρος τερατογόνο συνήθως περιορίζεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα δυσμενή αποτελέσματα περιλαμβάνουν συγγενείς διαμαρτίες, το θάνατο του πρώιμου ή όψιμου εμβρύου, την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και τη διανοητική δυσλειτουργία.

Προσεκτικές τερατολογικές έρευνες σε πειραματόζωα παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για την τερατογενετική δράση και τους μηχανισμούς της τερατογένεσης. Είναι απίθανο, ωστόσο, η εργαστηριακή εκτίμηση ενός παράγοντα να δώσει σαφή απόδειξη της δράσης του στο ανθρώπινο κύημα. Έχουν προταθεί κριτήρια από τον Brent προκειμένου να γίνει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης στα φάρμακα

κατά την κύηση και των διαμαρτιών στους απογόνους. Για να αποφασιστεί αν ένα φάρμακο είναι τερατογόνο πρέπει:

1. Το φάρμακο να συνδέεται με μια και μόνον ομάδα δυσμορφιών.
2. Η επίπτωση μη γενετικών δυσμορφιών να αυξάνεται στον πληθυσμό που έχει εκτεθεί στο φάρμακο.
3. Να έχει βρεθεί ένα ζωικό πρότυπο για την πιστή αναπαραγωγή της κατάστασης που παρατηρείται στον άνθρωπο.
4. Να υπάρχει σχέση δοσολογίας και αποτελέσματος μεταξύ της *in utero* έκθεσης στο φάρμακο και της επίπτωσης των δυσμορφιών ή της εμβρυϊκής θνησιμότητας στο ζωικό πρότυπο.
5. Η θέση δράσης ή και οι μηχανισμοί τερατογένεσης να έχουν διαλευκανθεί στο ζωικό πρότυπο.

Η ευαισθησία στο τερατογόνο ποικίλλει ανάλογα με την αναπτυξιακή φάση κατά το χρόνο έκθεσης. **Ευαίσθητες περίοδοι** είναι εκείνες κατά τις οποίες η αναπτυσσόμενη δομή είναι ευαίσθητη σε εξωτερικούς παράγοντες. Η ευαισθησία είναι μέγιστη κατά το σχηματισμό της δομής, όταν η οργάνωση προχωρεί ταχύτατα, και ελαττώνεται με την ωρίμανση. Έτσι οι ευαίσθητες περίοδοι εντάσσονται γενικά στην πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο, είναι όμως δυνατόν να εκτείνονται και σε μεταγενέστερους χρόνους, ακόμη και μεταγεννητικά στην ανάπτυξη του οπτικού συστήματος. Ο όρος **κρίσιμη περίοδος** αναφέρεται στην περιορισμένη εκείνη φάση κατά την οποία ένα μορφογενετικό σύστημα έχει ειδική ευπάθεια και καθίσταται δυνατή η εμφάνιση ενός ιδιαίτερου αναπτυξιακού ελαττώματος.

Πριν από τη διαφοροποίηση, το πρώιμο έμβryo είναι πιθανώς ανθεκτικό σε πολλά ερεθίσματα, αλλά μια αρκετά ισχυρή δόση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο του εμβρύου. Όταν έχει αρχίσει η οργανογένεση, οι δυσμορφίες συγκεκριμένων οργάνων είναι δυνατόν να συμβούν εύκολα λόγω των ειδικών ευαισθησιών και αναγκών που έχουν οι ταχέως διαφοροποιούμενοι και αναπτυσσόμενοι ιστοί. Καθώς η οργανογένεση προχωρεί, η ευπάθεια στα τερατογόνα ελαττώνεται. Στην όψιμη εμβρυϊκή περίοδο που χαρακτηρίζεται από αύξηση, ιστογένεση και λειτουργική ωρίμανση, τα πιθανά αποτελέσματα είναι η καθυστέρηση της αύξησης, δομικές διαμαρτίες ιστών ή λειτουργικά ελαττώματα. Επιπλέον, η λειτουργική ωρίμανση συνεχίζεται μεταγεννητικά, έτσι ώστε να είναι δυνατή η παρεμβολή κατά τη νηπιακή και την παιδική ηλικία. Η ύστατη χρονική στιγμή μέχρι την οποία μια δεδομένη δυσμορφία πρέπει να έχει καθοριστεί, είναι γνωστή ως **τερατογενετικό τέρμα**.

Τα φάρμακα που λαμβάνει η μητέρα φθάνουν στην κυκλοφορία του εμβρύου μέσω των αγγείων του πλακούντα και μπορούν να επηρεάσουν το έμβryo με ένα από τους παρακάτω τρόπους:

- Δρώντας απευθείας στο έμβryo και προκαλώντας θανατηφόρο, τοξικό ή τερατογόνο αποτέλεσμα
- Αλλοιώνοντας τη λειτουργία του πλακούντα (προκαλώντας αγγειοσύσπαση και επηρεάζοντας δυσμενώς την ανταλλαγή αερίων και θρεπτικών ουσιών μεταξύ εμβρύου και μητέρας)
- Μεταβάλλοντας τη δράση του μυομητρίου (προκαλώντας σοβαρή υπέρταση της μήτρας με επακόλουθη ανοξαιμική βλάβη του εμβρύου)

- Αλλοιώνοντας τη βιοχημική δυναμική της μητέρας με έμμεση προσβολή του εμβρύου.

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ FDA

Το FDA σε μια προσπάθεια να δημιουργήσει έναν κατάλογο για τα ασφαλή και λιγότερο ασφαλή, αλλά και τα επικίνδυνα για την κύηση φάρμακα τα κατέταξε το 1979 σε πέντε κατηγορίες

Class A : φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους και δεν εγκυμονούν κίνδυνο για το έμβρυο.

Class B : φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί σε πειραματόζωα και δεν έχουν καταδείξει κίνδυνο, αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους. Επίσης φάρμακα που σε πειραματόζωα έχουν προκαλέσει παρενέργειες αλλά αυτές δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ανθρώπους.

Class C : φάρμακα που έχουν παρενέργειες σε πειραματόζωα και δεν έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες σε ανθρώπους. Επίσης φάρμακα που δεν έχουν μελετηθεί ούτε σε ανθρώπους ούτε σε ζώα.

Class D : φάρμακα με αποδεδειγμένο κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά η χρήση τους μπορεί να υπερτερεί του κινδύνου.

Class X : φάρμακα με αποδεδειγμένο κίνδυνο για το έμβρυο, η χρήση των οποίων δεν έχει κανένα πιθανό όφελος. Αυτά τα φάρμακα αντενδείκνυνται απόλυτα για τις έγκυες και για αυτές που πρόκειται να κυοφορήσουν.

Πολλά φάρμακα ανήκουν σε δύο διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με την περίοδο που πρόκειται να χορηγηθούν.

Εμβρυολογικές έρευνες, πριν από μία δεκαετία, είχαν δείξει ότι μία έγκυος γυναίκα ελάμβανε κατά μέσο όρο 8 φάρμακα το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και από αυτά, το 80% τα έπαιρνε χωρίς συνταγή γιατρού. Σήμερα, βεβαίως αυτός ο αριθμός έχει μειωθεί, υπολογίζεται δε ότι ο αριθμός φαρμάκων κατά μέσο όρο που καταναλώνεται σε μία εγκυμοσύνη, δεν υπερβαίνει τα 3-5 φάρμακα.

Αντιδιαβητικά

- Σκευάσματα ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση του διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η ανθρώπινη ινσουλίνη δεν περνά τον πλακούντα σε κλινικά σημαντικά ποσά λόγω του μεγάλου μοριακού της βάρους αλλά πιθανολογείται η ύπαρξη ενδογενών πρωτεϊνών φορέων που επιτρέπουν τη διέλευση προς το έμβρυο νωρίς στην κύηση. Μετά από αυτή την περίοδο, το έμβρυο παράγει τη δική του ινσουλίνη καθώς τα κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη στο πάγκρεας του εμβρύου διαφοροποιούνται κοντά στον τέλος του πρώτου τριμήνου.

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος σχετικά με τη χορήγηση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της κύησης αφορά την πιθανότητα υπογλυκαιμίας της εγκύου.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μια παραγόμενη φυσικά από τον οργανισμό πολυπεπτιδική ορμόνη. Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής του διαβήτη στην κύηση. Λόγω του μεγάλου μεγέθους του μορίου της, δεν διαπερνά τον πλακούντα. Παλαιότερες όμως έρευνες είχαν δείξει

πως η ζωική (βόειος ή χοίρειος) ινσουλίνη περνά τον πλακούντα ως σύμπλεγμα ινσουλίνης-αντισώματος σε ποσότητα που εξαρτάται άμεσα από την παραγωγή αντισωμάτων της μητέρας. Η ινσουλίνη αυτή έχει βιολογική δραστικότητα και έχει συσχετιστεί με μακροσωμία του εμβρύου. Για τους παραπάνω λόγους, προτείνεται η χρήση μη ανοσογενούς ινσουλίνης στις γυναίκες που πρόκειται να τεκνοποιήσουν άμεσα.

Ινσουλίνες ταχείας δράσης (Ινσουλίνη Aspart, Ινσουλίνη Lispro, Ινσουλίνη Glulisine)

Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης παράγονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA. Δρουν όπως και η φυσικά παραγόμενη ινσουλίνη, προσδενόμενες στους υποδοχείς των μυών και των λιποκυττάρων διευκολύνουν την πρόσληψη της κυκλοφορούσας γλυκόζης και ταυτόχρονα αναστέλλουν την απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Παρουσιάζουν τη μέγιστη συγκέντρωση τους στον ορό σαράντα λεπτά έως μιάμιση ώρα από τη χορήγηση και έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (μια ώρα έως ογδόντα λεπτά). Χορηγούνται με υποδόρια ένεση, με υποδόρια έγχυση μέσω εξωτερικής αντλίας ή ενδοφλέβια (μόνο η ινσουλίνη Aspart). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν φαίνεται να υπάρχει αιτία ανησυχίας για τη χρήση τους κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς παλαιότερες μορφές ινσουλίνης θεωρούνται συμβατές με αυτήν. Ειδικότερα για την ινσουλίνη Lispro, μελέτες υποστηρίζουν ότι όχι μόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εγκυμοσύνη αλλά ότι επιτυγχάνει καλύτερο έλεγχο από την συμβατική ανθρώπινη ινσουλίνη. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την επιβεβαίωση του παραπάνω ισχυρισμού.

Ινσουλίνες παρατεταμένης δράσης (Ινσουλίνη Determir, Ινσουλίνη Glargine)

Παράγονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA. Χορηγούνται υποδόρια μια ή δυο φορές την ημέρα (ινσουλίνη Glargine και ινσουλίνη Determir αντίστοιχα) και απελευθερώνονται βραδέως στην κυκλοφορία, ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η δράση τους διαρκεί έως εικοσιτέσσερις ώρες ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση και ο μηχανισμός είναι ίδιος με τις ινσουλίνες ταχείας δράσης. Δεν είναι γνωστές μελέτες σε ανθρώπους και καλύτερα η χρήση τους να αποφεύγεται προτού αποκτηθεί εμπειρία.

- Από του στόματος υπογλυκαιμικές ουσίες

Οι ουσίες αυτές είναι χρήσιμες στη θεραπεία του μη ινσουλινεξαρτώμενου διαβήτη για την αντιμετώπιση του οποίου δεν επαρκεί η δίαιτα και η άσκηση. Δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη. Οι από του στόματος υπογλυκαιμικές ουσίες δεν έχουν ένδειξη για την έγκυο διαβητική καθώς δεν παρέχουν καλό έλεγχο σε ασθενείς που δεν μπορούν να ελεγχθούν μόνο με δίαιτα. Επίσης, σε αντίθεση με την ινσουλίνη, διέρχονται σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό τον πλακούντα και έτσι αυξάνουν την ανησυχία για πιθανές παρενέργειες στο έμβryo. Η προσεκτική ρύθμιση θεραπείας με ινσουλίνη θα οδηγήσει σε καλύτερο έλεγχο της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα της μητέρας, αποτρέποντας την εμφάνιση των εμβρυικών και νεογνικών επιπλοκών της νόσου. Υψηλά επίπεδα γλυκόζης της μητέρας, όπως εμφανίζονται στο σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης, σχετίζονται στενά με ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μητέρα και το έμβryo όπως δομικές ανωμαλίες του εμβρύου αν η υπεργλυκαιμία συμβαίνει νωρίς στην κύηση. Για να αποφευχθεί αυτή η τοξικότητα, οι περισσότεροι ειδικοί

συμπεριλαμβανομένου και του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, συνιστούν τη χορήγηση ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 κατά τη διάρκεια της κύησης και αν η δίαιτα δεν επαρκεί και για τον διαβήτη κύησης.

Σουλφονυλουρίες

Οι μηχανισμοί δράσης των σουλφονυλουριών περιλαμβάνουν: α. διέγερση της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέτος, β. μείωση των επιπέδων γλυκαγόνης πλάσματος και γ. αυξημένη σύνδεση της ινσουλίνης στα όργανα στόχους και τους υποδοχείς της. Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η τολβουταμίδη και τα παράγωγα δεύτερης γενιάς γλυβουρίδη και γλιπιζίδη. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν η ακετοεξαμίδη, η τολαζαμίδη (οι οποίες σπάνια χρησιμοποιούνται σήμερα), η γλιμεριπίδη και η χλωροπροπαμίδη.

Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα που να σχετίζουν τη χρήση των παραπάνω φαρμάκων στην κύηση με δομικές ανωμαλίες των εμβρύων, η ινσουλίνη παραμένει η θεραπεία εκλογής. Αν οι σουλφονυλουρίες χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να διακοπούν κάποιες μέρες πριν τον τοκετό (ο ακριβής χρόνος δεν είναι γνωστός για τις περισσότερες ουσίες) ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης παρατεταμένης υπογλυκαιμίας του νεογνού. Για όλους τους παραπάνω λόγους η χορήγηση σουλφονυλουριών στην κύηση αποφεύγεται αν και οι περισσότερες ουσίες φαίνεται να είναι χαμηλού ή μέτριου κινδύνου. Εξαίρεση αποτελεί η γλυβουρίδη η οποία είναι μια αποδεκτή εναλλακτική στην ινσουλίνη. Η ουσία είτε δεν περνά τον πλακούντα σε μετρήσιμη ποσότητα είτε μεταφέρεται ενεργά πίσω στη μητέρα. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση όμως πρέπει να εκτιμηθεί ο κίνδυνος της κακής ρύθμισης που μπορεί να συμβεί με τη χρήση από του στόματος σκευασμάτων.

Διγουανίδια

Τα διγουανίδια δεν διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μικρότερος σε σύγκριση με τις σουλφονυλουρίες. Χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τις σουλφονυλουρίες. Η μετφορμίνη είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη ουσία αυτής της κατηγορίας. Θεωρείται ότι δρα μέσω της μείωσης της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, μείωσης της απορρόφησης γλυκόζης από το γαστρεντερικό και αύξησης της περιφερικής της πρόσληψης. Οι τελευταίοι δυο παράγοντες οδηγούν σε βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα συνιστούν μικρό κίνδυνο από τη χορήγησή της στην κύηση και επίσης δείχνουν κάποιο όφελος από τη χρήση μετφορμίνης στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.

Γλιταζόνες

Οι ουσίες αυτές μέσω πολλών μηχανισμών μειώνουν την αντίσταση της περιφέρειας και του ήπατος στην ινσουλίνη. Χρησιμοποιούνται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση αλλά και σε συνδυασμό με άλλες υπογλυκαιμικές ουσίες. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η πιογλιταζόνη, η ροσιγλιταζόνη και η τρογλιταζόνη (που έχει αποσυρθεί λόγω ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση τους στην κύηση.

Άλλες κατηγορίες

Εδώ περιλαμβάνονται τα γλινίδια (νατεγλινίδη και ρεπαγλινίδη) που δρουν με παρόμοιο τρόπο με τις σουλφονυλουρίες, η εξενατίδη, οι αναστολείς της α-

γλυκοσιδάσης (ακαρβόζη και μιγκλιτόλη) και η πραμλιντίδη (συνθετικό ανάλογο της ανθρώπινης αμυλίνης. Με εξαίρεση την τελευταία που θεωρείται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κύηση με σχετική ασφάλεια καθώς μοιάζει με την φυσικά παραγόμενη ορμόνη, οι υπόλοιπες ουσίες αποφεύγονται μέχρι να προκύψουν περισσότερα στοιχεία.

1. `

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Η πιο σημαντική θεραπευτική ιδιότητα των γλυκοκορτικοειδών είναι η ικανότητα τους να μειώνουν δραματικά τη φλεγμονώδη αντίδραση και να καταστέλλουν την ανοσία. Ο ακριβής μηχανισμός είναι πολύπλοκος και όχι πλήρως κατανοητός.

Η χρήση κορτικοστεροεδών κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης έχει συσχετιστεί σε μεγάλες επιδημιολογικές έρευνες με σχιστίες των εμβρύων, χωρίς όμως να αναφέρονται συγκεκριμένες ουσίες.

Βεκλομεθαζόνη C

Η βεκλομεθαζόνη κυκλοφορεί στην αγορά ως εισπνεόμενο φάρμακο για την προφύλαξη από τις εξάρσεις βρογχικού άσθματος και ως ρινικό σπρέι για την αντιμετώπιση της ρινίτιδας και της παραρρινοκολπίτιδας. Οδήγησε σε θάνατο του εμβρύου και τερατογένεση όταν χορηγήθηκε υποδόρια σε πειραματόζωα. Οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν περιελάβαναν αγναθία, υπερωιοσχιστία, μικροστομία, απουσία της γλώσσας, καθυστερημένη οστεοποίηση και αγενεσία του θύμου. Οι έρευνες σε ανθρώπους δεν έχουν αποδείξει συσχέτιση μεταξύ της χρήσης βεκλομεθαζόνης κατά τη διάρκεια της κύησης και της εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών. Σύμφωνα με ανακοίνωση ενωμένης επιτροπής από το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων και το Αμερικανικό Κολλέγιο για το Άσθμα, είτε η βεκλομεθαζόνη είτε η βουδεσονίδα είναι τα εισπνεόμενα στεροειδή εκλογής για χορήγηση στην κύηση.

Βηταμεθαζόνη C

Η βηταμεθαζόνη χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με πρόωρο τοκετό στις 26-34 εβδομάδες κύησης για να ευοδώσει την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου. Τα οφέλη περιλαμβάνουν τη μείωση της επίπτωσης του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και τη μειωμένη βαρύτητα του αν τελικά εμφανιστεί, τη μειωμένη επίπτωση και θνητότητα από ενδοκρανιακή αιμορραγία και την αυξημένη επιβίωση των πρόωγων νεογνών.

Μεμονωμένες μελέτες έχουν περιγράψει την εμφάνιση λευχαιμοειδών αντιδράσεων σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει βηταμεθαζόνη λίγες ώρες πριν τον τοκετό αλλά τα φαινόμενα ήταν πλήρως αναστρέψιμα μέσα σε 7-10 ημέρες. Επίσης έχει περιγραφεί η βραχεία (διάρκειας λίγων ωρών) καταστολή των γλυκοκορτικοειδών σε νεογνά που είχαν εκτεθεί σε βηταμεθαζόνη λίγο πριν τον τοκετό. Αντίθετα, σε γυναίκες που ελάμβαναν βηταμεθαζόνη για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει βρεθεί καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων του νεογνού καθώς και μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης ορού που όμως επίσης επανέρχονταν στο φυσιολογικό. Τέλος, η παρακολούθηση παιδιών που είχαν εκτεθεί στο τέλος της ενδομήτριας ζωής σε βηταμεθαζόνη έδειξε ότι ενώ είχαν φυσιολογική ψυχοκινητική και σωματική

ανάπτυξη, εμφάνιζαν περισσότερες εισαγωγές σε νοσοκομεία για την αντιμετώπιση λοιμώξεων στα πρώτα χρόνια της ζωής τους.

Βουδεσονίδη B/C

Η βουδεσονίδη είναι αντιφλεγμονώδες κορτικοστεροειδές που χρησιμοποιείται ως προφυλακτική θεραπεία στην αγωγή συντήρησης του άσθματος καθώς και για την συμπτωματική αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας.

Σε πειραματόζωα έχει αναφερθεί ότι προκαλεί αποβολή, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και σκελετικές ανωμαλίες των εμβρύων αλλά στους ανθρώπους λόγω της εισπνεόμενης μορφής της η βουδεσονίδη δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες.

Πρέπει να τονιστεί ότι ενώ η αντιμετώπιση του άσθματος της εγκύου είναι πολύ σημαντική για την υγεία της ίδιας αλλά και την ανάπτυξη του εμβρύου, η απόφαση για τη θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας με κορτικοστεροειδή πρέπει να ληφθεί με προσοχή, σταθμίζοντας τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους.

Δεξαμεθαζόνη C

Όπως η βηταμεθαζόνη, η δεξαμεθαζόνη χρησιμοποιείται για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων των εμβρύων στις 16-34 εβδομάδες κύησης. Τα οφέλη αυτής της θεραπείας αναφέρθηκαν παραπάνω. Έχει επίσης προταθεί η χρήση της σε εγκύους ευαισθητοποιημένες στον παράγοντα rhesus ώστε να αποφευχθούν πιθανές επιπλοκές κατά την κύηση καθώς και η πιθανότητα ανάγκης για μετάγγιση αίματος στο έμβryo.

Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης μειώνει τα επίπεδα ελεύθερης οιστριόλης και κορτιζόλης της εγκύου αλλά η επίδραση αυτής της μείωσης στο έμβryo δεν έχει μελετηθεί. Δεν υπάρχουν μελέτες που να τεκμηριώνουν τη σχέση της χρήσης δεξαμεθαζόνης με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών.

Υδροκορτιζόνη C

Η υδροκορτιζόνη είναι ένα κορτικοστεροειδές που εκκρίνεται από το φλοιό των επινεφριδίων. Από το φλοιό επίσης εκκρίνεται και ένα αδρανές πρόδρομο μόριο, η κορτιζόνη η οποία μετατρέπεται κυρίως στο ήπαρ σε υδροκορτιζόνη. Ως φάρμακο χρησιμοποιείται για θεραπεία υποκατάστασης στην φλοιεπινεφριδιακή ανεπάρκεια καθώς και σε υψηλότερες δόσεις για την αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση της.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η χορήγηση υδροκορτιζόνης κατά τη διάρκεια της κύησης οδήγησε σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερωιοσχιστίας σε γενετικά ευπαθή υποκείμενα. Σε πειραματόζωα έχουν επίσης αναφερθεί: αυξημένη συχνότητα αποβολών, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, μειωμένο σωματικό βάρος και μέγεθος πνευμόνων και ανάπτυξη πολυκυστικής νόσου των νεφρών.

Αν και η πλειονότητα των δεδομένων δεν υποστηρίζει την αιτιολογική συσχέτιση της χορήγησης κορτιζόνης κατά την κύηση με συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου, έχουν ωστόσο παρατηρηθεί: υποσπαδίας, καταράκτης, στένωση της αορτής, στρεβλοποδία, μικροκεφαλία, γαστροσχισση και υδροκέφαλος. Επίσης, η μείωση στο βάρος γέννησης και η ελαφρά αυξημένη συχνότητα υπερωιοσχιστίας υποστηρίζονται από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Η εμφάνιση καταρράκτη (που παρατηρείται και στην άμεση χορήγηση του φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς) έχει αναφερθεί σε νεογνά που είχαν εκτεθεί στην ενδομήτρια ζωή αλλά η αιτιολογική σχέση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Στις περισσότερες περιπτώσεις το όφελος από τη χρήση των κορτικοστεροειδών υπερέρχει του πιθανού κινδύνου αλλά θα πρέπει η γυναίκα να ενημερώνεται και να συμμετέχει στη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων.

Πρεδνιζολόνη C

Η πρεδνιζολόνη είναι η ενεργός μορφή της πρεδνιζόνης.

Οι έρευνες δεν έχουν δείξει αποδεδειγμένα αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών όταν είχε προηγηθεί χρήση πρεδνιζόνης στην κύηση αλλά έχει αναφερθεί η γέννηση ενός εμβρύου με ανοσοκαταστολή καθώς και ενός άλλου με συγγενή καταρράκτη. Όπως και με τα άλλα κορτικοστεροειδή, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση υπερωιοσχιστίας. Θεωρείται σκόπιμη η ενημέρωση της ασθενούς για τους πιθανούς κινδύνους και η ενεργός συμμετοχή της στην απόφαση για λήψη των συγκεκριμένων ουσιών κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τριαμσινολόνη C

Η τριαμσινολόνη είναι ένα συνθετικό κορτικοστεροειδές που μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά, από του στόματος, τοπικά ή ως εισπνεόμενο.

Είναι τερατογόνο στα πειραματόζωα. Η χορήγηση της οδήγησε σε εμφάνιση αποβολών, υπερωιοσχιστίας, ομφαλοκήλης, μη καθόδου των όρχεων και μειωμένη οστεοποίηση. Μια σειρά μελετών σε πρωτεύοντα θηλαστικά έδειξε αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών του νευρικού συστήματος και του κρανίου καθώς και μειωμένη ανάπτυξη, δυσμορφίες, ανωμαλίες των άκρων, του θύμου αδένος, των επινεφριδίων και των νεφρών.

Οι μελέτες σε ανθρώπινες εγκυμοσύνες είναι περιορισμένες και κυρίως αναφέρουν μειωμένο βάρος γέννησης σε έμβρυα που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια στην τριαμσινολόνη αλλά και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερωιοσχιστίας.

Ταμοξιφαίνη D

Η ταμοξιφαίνη είναι μη στεροειδές αντιοιστρογόνο με ασθενή οιστρογονική δράση σε κάποιους ιστούς. Αν και δεν θεωρείται τερατογόνο σε ζώα, είναι καρκινογόνο σε τρωκτικά και έχει συσχετιστεί με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αποβολές και πρόωμο τοκετό σε κάποια είδη. Καρκίνος της μήτρας έχει αναφερθεί σε γυναίκες που είχαν λάβει ταμοξιφαίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επίσης, έχει αναφερθεί η εμφάνιση τοξικών επιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα πειραματόζωων. Κάποιες από τις παραπάνω ομοιάζαν με τις επιδράσεις της DES στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα ατόμων που είχαν εκτεθεί στο φάρμακο κατά την ενδομήτρια ζωή. Ο κίνδυνος όμως για ανάπτυξη αδenoκαρκινώματος εκ διαυγών κυττάρων του κόλπου ή του τραχήλου δεν είναι γνωστός λόγω της απουσίας μακροχρόνιας παρακολούθησης των ατόμων που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια σε ταμοξιφαίνη. Δύο περιπτώσεις νεογνών με σημαντική παθολογία από μητέρες που λάμβαναν ταμοξιφαίνη κατά την κύηση έχουν αναφερθεί. Στην πρώτη το νεογνό εμφάνισε σύνδρομο Goldenhar, χωρίς όμως να αποδεικνύεται η αιτιολογική συσχέτιση με την έκθεση στη στην ουσία ενώ στη δεύτερη στην οποία το θήλυ νεογνό εμφάνιζε αμφίβολα εξωτερικά γεννητικά όργανα η συσχέτιση ήταν πιο ισχυρή.

Εξαιτίας της αυξημένης συχνότητας αποβολών (σε γυναίκες που έπαιρναν ταμοξιφαίνη για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας) και της πιθανής τερατογονικής της δράσης, η ουσία είναι συνετό να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, λόγω του παρατεταμένου χρόνου ημιζωής της ίδιας αλλά και του κύριου μεταβολίτη της (έως και οκτώ εβδομάδες) συνίσταται η αποφυγή εγκυμοσύνης τουλάχιστον δυο μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Αν ωστόσο επισυμβεί εγκυμοσύνη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τους πιθανούς κινδύνους.

Φάρμακα για τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού

Ατελώς θεραπευόμενος υποθυρεοειδισμός της εγκύου σχετίζεται με χαμηλό βάρος γέννησης, δευτεροπαθές εξαιτίας της ιατρικής ένδειξης για πρόωρο τοκετό, προεκλαμψίας ή αποκόλλησης πλακούντα και με χαμηλότερη του φυσιολογικού νευροψυχολογική ανάπτυξη του παιδιού.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες πέραν της χρήσης τους για την υποκατάσταση του υποθυρεοειδισμού, έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων πρόωρων νεογνών. Αυξάνουν τη σύνθεση φωσφατιδυλοχολίνης (βασικού συστατικού του επιφανειοδραστικού παράγοντα) δρώντας πιθανότατα μέσω άλλων υποδοχέων από αυτούς των κορτικοστεροειδών παράγοντας έτσι πρόσθετη θετική δράση.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες (λεβοθυροξίνη, θυρεοτροπίνη, λιοθυρονίνη, θυρεοσφαίρινη) που χορηγούνται για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού, δεν περνούν τον πλακούντα και ως αποτέλεσμα δεν αποτελούν κίνδυνο για το έμβρυο. Ωστόσο, η προτιρελίνη (ένα συνθετικό πεπτίδιο δομικά όμοιο με την εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης [TRH] περνά τον πλακούντα και επιδρά στο έμβρυο διεγείροντας την έκκριση TSH, T3 και T4. Η εμβρυϊκή υπόφυση ανταποκρίνεται στην TRH από την 25η εβδομάδα της κύησης και η απάντηση που εκλύεται είναι εντονότερη από αυτή της μητέρας που λαμβάνει την ουσία, πιθανόν λόγω των φυσιολογικά χαμηλότερων τιμών θυρεοειδικών ορμονών του εμβρύου. Η παραγωγή TSH, T3 και T4 προκαλεί αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην υπόφυση. Η προτιρελίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων πρόωρων νεογνών με καλά αποτελέσματα.

Φάρμακα για τη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού

Ο υπερθυρεοειδισμός κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σπάνιος, αλλά εάν δεν διαγνωσθεί και θεραπευθεί κατάλληλα, μπορεί να προκαλέσει διάφορα προβλήματα τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο όπως αποβολές, καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, εμβρυϊκή ταχυκαρδία, πρόωρος τοκετός, υπέρταση, καθώς και θυρεοτοξική κρίση, όταν τα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών αυξηθούν πολύ. Η πιο συχνή αιτία μητρικού υπερθυρεοειδισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η αυτοάνοση νόσος Graves (80-85%), η οποία προσβάλλει σχεδόν 1 στις 1500 γυναίκες. Εκτός από τη νόσο Graves υπάρχουν και άλλα πιο σπάνια αίτια υπερθυρεοειδισμού, όπως η θυρεοειδίτιδα, η τοξική βρογχοκήλη κλπ. Τα κυριότερα αντιθυρεοειδικά φάρμακα είναι το ιώδιο και τα παράγωγα της θειουρίας, ενώ υποβοηθητικά χρησιμοποιούνται οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Το ραδιενεργό ιώδιο (¹³¹I) χρησιμοποιείται κατά τη διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων αλλά και για τη θεραπευτική καταστροφή του θυρεοειδούς αδένος. Η

χορήγηση του κατά την κύηση αντεδεικνύεται απόλυτα καθώς περνά τον πλακούντα και καταστρέφει το θυρεοειδή αδένα του εμβρύου. Σε έμβρυα που είχαν εκτεθεί ενδομήτρια έχουν αναφερθεί και άλλες ανωμαλίες όπως υδροκέφαλος, καρδιοπάθεια, μικροκεφαλία, δυσπλασία αρθρώσεων και άκρων.

Η καρβιμαζόλη που μεταβολίζεται σε μεθιμαζόλη είναι παράγοντας της θειουρίας, διέρχεται τον πλακούντα και έχει συσχετιστεί με aplasia cutis (συγγενή απλασία) αν και η σχέση δεν είναι αποδεδειγμένη. Αν η καρβιμαζόλη χρειάζεται να χορηγηθεί κατά την κύηση συνίσταται η προσαρμογή στη χαμηλότερη δυνατή δόση που χρειάζεται για τον έλεγχο της νόσου.

Η προπυλθειουρακίλη δρα εμποδίζοντας τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών και αναστέλλει την μετατροπή της T4 σε T3 στην περιφέρεια. Θεωρείται η θεραπεία εκλογής στην κύηση. Όταν χρησιμοποιείται κοντά στον τοκετό μπορεί να προκαλέσει στο έμβρυο ήπιο υποθυρεοειδισμό που αποδράμει σε λίγες ημέρες χωρίς να χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση. Κλινικά ο υποθυρεοειδισμός παρατηρείται ως βρογχοκήλη του νεογνού που είναι αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων θυρεοτροπίνης. Στην αρχή της κύησης η προπυλθειουρακίλη δεν έχει αυτή τη δράση καθώς το έμβρυο αρχίζει να παράγει θυρεοειδικές ορμόνες την 11η – 12η εβδομάδα της κύησης.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Αντιδιαρροϊκά

Η αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και η ελαττωμένη απορρόφηση των υγρών είναι τα κύρια αίτια της διάρροιας. Στα αντιδιαρροϊκά φάρμακα περιλαμβάνονται παράγοντες που ελαττώνουν την κινητικότητα, προσροφητικές ουσίες και φάρμακα που μεταβάλλουν τη μεταφορά υγρών και ηλεκτρολυτών.

Αλοσετρόνη (Lotronex)

Η αλοσετρόνη είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-HT₃ σεροτονίνης. Αν και ταξινομείται στην κατηγορία των αντιεμετικών φαρμάκων, η αλοσετρόνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου σε γυναίκες, με κύριο σύμπτωμα τις επίμονες χρόνιες διάρροιες. Δεν υπάρχουν αναφορές για τη χρήση του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη και η διέλευση του μέσω του πλακούντα στο έμβρυο δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διφαινοξυλάτη (Lomotil, Lonox)

Η διφαινοξυλάτη είναι ένα φάρμακο ανάλογο της μεπεριδίνης και η δράση του στο έντερο μοιάζει με εκείνη των οπιοειδών, δηλ. ενεργοποιεί προσυναπτικούς οπιοειδείς υποδοχείς του νευρικού συστήματος του εντέρου, αναστέλλοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης και ελαττώνοντας τον περισταλτισμό. Είναι διαθέσιμο μόνο σε συνδυασμό με ατροπίνη, προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα υπερδοσολογίας. Το φάρμακο μεταβολίζεται γρήγορα σε διφαινοξυλικό οξύ (διφαινοξίνη), ένα

βιολογικά ενεργό μεταβολίτη. Δεν υπάρχουν αναφορές για τη μεταφορά του φαρμάκου στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, ωστόσο η μεταφορά του ενεργού μεταβολίτη του φαρμάκου είναι πιθανή λόγω του μικρού μοριακού βάρους της διφαινοξίνης. Σε μελέτη που περιλάμβανε 229.101 τελειόμηνες κυήσεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1985 και 1992, 179 νεογνά είχαν εκτεθεί στη διφαινοξυλάτη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (F.Rosa, personal communication, FDA, 1993). Από αυτά, εννέα νεογνά παρουσίασαν συγγενείς ανωμαλίες (επτά αναμένονταν), εκ των οποίων τρία παρουσίασαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες, ένα δισχιδή ράχη, ένα πολυδακτυλία, ένα υποσπαδίας και ένα εμφάνισε διαταραχές στην ανάπτυξη του σκελετικού συστήματος.

Καολίνη/Πηκτίνη

Η καολίνη είναι ένα καθαρό ένυδρο πυριτικό αργίλιο που κονιοποιείται και απελευθερώνεται από ψαμμώδη σωματίδια με έκπλυση. Η πηκτίνη είναι ένα ομοσακχαριτικό πολυμερές σακχαρικών οξέων των φρούτων, που σχηματίζει γέλες με σάκχαρο σε κατάλληλο pH· μια κεκαθαρμένη μορφή, που λαμβάνεται από το όξινο εκχύλισμα του φλοιού των εσπεριδοειδών ή από οπό μήλων και χρησιμοποιείται ως προστατευτικό. Το μείγμα των ουσιών χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της διάρροιας, μάλλον προσροφώντας εντερικές τοξίνες και μικροοργανισμούς ή επαλείφοντας και προστατεύοντας τον εντερικό βλεννογόνο. Καμία από τις δυο ουσίες δεν απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Υπάρχουν αναφορές που συνδέουν την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας και υποκαλιαμίας με την κατανάλωση χώματος που περιέχει καολίνη (γεωφαγία). Η εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα γέννησης παιδιού με χαμηλό βάρος και πρόωρου τοκετού.

Λοπεραμίδη (Diamode, Imodium, K-Pek II, Kao-Paverin)

Η λοπεραμίδη είναι ένα φάρμακο ανάλογο της μεπεριδίνης και ο μηχανισμός δράσης της είναι ίδιος με αυτόν της διφαινοξυλάτης. Είναι διαθέσιμο χωρίς ιατρική συνταγή. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν ότι η χρήση της λοπεραμίδης σχετίζεται με φαινόμενα υπογονιμότητας, τερατογέννεσης, ή άλλες εμβρυϊκές επιπλοκές. Σε μελέτη που περιλάμβανε 229.101 τελειόμηνες κυήσεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1985 και 1992, 108 νεογνά είχαν εκτεθεί στη λοπεραμίδη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (F.Rosa, personal communication, FDA, 1993). Παρατηρήθηκαν έξι νεογνά με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες (πέντε αναμένονταν), από τις οποίες τρεις αφορούσαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μια πιθανή συσχέτιση του φαρμάκου με καρδιαγγειακές ανωμαλίες του εμβρύου· θα πρέπει ωστόσο να αξιολογηθούν και άλλοι παράγοντες, όπως υποκείμενα νοσήματα της μητέρας και η χρήση άλλων φαρμάκων. Δεδομένα που προέκυψαν από μελέτη σύγκρισης, 89 γυναικών που είχαν κάνει χρήση του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και 89 γυναικών που δεν είχαν χρησιμοποιήσει τη λοπεραμίδη, δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου, αυτόματων αποβολών, πρόωρων τοκετών και μεταβολών του βάρους γέννησης στις δυο ομάδες. Ωστόσο, σε 21 γυναίκες που πήραν λοπεραμίδη κατά την κύηση το βάρος γέννησης του νεογνού ήταν χαμηλότερο (200gr.). Τα παραπάνω στοιχεία συνιστούν μικρό κίνδυνο από τη χρήση της στην κύηση.

Υποσαλικυλικό Βισμουθίο

Το υποσαλικυλικό βισμουθίο ανήκει στην κατηγορία των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και βοηθάει στην αντιμετώπιση της διάρροιας μεταβάλλοντας τη μεταφορά υγρών και ηλεκτρολυτών. Αν και τα άλατα βισμουθίου που παράγονται από το μεταβολισμό του φαρμάκου φαίνεται να έχουν μικρό ή καθόλου κίνδυνο για το έμβρυο σε φυσιολογικές θεραπευτικές δόσεις, οι αμφίβολες δυνητικές επιδράσεις μετά από χρόνια έκθεση στην ουσία επιβάλλουν την περιορισμένη κατανάλωσή του κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης και μετά τη χρήση του σε ποσότητες που δεν ξεπερνούν τη συνιστώμενη δοσολογία.

Αντιεμετικά

Αλοσετρόνη (Lotronex)

Περιγράφηκε στα αντιδιαρροϊκά φάρμακα.

Μεκλιζίνη (Antivert, Bonine, Dramamine, Medi-Meclizine)

Η μεκλιζίνη είναι ένας ανταγωνιστής των H₁-υποδοχέων. Το φάρμακο προκαλεί τερατογένεση στα ζώα, όπως αποδείχθηκε από την εμφάνιση υπερωϊοσχιστιών σε ποντίκια που εκτέθηκαν στη μεκλιζίνη, αλλά όχι στον άνθρωπο. Μεμονωμένα περιστατικά ανωμαλιών έχουν περιγραφεί, όπως βουβωνοκήλη, ανωμαλίες του αναπνευστικού, των οφθαλμών, και των αυτιών, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί η σχέση τους με την έκθεση στη μεκλιζίνη. Τέλος, έχει αναφερθεί πιθανή συσχέτιση της έκθεσης στην ουσία, αλλά και γενικότερα στα αντιϊσταμινικά, κατά τις δυο τελευταίες βδομάδες της κύησης σε πρόωρα νεογνά με την εμφάνιση οπισθοφακικής ινοπλασίας.

Μετοκλοπραμίδη (Reglan)

Η μετοκλοπραμίδη είναι το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο της κατηγορίας των υποκατεστημένων βενζαμιδίων για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων. Σε μελέτη που περιλάμβανε 229.101 τελειόμηνες κυήσεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1985 και 1992, 192 νεογνά είχαν εκτεθεί στη μετοκλοπραμίδη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (F.Rosa, personal communication, FDA, 1993). Οι μείζονες συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν αφορούσαν: ένα νεογνό με καρδιαγγειακές ανωμαλίες και ένα με πολυδακτυλία. Τα δεδομένα αυτά δεν τεκμηριώνουν τη σχέση της ουσίας με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Επίσης έχουν αναφερθεί δυο περιπτώσεις εμφάνισης οξείας διαλείπουσας πορφυρίας σε γυναίκες που έλαβαν μετοκλοπραμίδη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Θεωρείται, ωστόσο, ότι η λήψη του φαρμάκου απλά επέσπευσε την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που να αποδεικνύουν την εμφάνιση εμβρυϊκών και νεογνικών επιπλοκών μετά από έκθεση στο φάρμακο και η χρήση του θεωρείται ασφαλής σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης.

Ναβιλόνη (Cesamet)

Η ναβιλόνη είναι ένα συνθετικό κανναβινοειδές που ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων που οφείλονται στη χημειοθεραπεία. Σχετίζεται με το Δ-9-TCH, το ενεργό συστατικό της μαριχουάνας. Δεν υπάρχουν μελέτες που να περιγράφουν τη χρήση της ναβιλόνης στον άνθρωπο. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα με συνέπεια περιορισμό στην ανάπτυξη του εμβρύου και θάνατο σε δυο είδη και μεταγεννητική τοξικότητα σε ένα είδος. Αν και χρειάζονται περεταίρω έρευνες, υπάρχουν στοιχεία ότι η χρήση της μαριχουάνας στην κύηση συνδέεται με αναπτυξιακή τοξικότητα, όπως περιορισμός της ανάπτυξης, νευρολογικά ελλείμματα καθώς και με ενίσχυση των εμβρυϊκών επιδράσεων του αλκοόλ. Για όλους τους παραπάνω λόγους η χορήγηση ναβιλόνης κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ονδασετρόνη (Zofran)

Η ονδασετρόνη είναι ένας ειδικός ανταγωνιστής των 5-HT₃ υποδοχέων και δρα μπλοκάροντας επιλεκτικά τους υποδοχείς της 5-HT₃ στην περιφέρεια και στον εγκέφαλο. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων που οφείλονται στη χημειοθεραπεία καθώς και της κακοήθους εμέσεως της κύησης. Χορηγείται ενδοφλεβίως ή από το στόμα. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα ή στο έμβρυο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου σε δόσεις μεγαλύτερες των 4mg/kg/day. Στην ίδια κατηγορία με την ονδασετρόνη ανήκουν επίσης η παλονοσετρόνη (Aloxi), η γρανισετρόνη (Granisol, Kytiril, Sancuso) και η δολασετρόνη (Anzemet). Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει μικρό κίνδυνο αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη, ωστόσο απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για την ασφάλεια τους στον άνθρωπο.

Προμεθαζίνη (Prenadoz, Prenergan, Promethegan)

Η προμεθαζίνη είναι ένα παράγωγο της φαινοθειαζίνης που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων κατά την κύηση καθώς και ως αναισθητικό κατά τον τοκετό. Δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα τερατογένεσης σε πειραματόζωα. Περιπτώσεις αναπνευστικής καταστολής, συμπεριφορικές αλλαγές, μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα νεογνών καθώς και αιμοπεταλιακές μεταβολές έχουν αναφερθεί σε νεογνά που εκτέθηκαν στην προμεθαζίνη κατά τον τοκετό.

Προχλωροπεραζίνη (Compro)

Η προχλωροπεραζίνη ανήκει στην κατηγορία των φαινοθειαζινών, την πρώτη ομάδα φαρμάκων που διαπιστώθηκαν ότι είναι αποτελεσματικά αντιεμετικά φάρμακα, αναστέλλοντας τους υποδοχείς ντοπαμίνης. Το φάρμακο εύκολα διαπερνά τον πλακούντα. Σε μελέτη που περιλάμβανε 229.101 τελειόμηνες κύσεις, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ 1985 και 1992, 704 νεογνά είχαν εκτεθεί στην προχλωροπεραζίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (F.Rosa, personal communication, FDA, 1993). Παρατηρήθηκαν είκοσι τέσσερα νεογνά με μείζονες συγγενείς ανωμαλίες (είκοσι εννέα αναμένονταν), από τα οποία έξι αφορούσαν

καρδιαγγειακές ανωμαλίες, ένα εμφάνισε πολυδακτυλία, ένα σχιστία και ένα διαταραχές στην ανάπτυξη του σκελετικού συστήματος. Έχουν αναφερθεί επίσης ίκτερος και εξωπυραμидικά συμπτώματα σε νεογνά. Αν και υπάρχουν μεμονωμένες μελέτες συγγενών ανωμαλιών σε παιδιά που εκτέθηκαν στο φάρμακο κατά την κύηση, τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η προχλωροπεραζίνη αλλά και γενικότερα οι φαινοθειαζίνες είναι ασφαλείς τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο εάν χρησιμοποιούνται περιστασιακά και σε μικρές ποσότητες.

Καθαρτικά

Δισακοδύλη

Η δισακοδύλη είναι ένα διεγερτικό του παχέος εντέρου που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και την κένωση του εντέρου για διαγνωστικές εξετάσεις. Κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων και υπόθετων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση σε πειραματόζωα ή στον άνθρωπο. Θεωρείται ασφαλές κατά την εγκυμοσύνη αλλά η χρόνια χρήση του πρέπει να αποφεύγεται.

Κασκάρα, Σέννα

Και τα δυο φάρμακα περιέχουν εμοδίνη, ουσία που διεγείρει τη δραστηριότητα του παχέος εντέρου. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν τις ουσίες να προκαλούν τερατογένεση, ενώ για τις επιδράσεις τους σε ανθρώπινες εγκυμοσύνες δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία.

Λακτουλόζη

Η λακτουλόζη είναι ένας ημισυνθετικός δισακχαρίτης (φρουκτόζη και γαλακτόζη) που δρα σαν ωσμωτικό καθαρτικό. Δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα δε δείχνουν μείωση της γονιμότητας ή εμβρυϊκές επιπλοκές. Παρότι δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της σε ανθρώπινες εγκυμοσύνες, ο κίνδυνος για το έμβρυο φαίνεται να είναι ασήμαντος.

Ρετσινόλαδο

Αν και το ρετσινόλαδο είχε χρησιμοποιηθεί παλιότερα για την πρόκληση τοκετού, σε μελέτη βρέθηκε ότι το φάρμακο αυτό δεν έχει τέτοια αποτελέσματα. Το ρετσινόλαδο μπορεί σπάνια να προκαλέσει σοβαρά περιστατικά νοσηρότητας και θνησιμότητας εγκύων, ενώ φαίνεται συχνά να προκαλεί ναυτία και διάρροια. Παρόλο που για τη συσχέτιση του ρετσινόλαδου με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα, η ουσία αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση καθώς οι περιορισμένες μελέτες σε ανθρώπους δε δείχνουν κανένα όφελος για τη μητέρα και το έμβρυο.

Μαλακτικά των κοπράνων

Είναι επιφανειοδραστικές ουσίες που γαλακτοποιούνται μαζί με τα κόπρανα, τα μαλακώνουν και διευκολύνουν τη διόδό τους. Σε αυτή την κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνονται η νατριούχος δοκουσάτη και το παραφινέλαιο. Δεν υπάρχουν μελέτες που να συνδέουν τη χορήγηση τους κατά την κύηση με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Όσον αφορά τη χρόνια χρήση της νατριούχου δοκουσάτης σε δόση $\geq 150\text{-}250\text{mg/day}$ κατά την κύηση, έχει αναφερθεί μια περίπτωση εμφάνισης υπομαγνησιαιμίας τόσο στη μητέρα όσο και στο νεογνό.

Ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων

Τα φάρμακα που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη και ναζιτιδίνη) δρουν σε H₂ υποδοχείς στο στομάχι, στα αγγεία και σε άλλες θέσεις. Είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της ισταμίνης και η δράση τους είναι πλήρως αντιστρεπτή. Αναστέλλουν πλήρως την έκκριση γαστρικού οξέος που προκαλείται από την ισταμίνη ή τη γαστρίνη και μερικώς αυτή που προκαλείται από την ακετυλοχολίνη ή τη βετανεχόλη. Και τα τέσσερα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα.

Σιμετιδίνη (Tagamet)

Από μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους δεν προκύπτει μεγάλος κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών μετά από χορήγηση του φαρμάκου κατά την κύηση. Μελετητές συνέστησαν την αποφυγή της σιμετιδίνης κατά την κύηση λόγω της πιθανότητας θηλεοποίησης όπως παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα και σε μη εγκυμονούσες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν παρόμοιες αναφορές από εγκύους που έλαβαν σιμετιδίνη.

Ρανιτιδίνη (Zantac)

Η έλλειψη αναφορών τερατογένεσης ή τοξικότητας λόγω χρήσης του φαρμάκου σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους καθιστά τη χορήγηση ρανιτιδίνης ασφαλή κατά την κύηση. Επιπλέον, το γεγονός ότι το φάρμακο δεν παρουσιάζει αντιανδρογόνο δράση το καθιστά ασφαλέστερο από τη σιμετιδίνη για χρόνια χρήση.

Φαμοτιδίνη (Percid)

Από μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν προκύψει στοιχεία τερατογόνου δράσης ή πρόκλησης τοξικότητας του φαρμάκου στο έμβρυο.

Νιζατιδίνη (Axid)

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει τερατογόνο δράση του φαρμάκου ή άλλες επιπλοκές σε δόσεις $\leq 506\text{ mg/kg/day}$, αν και έχουν παρατηρηθεί αποβολές σε κουνέλια μετά τη χρήση νιζατιδίνης σε υψηλές δόσεις.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Λανσοπραζόλη (Prevacid)

Η έλλειψη τερατογόνου δράσης του φαρμάκου σε πειραματόζωα είναι ενθαρρυντική, αν και η απουσία αναφορών για την ασφάλεια της λανσοπραζόλης σε ανθρώπους δεν επιτρέπει την εκτίμηση του κινδύνου στην εγκυμοσύνη. Συγγενείς διαμαρτίες έχουν περιγραφεί μετά τη χρήση αναστολέων της αντλίας των πρωτονίων χωρίς όμως η αιτιολογική σχέση να έχει τεκμηριωθεί. Ανησυχία υπάρχει για τη συμβολή της λανσοπραζόλης στην καρκινογένεση. Συνίσταται η αποφυγή χρήσης του φαρμάκου κατά την κύηση, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο. Αν ωστόσο η χορήγηση της λανσοπραζόλης είναι αναγκαία ή η γυναίκα έχει εκτεθεί στην ουσία νωρίς στην εγκυμοσύνη, ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μικρός.

Ομεπραζόλη (Prilosec)

Η έλλειψη τερατογόνου δράσης της ομεπραζόλης σε πειραματόζωα καθώς και τα στοιχεία που προκύπτουν από το μεγάλο αριθμό εγκύων που εκτέθηκαν σ' αυτή, υποδηλώνει μικρό κίνδυνο του φαρμάκου. Σε καμία μελέτη σε ανθρώπους δεν έχει αποδειχθεί αύξηση της συχνότητας των συγγενών ανωμαλιών μετά τη χρήση της σε έγκυες γυναίκες. Ανησυχία επίσης υπάρχει για την ανάπτυξη γαστρικών όγκων στα νεογνά, όπως παρατηρήθηκε σε ποντίκια που εκτέθηκαν στην ομεπραζόλη. Συνίσταται η αποφυγή χρήσης του φαρμάκου κατά την κύηση, κυρίως κατά το πρώτο τρίμηνο. Αν ωστόσο η χορήγηση της ομεπραζόλης είναι αναγκαία ή η γυναίκα έχει εκτεθεί στην ουσία νωρίς στην εγκυμοσύνη, ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μικρός.

Βιταμίνες και ιγνوستοιγεία

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α

Βιταμίνη Α είναι ο γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγραφούν οι ενώσεις που επιδεικνύουν την βιολογική δράση της ρετινόλης. Η βιταμίνη Α είναι λιποδιαλυτή. Τα δύο βασικά συστατικά της βιταμίνης Α στις τροφές είναι η ρετινόλη και τα καροτενοειδή (βλ. καροτενοειδή). Ο όρος «ρετινοειδή» αναφέρεται στην ρετινόλη ή σε άλλα φυσικά παράγωγά της, όπως η ρετινάλη (ρετιναλδεΐδη), το ρετινοϊκό οξύ και οι ρετινυλικοί εστέρες. Επίσης, τα ρετινοειδή περιλαμβάνουν συνθετικά ανάλογα άσχετα με το αν παρουσιάζουν την βιολογική δράση της ρετινόλης.

Οι έγκυες γυναίκες έχουν ανάγκη για 2400 μg (8000 Units) βιταμίνης Α. Υπερβολικές δόσεις βιταμίνης Α φαίνεται να προκαλούν τερατογενέσεις, αν και τα επίπεδα στα οποία συμβαίνει κάτι τέτοιο δεν έχουν επαρκώς καθοριστεί. Συνιστάται σε εγκύους, ή γυναίκες που σκοπεύουν να αποκτήσουν παιδί, να μην προσλαμβάνουν διατροφικά συμπληρώματα που περιέχουν βιταμίνη Α (όπως ιχθυέλαια), εκτός αν κάτι τέτοιο γίνεται κατόπιν συστάσεως του γιατρού. Επίσης, θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνη Α, όπως το συκώτι. Υποβιταμίνωση έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης από έγκυες γυναίκες που πάσχουν.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη. Η σπουδαιότητά της οφείλεται στο γεγονός ότι αυτή ρυθμίζει το μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η βιταμίνη D είναι μοναδική ανάμεσα στις βιταμίνες διότι: 1) υπάρχει σε φυσική μορφή μόνο σε μερικές κοινές τροφές και 2) μπορεί να σχηματιστεί στο σώμα από την έκθεση του δέρματος στις υπεριώδεις ακτίνες του ηλιακού φωτός.

Βιταμίνη D είναι ο γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει όλες τις στερόλες που παρουσιάζουν τη βιολογική δραστηριότητα της χοληκαλσιφερόλης. Στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό δεν έχουν παρατηρηθεί προβλήματα σε φυσιολογική πρόσληψη. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμικής τετανίας σε βρέφη τα οποία θηλάζουν, όταν οι μητέρες δεν προσλαμβάνουν αρκετές ποσότητες βιταμίνης D (Oelzer et al, 1998). Επιπλέον υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης D προκαλεί υπερασβεστιαμία του εμβρύου. Σε φυσιολογική δίαιτα δε χρειάζεται επιπλέον πρόσληψη. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 10 mg.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε

Η βιταμίνη Ε είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη. Βιταμίνη Ε είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει όλες τις ενώσεις που προέρχονται από τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες και έχουν τη βιολογική δράση της α-τοκοφερόλης. Στην εγκυμοσύνη δεν απαιτείται εξωτερική χορήγηση. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 800-1000 mg.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ Κ

Η βιταμίνη Κ είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη. Βιταμίνη Κ είναι ένας γενικός όρος για την 2-μέθυλο-1,4-ναφθακινόνη και όλες τις ενώσεις που προέρχονται από αυτή και παρουσιάζουν ποιοτικά τη βιολογική δράση της φυτομεναδιόνης (βιταμίνη Κ1). Οι ουσίες που συντίθενται από βακτήρια είναι γνωστές ως μενακινόνες (βιταμίνη Κ2). Η αρχική ένωση της σειράς των βιταμινών Κ είναι γνωστή ως μεναδιόνη (βιταμίνη Κ3). Δεν είναι φυσική ουσία ούτε χρησιμοποιείται στους ανθρώπους. Η βιταμίνη Κ είναι απαραίτητος συμπαράγοντας για την ηπατική σύνθεση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαδικασία της πήξης του αίματος. Μια έγκυος συνήθως δεν χρειάζεται εξωτερική χορήγηση βιταμίνης Κ. Η βιταμίνη Κ χορηγείται στο νεογνό αμέσως μετά τον τοκετό προκειμένου να προληφθεί μια πιθανή εγκεφαλική αιμορραγία. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1 mg/kg σωματικού βάρους.

ΘΕΙΑΜΙΝΗ

Η θειαμίνη είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Είναι επίσης γνωστή και ως Β1 και ανευρίνη (Bender et al, 1999). Δεν απαιτείται εξωτερική χορήγηση στην εγκυμοσύνη. Η έλλειψη θειαμίνης είναι συχνή στο έμβρυο. Επειδή η έλλειψη μιας βιταμίνης Β συχνά συνοδεύεται με έλλειψη μιας άλλης βιταμίνης Β, είναι πλέον ενδεδειγμένη η λήψη ενός πολλαπλού συμπληρώματος βιταμινών Β παρά μόνο θειαμίνης (ABBAS et al, 1997). Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1,4 mg.

ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ ή ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β2

Η ριβοφλαβίνη είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος βιταμινών Β. Η ριβοφλαβίνη λειτουργεί ως συστατικό δύο φλαβινο-συνενζύμων: του φλαβινο μονονουκλεοτιδίου (FMN) και του φλαβινο-αδένινο-δινουκλεοτιδίου (FAD). Συμμετέχει στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις σε μεγάλο αριθμό μεταβολικών οδών και στην παραγωγή ενέργειας. Για παράδειγμα, συμμετέχει στην οξείδωση της γλυκόζης, συγκεκριμένων αμινοξέων και λιπαρών οξέων, στη μετατροπή της πυριδοξίνης στο ενεργό της συνένζυμο, στη μετατροπή της τρυπτοφάνης σε νιασίνη, καθώς και σε αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα κατά τα διάφορα στάδια του κύκλου του Krebs. Η ριβοφλαβίνη παίζει και το ρόλο αντιοξειδωτικού. Στην εγκυμοσύνη και

στο θηλασμό δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα από τη λήψη βιταμίνης B2. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1,6 mg.

ΠΑΝΤΟΘΕΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το παντοθενικό οξύ είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β. Δεν αναφέρονται εμβρυικές επιπλοκές σχετιζόμενες με το παντοθενικό οξύ.

BITAMINH B6

Η βιταμίνη B6 είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη η οποία αποτελεί μέλος του συμπλέγματος Β. Ο όρος βιταμίνη B6 είναι γενικός και χρησιμοποιείται για να περιγράψει συστατικά που παρουσιάζουν τη βιολογική δραστηριότητα της πυριδοξίνης. Στα τρόφιμα εμφανίζεται ως πυριδοξίνη, πυριδοξάλη και πυριδοξαμίνη. Η **B6** είναι απαραίτητη σε πολλά ενζυμικά συστήματα, στο μεταβολισμό αμινοξέων και λιπαρών και συνήθως είναι ελλιπής στις εγκύους. Η πυριδοξίνη έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ναυτίας στην εγκυμοσύνη. Κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα σε φυσιολογικές προσλήψεις. Ωστόσο, υψηλές δόσεις πυριδοξίνης στα νεογνά μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη εξάρτησης σ' αυτήν. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1,9 mg.

BITAMINH C

Η βιταμίνη C έχει πολλαπλούς ρόλους στον οργανισμό και είναι απαραίτητη στο κολλαγόνο και στην αντιμετώπιση των ραγάδων της γέννας. Επίσης είναι αναγκαία για τη χορήγηση οξυγόνου στα κύτταρα και την ομαλή θρέψη του εμβρύου. Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη B6 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια της βιταμίνης C.

BITAMINH B12

Η βιταμίνη B12 είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος βιταμινών Β. Είναι απαραίτητη για την παραγωγή των ερυθρών και των λευκών κυττάρων του αίματος, καθώς και για τη φυσιολογική ανάπτυξη και συντήρηση του νευρικού ιστού. Η βιταμίνη B12 είναι ο γενόσημος όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει εκείνες τις ενώσεις, οι οποίες παρουσιάζουν τη βιολογική δράση της κυανοκοβαλαμίνης. Η βιταμίνη B12 εμπλέκεται στην ανακύκλωση των συνενζύμων του φυλλικού οξέος και στην αποσύνθεση της βαλίνης. Τα συμπληρώματα μπορεί κάποιες φορές να απαιτούνται στην εγκυμοσύνη (ιδιαίτερα σε γυναίκες χορτοφάγους). Δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα με τη χορήγηση φυσιολογικών δόσεων. Ωστόσο, μεγάλη έλλειψη της B12 μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλοβλαστική αναιμία και ανώμαλη έκβαση εγκυμοσύνης. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1,4 mg.

ΝΙΑΣΙΝΗ

Η νιασίνη είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος των βιταμινών Β. Νιασίνη είναι ο γενικός όρος, ο οποίος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τα συστατικά που παρουσιάζουν τις βιολογικές ιδιότητες του νικοτιναμιδίου. Κατά την εγκυμοσύνη ή το θηλασμό δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα σε φυσιολογικές προσλήψεις. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 20 mg.

Φυλλικό οξύ

(folic acid, folacin, vitamin B9, vitamin Bc, vitamin M)

Το φυλλικό οξύ (φολικό οξύ ή φολασίνη) είναι ένωση αποτελούμενη από τρία διακριτά τμήματα: ένα υδροξυ-αμινο-παράγωγο της περιδίνης, π-αμινοβενζοϊκό οξύ και L-γλουταμικό. Το φυλλικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή του DNA, στη σύνθεση του RNA και στη μίτωση (mitosis, κυτταρική διαίρεση μετά από διπλασιασμό του γενετικού υλικού), καθώς και στη διεργασία της μεθυλίωσης του DNA και τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Το φυλλικό οξύ αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματική κυτταροπλαστική και αιμοποιητική ουσία και αποτελεί εξαιρετικό προληπτικό των ανωμαλιών του κεντρικού νευρικού συστήματος, του νωτιαίου μυελού και της σπονδυλικής στήλης στα νεογνήνητα.

Με συστηματικές επιστημονικές έρευνες έχει επιβεβαιωθεί ότι η πρόσληψη κατά τη διατροφή ανεπαρκών ποσοτήτων φυλλικού οξέος και άλλων βασικών βιταμινών είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική κατά την εγκυμοσύνη, τη γαλουχία, αλλά και σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις όπως: αλκοολισμός, ασθένειες του ήπατος, ορισμένες αναιμίες κ.λπ.

Τα συμπτώματα ανεπάρκειας φυλλικού οξέος στις εγκύους δεν γίνονται εύκολα αντιληπτά, ιδιαίτερα κατά την κρίσιμη περίοδο των πρώτων μηνών εγκυμοσύνης. Η ανεπάρκεια αυτή μπορεί προκαλέσει στο έμβρυο σοβαρές ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, neural tube defects), του νωτιαίου μυελού (ανεγκεφαλία) και της σπονδυλικής στήλης (δισχιδής ράχη, spina bifida).

Για τους παραπάνω λόγους έχει κριθεί ιδιαίτερα απαραίτητο να υπάρχει επάρκεια σε φυλλικό οξύ στη διατροφή των γυναικών ακόμη και πριν από την εγκυμοσύνη και φυσικά κατά τη διάρκειά της. Η ευεργετική δράση της συμπληρωματικής λήψης φυλλικού οξέος επί των συγγενών ανωμαλιών έχει τεκμηριωθεί με έρευνες σε περιοχές, όπως η Κίνα, όπου το ποσοστό των παιδιών που γεννιούνται με ανωμαλίες είναι υψηλό.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)

Το ασβέστιο είναι ένα απαραίτητο για τον ανθρώπινο οργανισμό μεταλλικό στοιχείο. Το έμβρυο έχει μεγάλες απαιτήσεις σε ασβέστιο και βιταμίνη D. Το ασβέστιο θα το βρεις σε αφθονία στα γαλακτοκομικά γενικώς, ενώ η βιταμίνη D υπάρχει στα λιπαρά γαλακτοκομικά και στη μαργαρίνη. Ωστόσο, η μεγαλύτερη ποσότητα βιταμίνης D παράγεται στο δέρμα της εγκύου μετά από έκθεση στον ήλιο. Έτσι η μη πρόσληψη επαρκούς ασβεστίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγεί μακροχρόνια σε οστεοπόρωση. Τα τελευταία χρόνια οι περισσότεροι γυναικολόγοι συνταγογραφούν συμπληρώματα ασβεστίου (calcioral, megacalcium, natecal κλπ). Αυτά λαμβάνονται συνήθως ένα την ημέρα μετά το φαγητό. Τα συνιστώμενα επίπεδα ημερήσιας πρόσληψης στην εγκυμοσύνη είναι 1000-1200 mg.

ΣΙΔΗΡΟΣ (Fe)

Ο σίδηρος αποτελεί απαραίτητο μεταλλικό ιχνοστοιχείο. Ο σίδηρος της διατροφής μπορεί να είναι είτε συνδεδεμένος με την αίμη είτε ελεύθερος. Θηλασμός Οι ημερήσιες ανάγκες για τον σίδηρο κατά την εγκυμοσύνη δεν είναι μεγαλύτερες από αυτές των υπόλοιπων ενήλικων γυναικών. Οι ανάγκες κατά την κύηση αντισταθμίζονται μερικώς από την έλλειψη εμμηνορροίας και από την εν μέρει δραστική αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου. Η λήψη σιδηρούχων

συμπληρωμάτων κατά την κύηση δεν είναι απαραίτητη, αλλά τα επίπεδα σιδήρου πρέπει να ελέγχονται.

ΙΩΔΙΟ (I)

Το ιώδιο είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο. Το ιώδιο είναι κυρίως διαθέσιμο σε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα και σε συμπληρώματα μετάλλων. Τα διαιτητικά συμπληρώματα συνήθως παρέχουν το 50 – 100% του RDA. Δόσεις υψηλότερες από το RDA δεν θα πρέπει να λαμβάνονται καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική λειτουργία του θυρεοειδούς του νεογνού (Remer et al, 1999).

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

GINKGO BILOBA

Το Ginkgo biloba είναι εκχύλισμα που προέρχεται από ξερά φύλλα του φυτού Ginkgo biloba. Στην Γερμανία είναι ένα από τα πιο συχνά χορηγούμενα προϊόντα για νοητικές διαταραχές. Το φύλλο περιέχει αμινοξέα, φλαβονοειδή και τερπενοειδή. Αντενδεικνύεται πλήρως κατά την εγκυμοσύνη, την περίοδο του θηλασμού και στα παιδιά.

GINSENG

Το ginseng είναι η αποξηραμένη ρίζα του φυτού Panax ginseng. Έχει αναφερθεί αναλγητική δράση, αντιπυρετική δράση, αντιφλεγμονώδης δράση, διεγερτική και κατασταλτική δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), υποτασική και υπερτασική δράση, ισταμινική και αντιϊσταμινική δράση, υπογλυκαιμική δράση και ερυθροποιητική δράση. Δεν θεωρείται ότι θεραπεύει συγκεκριμένες παθήσεις, αλλά ότι συνεισφέρει στην γενική ζωτικότητα. Η χρήση του ginseng πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση και τον θηλασμό.

ΒΑΣΙΛΙΚΟΣ ΠΟΛΤΟΣ

Ο βασιλικός πολτός είναι ένα ασπρο-κίτρινο υγρό που εκκρίνεται από τους υποφαρυγγικούς αδένες των «εργατριών» μελισσών από την 6η έως τη 12η ημέρα της ενήλικης ζωής τους. Φέρεται να έχει αντικαρκινικές ιδιότητες, αγγειοδιασταλτική και αντιμικροβιακή δράση ενώ βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης. Θηλασμός Δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα στην εγκυμοσύνη, αλλά δεν υπάρχουν σαφείς μελέτες που να εγγυώνται την ασφαλή χρήση του βασιλικού πολτού κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Πιθανώς είναι προτιμότερο ο βασιλικός πολτός να αποφεύγεται σε αυτές τις περιπτώσεις (Loughran et al, 2004).

ΕΛΑΙΟ ΗΡΑΝΘΕΜΟΥ ή ΠΡΙΜΟΥΛΑΣ (EVENING PRIMROSE OIL)

Το έλαιο αυτό προέρχεται από τους σπόρους της Oenothera biennis καθώς και από άλλα είδη φυτών. Περιέχει γ-λινολενικό οξύ (GLA) και λινολεϊκό οξύ. Το έλαιο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως ως διατροφικό συμπλήρωμα για διάφορες διαταραχές όπως το προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο, η υπέρταση, το άσθμα και η στηθάγχη. Επίσης θεωρείται ότι μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και ότι δρα σαν παράγοντας αδυνατίσματος. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή στην κύηση λόγω πιθανών ορμονικών επιδράσεων.

ΙΣΟΦΛΑΒΟΝΕΣ

Οι ισοφλαβόνες ανήκουν χημικά στην κατηγορία των φλαβονοειδών, και βρίσκονται κυρίως στη σόγια και τα προϊόντα της. Κανένα πρόβλημα δεν έχει παρατηρηθεί κατά την πρόσληψή τους στην εγκυμοσύνη, αλλά δεν έχουν γίνει επαρκείς έρευνες που να εγγυώνται την ασφάλεια των ισοφλαβονών εξαιτίας των ορμονικών τους δράσεων. Είναι καλύτερο να αποφεύγονται.

ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Δεν έχουν αναφερθεί προβλήματα στη λήψη αμινοξέων εκτός από αυτή που προσλαμβάνεται με την τροφή, αλλά έχουν διεξαχθεί λίγες έρευνες για να πιστοποιηθεί η ασφάλεια χορήγησης τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.

ΣΚΟΡΔΟ

Το σκόρδο είναι ο φρέσκος βολβός του *Allium sativum* L. που ανήκει στην οικογένεια των Amaryllidaceae/Liliaceae. Πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες έχουν αποδειχτεί για το σκόρδο και τα συστατικά του σε *in vitro* και *in vivo* έρευνες, ήτοι αντιθρομβωτικές, αντιυπερτασικές, ινωδογονολυτικές, αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντι-οιδηματικές, ανοσοενισχυτικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Το σκόρδο θεωρείται ότι δρα ως αμβλωτικό, ότι επηρεάζει τον εμμηνορροϊκό κύκλο και ότι εμφανίζει διεγερτική δράση στην μήτρα. Η *in vitro* δράση στην μήτρα έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση σκόρδου από τις θηλάζουσες γυναίκες αλλάζει τη μυρωδιά του μητρικού γάλακτος και τη συμπεριφορά των νεογνών κατά τον θηλασμό. Γενικά, δεν υπάρχουν πειραματικές ή κλινικές αναφορές σχετικά με ανεπιθύμητες δράσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού. Λαμβάνοντας υπόψη αυτό, δόσεις σκόρδου που υπερβαίνουν τα ποσά που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού (Mansell et al, 1991).

Τεχνητές γλυκαντικές ύλες

Η **ασπαρτάμη** είναι μία συνθετική, μη θρεπτική, γλυκαντική ουσία (sweetener), που κυκλοφορεί με διάφορα εμπορικά ονόματα (NutraSweet, Canderel, Equal, Sanecta, Tri-Sweet) και χρησιμοποιείται ευρύτατα ως υποκατάστατο της ζάχαρης σε αναψυκτικά, τρόφιμα και γλυκά. Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται η χρήση ζάχαρης και επομένως οι προσλαμβανόμενες θερμίδες. Ως πεπτίδιο, η ασπαρτάμη παρέχει περίπου 4 kcal/g, αλλά η θερμιδική της συνεισφορά μπορεί να θεωρηθεί μηδαμινή δεδομένης της μικρής απαιτούμενης ποσότητάς της για την επίτευξη του ίδιου γλυκαντικού αποτελέσματος με τη ζάχαρη.

Σύμφωνα με τον FDA (Food and Drug Administration), η ασπαρτάμη θεωρείται ασφαλής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόλα αυτά, συνίσταται περιορισμένη χρήση ή χρήση με βάση τα επιτρεπτά όρια. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις που η χρήση της πρέπει να αποφεύγεται, όπως, π.χ. από έγκυες που πάσχουν από τη μεταβολική ασθένεια φαινυλοκετονουρία.

Η **σακχαρίνη** (E954) είναι 300 φορές πιο γλυκιά από τη ζάχαρη και αποδίδει μηδαμινές θερμίδες. Η αποδεκτή ημερήσια κατανάλωση (ADI) σακχαρίνης είναι 5mg ανά κιλό βάρους. Η σακχαρίνη διαπερνά τον πλακούντα και εντοπίζεται στους ιστούς του εμβρύου και για τον λόγο αυτό, η χρήση της θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Η **ακελσουφάμη-K** (E950) είναι περίπου 200 φορές πιο γλυκιά από τη ζάχαρη και πρόσφατα μετά από έρευνες, η Επιστημονική Επιτροπή για τα Τρόφιμα της ΕΕ (SCF) ενέκρινε τη χρήση της για όλες τις πληθυσμιακές ομάδες συμπεριλαμβανομένων

εγκύους και διαβητικούς. Η αποδεκτή ημερήσια κατανάλωση (ADI) ακελσουφάμης-Κ είναι 15mg ανά κιλό βάρους.

Βότανα

Πίνακας βοτάνων προς αποφυγή

- Μπλέ/μαύρα μούρα
- Φυτό φλισκούνη
- Σπόροι ψιλόφυτου
- Φυτά γένους αρτεμισία
- Φυτό σύμφυτο
- Κυπαρρίσι
- Απήγανο
- Τανάκητο
- Φασκόμηλο
- Ξερά φύλλα κάσσιας
- Φτέρη
- Φτελιά
- Hydrastis Canadensis
- Chrysanthemum parthenium
- Tussilago farfara
- Φλοιός Cottonroot
- Φλοιός θάμνου Rhamnus purshiana
- Δέντρο Bumelia lycioides
- Goldenseal
- Dong quai
- Pay d'arco
- Blue cohosh : χρησιμοποιείται για να μειώσει εμμηνόρροιας κράμπες, για τη φλεγμονή της μήτρας και την τόνωση της μήτρας .Καλύτερα να αποφεύγεται ιδιαίτερα το 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, λόγω στοιχείων που αποδεικνύουν πιθανότητας τερατογένεσης σε πειραματόζωα.
- Agnus castus : χρησιμοποιείται σε εμμηνορρυσιακά προβλήματα που οφείλονται σε ανεπάρκεια ωχρού σωματίου, προεμμηνορρυσιακές ενοχλήσεις και μαστοδυνία. Λόγω όμως της έλλειψης δεδομένων πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη
- Aloe vera :Λαμβάνοντας υπόψη τις ερεθιστικές και καθαρκτικές ιδιότητες που έχουν αποδειχτεί για την αλόη, η χρήση της αντεδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ανθρακινόνες μπορούν να εκκριθούν στο μητρικό γάλα και επομένως η χρήση της αλόης θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τον θηλασμό. Η αλόη φημίζεται επίσης ως εκτρωτικό και ότι επηρεάζει τον εμμηνορρυσιακό κύκλο (Rauwald et al, 1993).
- Angelica (Αγγελική) :Η ρίζα της Αγγελικής είναι γνωστό ότι προκαλεί αποβολή του εμβρύου, καθώς και ότι επηρεάζει τον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Για τον λόγο αυτόν, καθώς και λόγω της φωτοευαισθησίας που προκαλεί, οι εγκυμονούσες και οι θηλάζουσες μητέρες θα πρέπει να αποφεύγουν την υπερβολική χρήση του φυτού.

- Ρωμαϊκό χαμομήλι: Το ρωμαϊκό χαμομήλι θεωρείται ότι προκαλεί αποβολή του εμβρύου και ότι επηρεάζει τον έμμηνορρυσιακό κύκλο. Για τον λόγο αυτόν, καθώς και για τις αλλεργικές παρενέργειές του, η υπερβολική κατανάλωση του ρωμαϊκού χαμομηλιού θα πρέπει να αποφεύγεται από τις εγκύους και τις θηλάζουσες μητέρες (Melegari et al, 1988).
- Χαμομήλι(κοινό) : θηλασμός Το χαμομήλι αναφέρεται ότι επηρεάζει τον έμμηνορρυσιακό κύκλο και ότι τα εκχυλίσματά του ασκούν σημαντική επίδραση στην μήτρα. Μελέτες για τερατογένεση σε αρουραίους, σε κουνέλια και σκυλιά, έδειξαν ότι η (-)-α-βισαβολόλη προκαλεί τερατογένεση σε από του στόματος χορηγούμενη δόση 1-3ml/kg σωματικού βάρους. Δόση 3ml/kg σωματικού βάρους βρέθηκε ότι αυξάνει τον αριθμό των reabsorbed εμβρύων και μειώνει το σωματικό βάρος των νεογνών. Όταν η (-)-α-βισαβολόλη χορηγήθηκε από το στόμα σε δόσεις 250 και 500mg/kg σωματικού βάρους σε εγκύους αρουραίους, το έμβρυο δεν έδειξε να επηρεάζεται καθόλου. Ωστόσο, η υπερβολική κατανάλωση χαμομηλιού πρέπει να αποφεύγεται από τις εγκύους και τις θηλάζουσες μητέρες.
- Echinacea : Η ασφάλεια της Εχινάτσια δεν έχει τεκμηριωθεί. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη στοιχείων για τοξικότητα, υπερβάλλουσα χρήση του βοτάνου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αποφεύγεται (Schulte et al, 1967).
- Ginger (πιπερόριζα): Η πιπερόριζα αναφέρεται ότι δρα ως αμβλωτικό και ότι εμφανίζει διεγερτική δράση στην μήτρα. Δόσεις πιπερόριζας που υπερβαίνουν πολύ τα ποσά που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα, δεν πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή του θηλασμού (Lawrence et al, 1984).
- Valerian(βαλεριάνα) : Η ασφάλεια της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού δεν μελετηθεί ούτε έχει τεκμηριωθεί. Έχει όμως φανεί ότι ορισμένα είδη (V. walichii) επηρεάζουν τον έμμηνορρυσιακό κύκλο και έχουν εκτρωτικές ιδιότητες. Συνεπώς η χρήση της Valeriana κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού πρέπει να αποφεύγεται.

Καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη)

Η καφεΐνη αποτελεί συστατικό του καφέ (μικρές διαφορές στην περιεκτικότητα καφεΐνης στα διάφορα είδη καφέ) αλλά και διάφορων άλλων ποτών, όπως το τσάι, το κακάο και τα αναψυκτικά. Πιο συγκεκριμένα, ένα φλιτζάνι καφέ περιέχει 85mg καφεΐνης, ένα φλιτζάνι τσάι περιέχει περίπου 70mg καφεΐνης, ένα κομμάτι σοκολάτας 50 γραμμαρίων περιέχει έως 25mg ενώ ένα ποτήρι αναψυκτικού τύπου cola περιέχει 30mg καφεΐνης.

Επίσης, οι διαιτητικές συστάσεις αναφοράς αναφέρουν ότι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και επιθυμούν να μείνουν έγκυες μπορούν να προσλαμβάνουν έως και 300mg καφεΐνης καθημερινά, ενώ οι συστάσεις για τους ενήλικες είναι 400-500mg ημερησίως.

Όσον αφορά στη συγκεκριμένη μελέτη, που δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2008 στο περιοδικό American Journal of Obstetrics and Gynecology (Weng X. Odouli et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study Am J Obstet Gynecol 2008), αναφέρεται ότι αυξημένος κίνδυνος για διακοπή τη κύησης (κατά 25%) υπάρχει όταν η πρόσληψη καφεΐνης ξεπερνά τα 200mg ημερησίως. Ωστόσο, η μέθοδος εκτίμησης της πρόσληψης καφεΐνης βασίστηκε στις δηλώσεις των γυναικών και όχι στην καταγραφή τους, μέθοδος η οποία συνήθως είναι ανακριβής. Επίσης, αμφισβητείται και η επιλογή του δείγματος των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, καθώς συγκέντρωναν και άλλους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με διακοπή της κύησης. Επιπλέον, ο κίνδυνος αποβολής σε γυναίκες που κατανάλωναν μηδενικές ποσότητες και ποσότητες έως 200mg ημερησίως, ήταν αρκετά παρόμοιος (12% και 15% αντίστοιχα), γεγονός που υποδεικνύει ότι ο ρόλος της καφεΐνης δεν είναι ο κύριος λόγος για τη διακοπή της κύησης. Συνεπώς, με την έρευνα αυτή δεν υποδεικνύεται σχέση επίδρασης-αποτελέσματος (πρόσληψη καφεΐνης και διακοπή της κύησης).

Επιπλέον, τον ίδιο μήνα δημοσιεύτηκε άλλη μία μελέτη στο επιστημονικό περιοδικό Epidemiology (Savitz DA et al, Caffeine and Miscarriage Risk, Epidemiology 2008;19: 55-62), η οποία έδειξε ότι η πρόσληψη καφεΐνης δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διακοπής της κύησης. Στη μελέτη συμμετείχαν 2407 γυναίκες (διπλάσιο δείγμα από την προαναφερθείσα μελέτη), οι οποίες κατέγραφαν την καθημερινή πρόσληψη καφεΐνης πριν την εγκυμοσύνη, τα επίπεδα κατανάλωσης στις τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρήση, και τα επίπεδα πρόσληψης τη στιγμή διεξαγωγής της μελέτης. Η πρωτοτυπία αυτής της μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι είναι η μοναδική μελέτη στην οποία καταγράφηκαν τα επίπεδα πρόσληψης καφεΐνης πριν την εγκυμοσύνη. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονίσουμε ότι η σημαντικότητα αυτής της μεθοδολογικής λεπτομέρειας, αφορά στο γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους τα περιστατικά αποβολής σημειώνονται τις πρώτες εβδομάδες και στο ότι όταν διαπιστωθεί η εγκυμοσύνη, οι γυναίκες τείνουν να μειώνουν την πρόσληψη καφεΐνης. Έτσι, με τον τρόπο αυτό, μπορούσε να γίνει σύγκριση στα διάφορα χρονικά σημεία αλλά και σύγκριση σύμφωνα με τα επίπεδα της πρόσληψης σε εκείνες τις γυναίκες που απέβαλαν στο διάστημα αυτό. Βρέθηκε λοιπόν, ότι οι περισσότερες γυναίκες που κατανάλωναν καφέ ή καφεϊνούχα ροφήματα προσελάμβαναν περίπου 350mg καφεΐνης την ημέρα πριν την εγκυμοσύνη ενώ τη στιγμή διεξαγωγής της μελέτης (8η -12η εβδομάδα κύησης) τα επίπεδα είχαν μειωθεί και ανέρχονταν στα 200mg ημερησίως. Από τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντικός κίνδυνος αποβολής σε καμία από τις χρονικές περιόδους που μελετήθηκαν, ούτε στατιστικά σημαντικός κίνδυνος σε αυτά τα επίπεδα πρόσληψης. Συνεπώς δεν στοιχειοθετείται κίνδυνος από μία μέτρια πρόσληψη καφεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι επιστήμονες αναφέρουν ότι ενδεχομένως να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σε περιπτώσεις υψηλότερης πρόσληψης.

Για πρακτικούς λόγους αναφέρουμε επίσης ότι τα 200mg καφεΐνης αντιστοιχούν σε περίπου 2 ½ φλιτζάνια καφέ ημερησίως ή σε 3 φλιτζάνια τσαγιού ή σε 5 κουτάκια αναψυκτικού τύπου cola ημερησίως.

Όλοι οι διεθνείς οργανισμοί και οι φορείς που ασχολούνται με την ασφάλεια των τροφίμων –συμπεριλαμβανομένου και του FDA (Food and Drug Administration), θεωρούν την καφεΐνη ως μία απόλυτα ασφαλή ουσία, η οποία μπορεί να αποτελεί

μέρος της καθημερινότητας όλων, αλλά και μιας γυναίκας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ακόμη, πρέπει να τονίσουμε ότι η καφεΐνη καταναλώνεται εδώ και εκατοντάδες χρόνια και αποτελεί μία από τις πλέον διεξοδικά μελετημένες ουσίες που έχουν παρουσία στη διατροφή μας. Τέλος, τα προϊόντα που περιέχουν καφεΐνη, όπως και όλα τα υπόλοιπα τρόφιμα και ποτά, θα πρέπει να καταναλώνονται πάντα με μέτρο και σύνεση.

Βαφές μαλλιών

Οι μόνιμες βαφές μαλλιών περιέχουν συνήθως 6% υπεροξείδιο του υδρογόνου και μία χρωστική, όπως π-φαινυλενοδιαμίνη, ρεσορκινόλη, αμινοφαινόλες σε υδατικό διάλυμα, καθώς και αμμωνία, γλυκερίνη, ισοπροπανόλη, προπυλενογλυκόλη. Οι ημιμόνιμες βαφές, για την κάλυψη των γκρίζων τριχών περιέχουν ισοπροπανόλη, προπυλενογλυκόλη λιπαρά οξέα, αλκανολαμίνες και χρωστικές. Ορισμένες βαφές περιέχουν και μόλυβδο. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) συνιστά την αποφυγή της βαφής των μαλλιών κατά τη διάρκεια της κύησης, διότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες αποδείξεις για την ασφάλειά τους. Η υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) δεν απαγορεύει τη χρήση βαφών, ωστόσο συνιστά να λαμβάνονται οι ακόλουθες προφυλάξεις κατά τη χρήση τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:

- Μη αφήνετε την βαφή μαλλιών στο κεφάλι σας περισσότερη ώρα από όση είναι αναγκαία
- Ξεπλύνετε το δέρμα της κεφαλής πάρα πολύ καλά, μετά τη χρήση βαφής.
- Φοράτε γάντια στα χέρια κατά επάλειψη της βαφής.
- Ακολουθείτε πιστά τις οδηγίες χρήσεως, που αναγράφονται στο κουτί.
- Ποτέ μην αναμιγνύετε διαφορετικά προϊόντα, γιατί αυξάνετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Κάνετε τεστ για πιθανή αλλεργία στο συγκεκριμένο είδος πριν το χρησιμοποιήσετε.

Προϊόντα αυτομαυρίσματος

Τα προϊόντα αυτομαυρίσματος (λοσιόν, γαλακτώματα κτλ) σκουραίνουν το δέρμα αντιδρώντας με αμινοξέα στην επιφάνεια του δέρματος. Η μόνη πρόσθετη επιτρεπόμενη ουσία για το σκοπό αυτό είναι η διυδροξυακετόνη (DHA). Γενικά, η έρευνα για τις άμεσες επιπτώσεις των προϊόντων αυτών στις γυναίκες που κυοφορούν είναι πολύ περιορισμένη. Είναι γνωστό όμως ότι πολλές κρέμες και λοσιόν απορροφώνται μέσω του δέρματος και μπορούν ακόμα να διαπεράσουν τον πλακούντα. Δεν είναι σαφές τι ποσοστό της διυδροξυακετόνης (DHA) των προϊόντων αυτών τελικά μπορεί να φτάσει στο έμβρυο. Για το λόγο αυτό, οι περισσότεροι γιατροί συνιστούν την αποφυγή χρήσης των προϊόντων αυτομαυρίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έντομα-Εντομοαπωθητικά

Πρέπει να προφυλάσσεται η έγκυος από τα δήγματα των εντόμων και ιδιαίτερα των κουνουπιών, αφού, ως γνωστόν, η ελονοσία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για τις εγκύους και τα έμβρυα. Να φορούν μακρυμάνικα ρούχα και να χρησιμοποιούν ειδικές κουνουπιέρες με δίχτυ οι οποίες έχουν υποστεί επεξεργασία με μια ουσία, το εντομοκτόνο περμεθρίνη. Αν και η ασφάλεια από την έκθεση της εγκύου στο DEET είναι άγνωστη, συνίσταται χρήση χαμηλών συγκεντρώσεων της ουσίας αυτής εξαιτίας του κινδύνου της απορρόφησής της διαμέσου του δέρματος. Οποιοσδήποτε κίνδυνος από τη χρήση του DEET πρέπει να συσχετιστεί με τις επικίνδυνες λοιμώξεις που μεταδίδονται με τα έντομα, όπως η ελονοσία και ο δάγκειος πυρετός.

Παρασιτοκτόνα

Από το πλήθος των παρασιτοκτόνων που έχουν ελεγχθεί, για λίγα έχει αποδειχθεί ότι έχουν εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση, σε πειραματόζωα πάντοτε, ενώ επιδημιολογικά στοιχεία που να αφορούν εμφάνιση ανάλογων ιδιοτήτων στον άνθρωπο δε φαίνεται να υπάρχουν. Καθοριστικής σημασίας φαίνεται ότι είναι η απαιτούμενη δόση. Επιπλέον από τις πειραματικές αυτές παρατηρήσεις φαίνεται ότι πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες ή άλλοι περιβαλλοντικοί ρυπαντές, σε χαμηλές δόσεις μπορεί να έχουν συνεργική δράση, με τα παρασιτοκτόνα, στην πρόκληση εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Είναι αυτονόητο, ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, οι γυναίκες δε που εγκυμονούν θα πρέπει να αποφεύγουν έστω και προληπτικά αυτές τις ουσίες.

Πιο συγκεκριμένα, από τα παρασιτοκτόνα το CS₂ έχει ενοχοποιηθεί για αυτόματες αποβολές, το DDT για προωρότητα και το Warfarin για συγγενείς ανωμαλίες.

Νικοτίνη

(S)-3-(1-μεθυλο-2-πυρρολιδινυλο)πυριδίνη

Ένα μεγάλο ποσοστό (30-35%) ανδρών και γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία είναι τακτικοί καπνιστές. Η τέταρτη έκθεση του υπουργείου Υγείας της Αγγλίας για την φροντίδα πριν την σύλληψη (DOH 1992) αναφέρει ότι το κάπνισμα στις γυναίκες έχει μειωθεί από 40% το 1978 σε 30% το 1992 αλλά η μείωση αυτή δεν αφορά την εφηβική ηλικία, στην ίδια μελέτη φαίνεται ότι το κάπνισμα συνήθως συνυπάρχει με την αυξημένη λήψη alcohol, καφεΐνης και με κακή διατροφή. Στην Ελλάδα οι γυναίκες που καπνίζουν στην εφηβική ηλικία συνεχώς αυξάνονται, εκτεταμένη μελέτη που έγινε από το εργαστήριο της Φαρμακολογίας της ιατρικής σχολής των Ιωαννίνων βρέθηκε ότι το 35-45% των εφήβων (μαθητών του λυκείου) είναι καπνιστές. Ο καπνός των τσιγάρων περιέχει 68 000 τοξικές ουσίες σ' αυτές περιλαμβάνονται η νικοτίνη, Νιτροζαμίνες, το μονοξείδιο του άνθρακα, το υδροκυάνιο, το κάδμιο, τοξικά βαρέα μέταλλα όπως μόλυβδος, σελήνιο, ραδιενεργό πολώνιο και αρσενικό, επίσης είναι δυνατόν να περιέχονται και διάφορα χημικά κατάλοιπα όπως φυτοφάρμακα, όλα μεταφέρονται αυτούσια στην κυκλοφορία της μητέρας και δια του πλακούντα στο έμβρυο. Το έμβρυο το οποίο παίρνει καπνό παρουσιάζει περισσότερες πιθανότητες ν'αναπτύξει εξάρτηση στην νικοτίνη στην μετέπειτα ζωή του. Οι έγκυες καπνίστριες έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν εξωμήτριο εγκυμοσύνη, ενδομήτριο και νεογνικό θάνατο, προδρομικό πλακούντα, πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα, πρόωρη ρήξη των υμένων. Ενώ οι πιθανότητες να αποβάλουν στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης είναι κατά 46% περισσότερες από τις μη καπνίστριες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτών των επιπλοκών εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει η γυναίκα πριν και κατά την

κύηση. Ο κίνδυνος περιγεννητικού θανάτου είναι αυξημένος κατά 20% σε γυναίκες που καπνίζουν λιγότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα και κατά 35% σε γυναίκες που καπνίζουν περισσότερα από 20 τσιγάρα την ημέρα. Πολλοί θεωρούν ότι το ανώτερο όριο είναι 10-13 τσιγάρα την ημέρα και 15mg μονοξειδίου του άνθρακα ανά τσιγάρο.

ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΟΥ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Τα έμβρυα των καπνιστριών έχουν δυόμισι φορές αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν συγγενείς ανωμαλίες, όπως λαγώχειλο λυκόστομα και ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στην κύηση κατά την συνήθη εξέταση με υπέρηχους έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των αναπνευστικών κινήσεων του εμβρύου. Το σύνδρομο του αιφνίδιου νεογνικού θανάτου είναι επίσης συχνότερο στα νεογνικά καπνιστριών μητέρων (Chamberlain and Lumley 1986). Η κυριότερη και πιο συχνή επίπτωση στο έμβρυο/νεογνό είναι το χαμηλό βάρος γέννησης, ιδιαίτερα εάν συνδέεται και με πρόωρο τοκετό. Τα νεογνά των μητέρων που καπνίζουν έχουν δύο φορές περισσότερες πιθανότητες να γεννηθούν με βάρος μικρότερο των 2500gr. από αυτά των μητέρων που δεν καπνίζουν (McMahon et al 1986). Η μείωση αυτή του βάρους αποκαθίσταται μέσα στους έξι μήνες μετά την γέννηση, εκτός εάν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες όπως χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της μητέρας και ανεπαρκή διατροφή κατά την κύηση οπότε οι επιπτώσεις στην ανάπτυξη του παιδιού είναι μόνιμες (Conter et al 1995). Η ανεπαρκής ανάπτυξη του εμβρύου είναι εμφανής από την 18η εβδομάδα της κύησης, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζει η έγκυος και της μείωσης του βάρους γέννησης. Όσα περισσότερα τσιγάρα καπνίζει η έγκυος ή τσιγάρα μεγάλης περιεκτικότητας σε μονοξείδιο του άνθρακα και νικοτίνη, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος γέννησης νεογνού με μικρό βάρος (Peacock et al 1991), ο κίνδυνος μειώνεται εάν η έγκυος έχει πολύ καλή διατροφή (Brewer 1983, Fox 1991), ή σταματάει το κάπνισμα πριν την 20η εβδομάδα κύησης. Τα νεογνικά με μικρό βάρος έχουν περισσότερη δυσκολία να σταθεροποιήσουν την θερμοκρασία τους και το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών. Δυσκολεύονται ν' ανταποκριθούν στους ήχους ακόμα και στους μελωδικούς για αυτό είναι δύσκολο να τα ησυχάσει κανείς όταν κλαίνει.

ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΟΥ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

ΚΑΔΜΙΟ: Το κάδμιο είναι ένα ισχυρό δηλητηριώδες μέταλλο, η κυριότερη πηγή είναι το τσιγάρο, είναι εξαιρετικά επικίνδυνος παράγον διότι συσσωρεύεται στα νεφρά και το ήπαρ, εκτός εάν με την κατάλληλη διατροφή μειωθεί η απορρόφηση του. Πειράματα στα ζώα έχουν δείξει, ότι το κάδμιο έχει τοξικές ενέργειες στα έμβρυα, όπως νέκρωση των ωοθηκών και των όρχεων καθώς και ανωμαλίες του ουροποιητικού. Τα έγκυα ζώα ανέπτυξαν προεκλαμψία. **ΚΥΑΝΙΟΥΧΟ ΑΛΛΑΣ:** Το κυανιούχο άλας μειώνει την ικανότητα του εμβρύου να χρησιμοποιεί την βιταμίνη B12 η οποία είναι απαραίτητη για σχηματισμό των πρωτεϊνών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ: Το μονοξείδιο του άνθρακα ενώνεται με τα ερυθρά αιμοσφαίρια και εμποδίζει την πρόσληψη οξυγόνου, κατά 20%, αυτό αναγκάζει το έμβρυο να αυξήσει υπερβολικά την αιμοσφαιρίνη του, να αυξήσει τον

καρδιακό του ρυθμό και την πίεση του αίματός του. Πειράματα σε ζώα, στα οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις μονοξειδίου του άνθρακα, έδειξαν συγγενείς ανωμαλίες και εγκεφαλικές κακώσεις στα νεογνά τους. Το μονοξείδιο του άνθρακα μαζί με την νικοτίνη περνούν τον φραγμό του πλακούντα, προκαλούν στένωση των αγγείων του πλακούντα και μείωση της μεταφοράς του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο. Η μειωμένη οξυγόνωση του εμβρύου επιβαρύνεται κατά τον τοκετό όπου κατά τις συστολές μειώνεται ακόμα περισσότερο η αιμάτωση της μήτρας. Σε μελέτη των Fried και Makin (1987) στην οποία έγινε σύγκριση των επιπτώσεων στο έμβρυο, του καπνίσματος, της λήψης alcohol και μαριχουάνα, βρέθηκε ότι η νικοτίνη είχε σοβαρότερες επιπτώσεις από το alcohol και τα μαλακά ναρκωτικά. Η πρόσληψη νικοτίνης από την γυναίκα πριν και κατά την διάρκεια της κύησης ήταν υπεύθυνη για το μικρό βάρος γέννησης και την μικρή περίμετρο της κεφαλής του νεογνού.

ΜΟΛΥΒΔΟΣ: Το τσιγάρο μπορεί να αυξήσει και τον μόλυβδο κατά 25%. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η διατροφή είναι σημαντικότερος παράγων που επηρεάζει την απορρόφηση και την απέκκριση του από τον οργανισμό. Ο μόλυβδος επηρεάζει το γεννητικό σύστημα και των δύο φύλων, στους άνδρες προκαλεί ολιγοσπερμία και μειωμένη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Στις γυναίκες ευθύνεται για υψηλά ποσοστά στειρώσεως στην κύηση για αυτόματες εκτρώσεις, συγγενείς ανωμαλίες και υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου.

Ρυπαντικές ουσίες που μεταδίδονται από τη μητέρα στα έμβρυα

Οι τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος που μεταφέρονται από τη μητέρα στο έμβρυο μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες στο αγέννητο παιδί. Τα οργανοχλωριούχα, και ιδιαίτερα η διοξίνη, που βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβη στη νοημοσύνη, το ανοσοποιητικό σύστημα και τα επίπεδα των ορμονών των εμβρύων.

Τα χημικά επίπεδα που προκαλούν μια αναστρέψιμη κατάσταση σ' έναν ενήλικο μπορεί να προκαλέσουν ανεπανόρθωτη βλάβη στο έμβρυο. Οι χημικές αυτές ουσίες μεταφέρονται από τον πλακούντα και το μητρικό γάλα.

Απόβλητα

Η παραγωγή των αποβλήτων συνεχίζει να αυξάνει. Με το να πετάμε τα απόβλητα στις χωματερές απλά μεταθέτουμε το πρόβλημα για το μέλλον ενώ η αποτέφρωσή τους οδηγεί σε περισσότερα τοξικά αποθέματα καθώς οι επικίνδυνες ουσίες διαφεύγουν στον αέρα. Η πλέον γνωστή και επικίνδυνη ουσία είναι η διοξίνη. Πιστεύεται πως τα απόβλητα θα πρέπει να ελαχιστοποιηθούν με βασικό βοηθό την ανακύκλωση παρόλο που αναγνωρίζονται οι πρακτικές δυσκολίες για την επιτυχία του στόχου αυτού.

Χημικές ουσίες στο περιβάλλον

Στο σώμα μας κυκλοφορούν 300-350 τεχνητά χημικά, τα οποία δεν υπήρχαν πριν 50 χρόνια. Τα χημικά αυτά υπάρχουν ως αποτέλεσμα της δραστηριότητας της χημικής

βιομηχανίας. Μερικά, μάλιστα, αποδείχτηκε ότι έχουν την ικανότητα να αλληλοενισχύουν τις επιπτώσεις τους (συνεργιστική δράση).

Τουλάχιστον 20 από αυτά τα χημικά μπορούν να διεγείρουν ή να αναστείλουν τα μόρια - υποδοχείς των οιστρογόνων (Θηλυκές ορμόνες) στα κύτταρα του σώματος. Εικάζεται ότι η ετοιμότητα αυτή των οιστρογόνο-υποδοχέων να «υποδεχτούν» άλλα μόρια τόσο εύκολα είναι ένδειξη ότι το περιβάλλον ήταν προηγούμενα «καθαρό» από τέτοιες ουσίες.

Μια σειρά από επιδράσεις στην υγεία αποδίδονται στα σύγχρονα επίπεδα έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους. Ορισμένοι τύποι κακοήθειας, ευαίσθητοι σε γενετήσιες ορμόνες όπως του μαστού (πιθανότητα προσβολής το 1960=1 στις 20 γυναίκες, το 1990= 1 στις 11), του όρχεως και του προστάτη αυξάνονται σε κρούσματα. Υπάρχουν ανησυχητικές ενδείξεις ότι η ανδρική γονιμότητα μειώνεται, παρόλο που το θέμα αυτό συζητείται ακόμη. Άλλες επιδράσεις περιβαλλοντικών χημικών στο έμβρυο, περιλαμβάνουν την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και αλλαγές στην νευρο-συμπεριφορική ανάπτυξη.

Στην πλέον επιβλαβή ομάδα χημικών είναι εκείνα που εμμένουν και επίσης αθροίζονται στο λίπος, έτσι ώστε να επιβαρύνουν την αλυσίδα της τροφής. Αυτά συγκεντρώνονται κατά τη διάρκεια όλης της ζωής και μεταβιβάζονται από τη μητέρα στο παιδί κατά την εγκυμοσύνη και το θηλασμό. Τα χημικά αυτά περιλαμβάνουν π.χ. έναν αριθμό οργανικών χλωρινικών συμπλεγμάτων, μερικά από τα οποία είναι εντομοκτόνα.

Η χημική βιομηχανία έχει ήδη εδραιώσει μια παγκόσμια διάδοση συγκεκριμένων ομάδων, βιοαθροιζόμενων χημικών. Μια ομάδα από χημικά, οι ανάλογες της διοξίνης ουσίες, είναι γνωστό ότι προκαλούν ορμονική παρεμβολή, ανοσοκαταστολή και νευρολογικές διαταραχές σε βρέφη αναλογικά με τη δόση που εντοπίζεται στο μητρικό γάλα. Οι επιδράσεις αυτές αφορούν όλο τον πληθυσμό.

Είναι ξεκάθαρο ότι πολλά από τα πλέον ανησυχητικά αποτελέσματα στα ανθρώπινα έμβρυα και βρέφη μπορούν να μετρηθούν. Ενώ λοιπόν ο καρκίνος και οι μείζονες εμβρυακές παραμορφώσεις μπορούν να μετρηθούν εύκολα στους ανθρώπους, οι μικρές αλλαγές του ανοσοποιητικού συστήματος και οι ορμονικές παρεμβολές δεν μπορούν να μετρηθούν. Οι επιδράσεις στον πληθυσμό μπορούν να ανιχνευτούν μόνον σε κατάλληλα σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες.

Τα κριτήρια που υιοθετήθηκαν από την Ευρωπαϊκή Ένωση για την προστασία του κοινού, πολλές φορές δεν επαρκούν για την παροχή ολοκληρωμένης προστασίας. Π.χ. τα κριτήρια για τα κατάλληλα νερά προς κολύμβηση (γαλάζιες σημαίες) μπορούν να συσχετιστούν με επιδημικές μολύνσεις. Υπάρχει αρκετός σκεπτικισμός για το αν μπορεί να υπάρξει ποτέ απόλυτη προστασία.

Οι προσπάθειες που έγιναν για να εφαρμοστούν όρια στη χρήση και τον έλεγχο ρυπογόνων ουσιών όπως SOx και NOx, δεν πέτυχαν έως τώρα. Επιπρόσθετα, συνεχίζουν να υπάρχουν προϊόντα τα οποία από τη φύση τους είναι πρόδρομοι επίμονων τοξικών ουσιών. Για παράδειγμα πλαστικό ύστερα από καύση οδηγεί στο σχηματισμό ουσιών ανάλογων με την διοξίνη.

Μια σημαντική έγνοια των ερευνητών είναι ότι ορισμένες ομάδες περιβαλλοντικών ρύπων είναι ικανές να προκαλέσουν μικρές και όμως σημαντικές επιδράσεις σε επίπεδο πληθυσμού, οι οποίες προσδιορίζουν και πτυχές της συμπεριφοράς μας.

Οι υπεύθυνοι νομοθέτες έως τώρα δεν φαίνεται να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη ότι ακόμα και χαμηλές δόσεις έκθεσης - κατά την ανάπτυξη - σε μεταβιβαζόμενες από τη μητέρα ρύπους, μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά δια βίου. Οι επιδράσεις στην κοινωνία από μικρές αλλαγές στη μέση συμπεριφορά σε σχέση π.χ. με βία και εγκληματικότητα, είναι απρόβλεπτες.

Αποφάσεις για τον περιορισμό ή την κατάργηση ομάδων χημικών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ακόμη και σε χαμηλότερου βαθμού συσχέτιση, όταν η απόλυτη επιστημονική απόδειξη είναι αδύνατη. Μια προληπτική προσέγγιση «αποτίμησης της βαρύτητας» θα πρέπει να υιοθετηθεί ιδιαίτερα σε επίμονους, βιοαθροιζόμενους, τοξικούς, περιβαλλοντικούς ρύπους.

Οι υπεύθυνοι ρυθμιστές των αποφάσεων θα πρέπει να αποδώσουν μεγαλύτερη βαρύτητα στις επιδράσεις των χημικών κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη από ό,τι έχει συμβεί ως τώρα.

BAPEA ΜΕΤΑΛΛΑ

Μόλυβδος- Μεθυλωμένος Υδράργυρος

Ήδη από την αρχή του αιώνα υπάρχουν σαφείς αναφορές σύμφωνα με τις οποίες η μολυβδίαση μπορεί να προκαλέσει εμμηνορρυσιακές ανωμαλίες, στειρώση, αυτόματες εκτρώσεις και γεννήσεις νεκρών εμβρύων.

Υπήρξαν μάλιστα έρευνες που έδειξαν υπολειτουργία των όρχεων με αυξημένη δράση του μολύβδου στην αναπαραγωγή και μεταβολή της μορφολογίας τους. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα των ερευνών υποδηλώνουν ότι η έκθεση σε μόλυβδο σχετίζεται με υπολειτουργία των όρχεων της επιδιδυμίδας και του σπερματικού πόρου, μεταβάλλοντας την βιομηχανική τους σύσταση.

Κλασσικό παράδειγμα της δράσης του μολύβδου στην αναπαραγωγή είναι η μελέτη που συνέκρινε τις κήσεις μιας ομάδας γυναικών που ζούσαν στο στην περιοχή ορυχείων μολύβδου στο Μισούρι των ΗΠΑ, με τις κήσεις γυναικών συγκρίσιμων ως προς την ηλικία, τον αριθμό των παιδιών και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση άλλης2 περιοχής που δεν παρήγαγε μόλυβδο. Οι 253 κήσεις στη μολυβδοπαραγωγό περιοχή οδήγησαν σε 70% τελειόμηννα νεογνά και 13% πρόωρα, ενώ στο 17% υπήρχε πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Στις 253 γεννήσεις από τη μη μολυβδοπαραγωγό περιοχή τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 96%,3& και 1%. Επιπλέον η τιμή του μολύβδου στο αίμα των πρόωρων ήταν 3-4 φορές υψηλότερη από εκείνη των τελειόμηννων.

Το 2005 δημοσιεύτηκε μια έρευνα στο Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, που είχε ως θέμα τα αποτελέσματα έκθεσης στο μόλυβδο κατά τη διαδικασία αναπαραγωγής. Διαπιστώθηκε ότι όταν ο μόλυβδος του αίματος φθάσει περίπου στα 10 µg/dl συνδέεται με αυτόματες αποβολές, διαταραχές ανάπτυξης και συμπεριφοράς παιδιού, υπέρταση της κύησης, ενώ σε ακόμα μεγαλύτερα επίπεδα παρατηρείται μείωση της ανάπτυξης του εμβρύου.

Όσον αφορά τον υδράργυρο, ενώ δεν είναι γνωστή η δράση του μοριακού υδραργύρου, υπάρχουν σοβαρά στοιχεία που αποδεικνύουν την τερατογονικότητα του αλκυλιωμένου υδραργύρου στους ανθρώπους.

Κλασσικό είναι το παράδειγμα της δηλητηρίασης των ψαριών και των οστράκων του κόλπο της Μιναμάτα στην Ιαπωνία. Εκεί παρότι υπήρξαν προβλήματα και στους ενήλικες και στα παιδιά, τα μεγαλύτερα προβλήματα παρατηρήθηκαν στα έμβρυα. Παρατηρήθηκε ότι ο αλκυλιωμένος υδράργυρος διέρχεται τον πλακούντα και οι τιμές στο αίμα του εμβρύου ήταν 20 φορές περισσότερες εκείνων του μητρικού αίματος.

Τα κύρια συμπτώματα της δηλητηρίασης με υδράργυρο κατά την κύηση είναι η διανοητική και σωματική καθυστέρηση του εμβρύου, καθώς και προβλήματα κινητικότητας.

Από την άλλη μεριά, ταυτόχρονη έκθεση σε βαρέα μέταλλα μπορεί να έχει διαφορετικό αποτέλεσμα από την έκθεση στο καθένα χωριστά. Μελέτη εξέτασε ταυτόχρονη έκθεση σε κάδμιο, κοβάλτιο και μόλυβδο σε 78 άτομα σε σχέση με την επαγωγή του DNA – SSB (DNA –single strand break) και την ικανότητα επιδιόρθωσης για την 8-οξογουανίνη στα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος . Η ικανότητα επιδιόρθωσης για την 8-οξογουανίνη σχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα του DNA – SSB. Η μελέτη διαπιστώνει ότι σημειώνεται ποικιλία επίδρασης κατά την ταυτόχρονη έκθεση και καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το κοβάλτιο υποεκτιμάται όταν η έκθεση σε αυτό γίνεται σε κάδμιο ή μόλυβδο, ακόμα και όταν η συγκέντρωση του είναι κάτω από τα επιτρεπτά όρια.

Αρσενικό

Το αρσενικό και οι ενώσεις του βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην βιομηχανία των χρωμάτων, των τεχνητών ανθέων, στις απομιμήσεις πολύτιμων λίθων, ως συντηρητικό ξύλων, σε κάποιες ζωοτροφές. Παλιότερα χρησιμοποιείτο και στη θεραπευτική, αλλά σήμερα έχει αντικατασταθεί. Υπάρχουν, επίσης , ποσότητες αρσενικού και στον ατμοσφαιρικό αέρα, λόγω ρύπανσης, στο πόσιμο νερό και στις τροφές, όχι βέβαια σημαντικές.

Στα πειραματόζωα, η χορήγηση υψηλών δόσεων ανόργανων ενώσεων του αρσενικού, κατά την κύηση, προκαλούν ποικίλες συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες εξαρτώνται από το στάδιο της κύησης και την οδό χορήγησης. Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την άποψη ότι το αρσενικό έχει τερατογόνο δράση.

Διθειάνθρακας

Ο διθειάνθρακας είναι οργανικός διαλύτης που χρησιμοποιείται στην παραγωγή rayon, στη βιομηχανία ελαστικών και υάλου και ως φυτοφάρμακο. Υπάρχουν μελέτες, κυρίως από την πρώην Ανατολική Γερμανία και την Τσεχοσλοβακία, που δείχνουν ότι ο διθειάνθρακας μπορεί να προκαλέσει στις γυναίκες μητρίτιδα, αμηνόρροια, στειρώση, βλάβη στις γονάδες και συχνές αυτόματες εκτρώσεις. Ωστόσο, παρόμοια φαινόμενα δεν παρατηρήθηκαν σε έκθεση <40mg/m². Ακόμα, σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκαν σοβαρές επιπτώσεις του διθειάνθρακα στη λειτουργικότητα των όρχεων, με ελάττωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και της κινητικότητάς τους, όχι όμως και της μορφολογίας τους.

Ιονίζουσα Ακτινοβολία

Μεγάλες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας (200-300 rads) στο έμβρυο έχει βρεθεί ότι προκαλούν καθυστέρηση της ανάπτυξης, μικροκεφαλία και διανοητική καθυστέρηση. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η μακροχρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις

ακτινοβολίας δρα αθροιστικά, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για σύνδρομο Down και αυτόματες εκτρώσεις λόγω χρωματοσωμικών ανωμαλιών. Ωστόσο, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2004 στο Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, η ιονίζουσα ακτινοβολία συνδέθηκε μόνο με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών και βαριάς διανοητικής καθυστέρησης, όταν η έκθεση είχε γίνει μεταξύ 8^{ης}-25^{ης} εβδομάδας κύησης.

Εργασιακό stress

Το εργασιακό stress κατά τη διάρκεια της κύησης αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει τη γυναικεία συμπεριφορά. Η απαιτητική εργασία φαίνεται να σχετίζεται με πρόωρο τοκετό και γέννηση λιποβαρών βρεφών, αύξηση του κινδύνου αποβολών και αυξημένη βρεφική θνησιμότητα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Η επίδραση του stress στον απόγονο είναι καθοριστική για τη μετέπειτα κοινωνική και σεξουαλική συμπεριφορά του, την αναπαραγωγική λειτουργία των ενδοκρινών αδένων του και την ανάπτυξη του εγκεφάλου. Κατά την διάρκεια μελέτης συλλέχθηκαν πληροφορίες για τους παράγοντες που πιθανόν να έχουν δυσμενή επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης στις εργαζόμενες γυναίκες που νοσηλεύονταν στο πολωνικό νοσοκομείο Mother Memorial Hospital στο Lodge κατά την περίοδο 1992-1994. Η μελέτη οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι έγκυες, μετά το πρώτο τρίμηνο πρέπει να απομακρύνονται από εργασίες που γίνονται κάτω από επιβλαβείς συνθήκες (φυσικοί, χημικοί, βιολογικοί παράγοντες). Επίσης, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Δανία μεταξύ εγκύων γυναικών που εργάζονταν πρωινές ώρες και εγκύων που είχαν βραδινές βάρδιες, η σταθερή νυχτερινή εργασία συνδέθηκε με αποβολή του εμβρύου. Αντίθετα, την ίδια περίοδο, δημοσιεύτηκε στο American Journal of Obstetrics and Gynecology έρευνα του κέντρου επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου του Aarhus στη Δανία, σύμφωνα με την οποία η νυχτερινή εργασία αυξάνει το κίνδυνο παράτασης της κύησης. Τέλος, σε μελέτη κατά την οποία αναλύθηκε η σχέση πρόωρου τοκετού και εργασιακών συνθηκών στην Ευρώπη (έλαβαν μέρος 16 ευρωπαϊκές χώρες και περιελήφθησαν γυναίκες που εργάζονταν τουλάχιστον μέχρι τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης) παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των εργαζομένων γυναικών αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν γυναίκες που εργάζονταν περισσότερο από 42 ώρες την εβδομάδα, στέκονταν όρθιες περισσότερο από 6 ώρες τη μέρα και εκείνες που δεν ήταν ικανοποιημένες με τη δουλειά τους. Η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη στις χώρες με χαμηλή περιγεννητική φροντίδα και παρατεταμένες προγεννητικές άδειες. Μελέτες έχουν γίνει και για την επίδραση στο έμβρυο του θορύβου στο χώρο εργασίας. Διαπιστώθηκε ότι, όταν ο θόρυβος στην εργασία ξεπερνά σε ένταση τα 90DB, οδηγεί σε γέννηση βρεφών με μειωμένο σωματικό βάρος. Στο Seminars in perinatology δημοσιεύτηκε έρευνα με σκοπό την διεύρυνση της επίδρασης του ήχου στην ακοή του εμβρύου, στην οποία φάνηκε ότι ίσως υπάρχει συσχέτιση.

Επίδραση των φαρμάκων για το αναπνευστικό σύστημα στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό

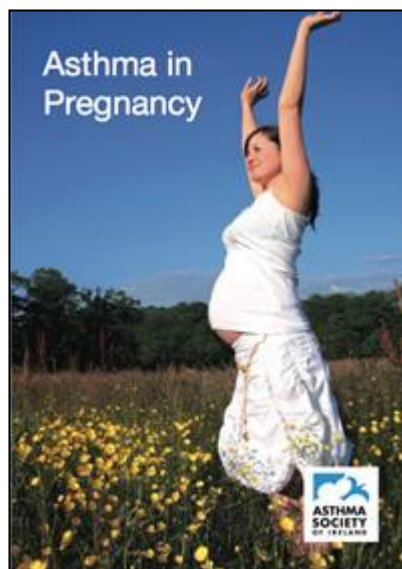
Νατριούχος Χρωμολίνη (Cromolyn Sodium, CS, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Η CS είναι ένας εισπνεόμενος αντιφλεγμονώδης παράγοντας που χορηγείται για την πρόληψη των κρίσεων βρογχικού άσθματος. Γενικά, θεωρείται ασφαλές για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρά το γεγονός ότι μικρά ποσά του φαρμάκου απορροφώνται συστηματικά διαμέσου των πνευμόνων, δεν είναι γνωστό αν η CS διαπερνά τον πλακούντα.

Αναπαραγωγικές μελέτες όπου η CS χορηγήθηκε υποδόρια σε ποντίκια και αρουραίους και υποδόρια και ενδοφλέβια σε κουνέλια, δεν έδειξαν τερατογενέσεις. Για την ακρίβεια, στα τρία είδη πειραματοζώων χορηγήθηκε αντίστοιχα 27, 16 και 98 φορές η μέγιστη συνιστώμενη δόση CS για τον άνθρωπο. Ως αποτέλεσμα αυτού παρατηρήθηκε αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα και μειωμένο εμβρυικό βάρος, λόγω της παρατηρούμενης τοξικότητας που προκάλεσαν οι αυξημένες δόσεις του φαρμάκου στις μητέρες.

Σε έρευνα του 1984 που αφορούσε >300 εγκυμοσύνες στις οποίες το φάρμακο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, πιο συχνά με ισοπροτερενόλη, αλλά και σε μια παλαιότερη του 1982, όπου ελέγχθηκαν 296 έγκυες γυναίκες, δεν προέκυψε συσχέτιση με συγγενείς ανωμαλίες. Το ίδιο προέκυψε και από πολύχρονη έρευνα παρατήρησης στο Michigan, που αφορούσε 229.101 ολοκληρωμένες κύσεις μεταξύ του 1985 και 1992. 191 νεογννήτα είχαν εκτεθεί στη CS κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης (F.Rosa, στοιχεία FDA, 1993). 7 (3,7%) μείζονες συγγενείς ανωμαλίες παρατηρήθηκαν (8 αναμένονταν). Ακριβή στοιχεία υπάρχουν για τις 6 από αυτές τις ανωμαλίες και περιλαμβάνουν (παρατηρήθηκαν/αναμένονταν): 1/2 καρδιαγγειακές ανωμαλίες, 1/0,5 στοματικές σχιστίες, 1/0,5 πολυδακτυλία, 0/0,5 απώλειες άκρων και 0/0,5 υποσπαδίας. Τίποτα από τα παραπάνω δεν αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με τη χρήση CS.

Αναφορικά με το θηλασμό, δεν υπάρχουν αναφορές για σύσταση ή μη της CS κατά την περίοδο αυτή.



Νατριούχος Νεδοχρωμίλη (Nedocromil Sodium, NN, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Όπως και η CS, πρόκειται για εισπνεόμενο αντιφλεγμονώδη παράγοντα που χορηγείται στο άσθμα. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί και ως οφθαλμικό διάλυμα 2% για την αντιμετώπιση του κνησμού που συνδέεται με την αλλεργική επιπεφυκίτιδα. Η εισπνευστική του δράση είναι παρόμοια με αυτή της CS.

Σε έρευνες που αφορούσαν τη γονιμότητα σε θηλυκά ποντίκια και αρουραίους στα οποία χορηγήθηκαν υποδόρια δόσεις NN κατά 60 φορές παραπάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο, δεν αποδείχτηκε συσχέτιση της NN με τη γονιμότητα. Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια σε περίοδο εγκυμοσύνης, δόθηκε υποδόρια NN σε δόσεις 30, 60 και 116 φορές τη

μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο και δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση με τερατογενέσεις και εμβρυικές βλάβες.

Δε γνωρίζουμε αν η NN διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα. Δεδομένου, βέβαια, του χαμηλού μοριακού της βάρους (περίπου 415) θα περίμενε κανείς να τον διαπερνά. Η χαμηλή συστηματική βιοδιαθεσιμότητά της (μέσες κορυφαίες συγκεντρώσεις πλάσματος μεταξύ 1,6-2,8 ng/ml) μας οδηγεί στ συμπέρασμα ότι τα ποσά της NN που φτάνουν τελικά στο έμβρυο είναι κλινικά ασήμαντα.

Μια έρευνα του 1988 αφορούσε σε 3 γυναίκες που έμειναν έγκυες ενώ βρίσκονταν σε θεραπεία με NN. Και οι 3 αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω της εγκυμοσύνης τους. 1 από αυτές σταμάτησε τη θεραπεία 5 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση της. Αυτή και μια άλλη (ηλικία κύησης όταν σταμάτησε η θεραπεία άγνωστη) είχαν φυσιολογική εγκυμοσύνη. Η τρίτη γυναίκα σταμάτησε την NN στις 8 εβδομάδες κύησης και είχε μια αυτόματη αποβολή 5 ημέρες μετά. Η αποβολή αυτή δε θεωρήθηκε ότι συνδέεται με τη θεραπεία.

Μια μη επεμβατική μελέτη παρατήρησης του 1998, περιέγραψε τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης γυναικών που τους είχαν συνταγογραφηθεί ένα ή περισσότερα από 34 νέα φάρμακα από γενικούς γιατρούς στην Αγγλία. Τα στοιχεία προέκυψαν από ερωτηματολόγια που στάλθηκαν στους γιατρούς 1 μήνα μετά την αναμενόμενη ή πιθανή ημερομηνία τοκετού. Σε 831 (78%) από τις κυήσεις, ένα νέο φάρμακο είχε χορηγηθεί κατά το 1^ο τρίμηνο με 14 (2,5%) συγγενείς ανωμαλίες μονήρων νεογνών σε σύνολο 557 νεογνών (10 ζεύγη διδύμων). Επίσης, 2 συγγενείς ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε αποβεβλημένα έμβρυα. Παρ'όλ'αυτά, λίγα από τα αποβεβλημένα έμβρυα εξετάστηκαν. Η NN χορηγήθηκε σε 35 κυήσεις στο 1^ο τρίμηνο. Τα αποτελέσματα αυτών των κυήσεων ήταν: 1 αυτόματη αποβολή, 8 επιθυμητές αποβολές, 3 περιπτώσεις των οποίων το follow-up χάθηκε, 22 τελειόμνηνα υγιή νεογνά και 1 νεογνό με συγγενή ανωμαλία. Αυτή η συγγενής ανωμαλία που αναφέρεται γενικά ως «συγγενής καρδιακή ασθένεια» χωρίς περεταίρω στοιχεία, αφορά μια μητέρα 22 ετών που παράλληλα με την NN έπαιρνε και αμινοφυλλίνη, κορτικοστεροειδή και σαλβουταμόλη. Στην παρούσα έρευνα δε μπορούσαμε να δούμε το ρόλο μόνο της NN ή αν υπήρχαν κι άλλες ελάσσονες ανωμαλίες στο νεογνό ή ακόμα και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες στο παιδί.

Γενικά, οι λίγες υπάρχουσες μελέτες δεν αποδεικνύουν ότι υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος στην εγκυμοσύνη με τη χρήση NN. Όμως, προτείνεται η χρήση της CS στην κύηση, για την οποία τα στοιχεία είναι περισσότερα.

Στη γαλουχία, δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση το φάρμακο περνάει στο γάλα των ποντικών. Αν κάτι τέτοιο συμβαίνει και στους ανθρώπους, η αποδεδειγμένη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά του κάνει τον κίνδυνο βλάβης στο νεογνό μηδενικό.

Υδροκοδώνη (Hydrocodone, κατηγορία κατά FDA:C. D όταν χορηγείται για μακρές περιόδους ή σε μεγάλες δόσεις στο τέλος της κύησης)

Είναι ένας κεντρικός δρων ναρκωτικός παράγοντας που συνδέεται με την κωδεΐνη. Συνδυάζεται με άλλα φάρμακα και χρησιμοποιείται ως αναλγητικό και, στο αναπνευστικό σύστημα, ως αντιβηχικό. Σε μια μελέτη αναπαραγωγής σε χάμστερ, μια μόνη υποδόρια ένεση 102mg/kg κατά την κρίσιμη φάση της οργανογένεσης του ΚΝΣ οδήγησε σε ανωμαλίες, όπως κρανίοσχιση, στο 3,4% των απογόνων. Λόγω δε της ναρκωτικής της ιδιότητας, η υδροκοδόνη θεωρητικά θα μπορούσε να προκαλέσει στερητικό σύνδρομο σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έκαναν παρατεταμένη χρήση της κατά την κύηση.

Στην προαναφερθείσα έρευνα στο Michigan για την περίοδο 1985-1992, 332 νεογνά είχαν εκτεθεί στη υδροκοδόνη κατά το 1^ο τρίμηνο της ενδομήτριας ζωής. Από αυτά, 24 (7,2%) παρουσίασαν μείζονες συγγενείς ανωμαλίες (14 αναμένονταν), 5 από τις οποίες ήταν καρδιαγγειακές (3 αναμένονταν). Άλλες κατηγορίες ανωμαλιών δεν παρατηρήθηκαν. Αυτά τα αποτελέσματα είναι ενδεικτικά μιας πιθανής συσχέτισης, αλλά άλλοι παράγοντες, όπως η ασθένεια της μητέρας, χρήση ναρκωτικών και τυχαίο γεγονός μπορεί να σχετίζονται.



Σε ένα συνέδριο του 1996, συγκρίθηκαν στοιχεία από 118 γυναίκες που έκαναν χρήση υδροκοδόνης ή οξυκοδόνης κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης για μετεγχειρητικό πόνο, γενικευμένο πόνο ή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού με στοιχεία ενός παρόμοιου group που χρησιμοποιούσε κωδεΐνη γι'αυτούς τους σκοπούς. 6 (5,1%) από τα νεογνά του πρώτου group είχαν ανωμαλίες, ένα OR=2,61. Δεν υπήρχε σαφής συσχετισμός δημιουργίας των 6 αυτών ανωμαλιών.

Σε ό, τι αφορά τη γαλουχία, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία. Το χαμηλό μοριακό της βάρους (περίπου 381) καθιστά πιθανό η υδροκοδόνη να εκκρίνεται στο γάλα. Αν και οι περιστασιακή χρήση υδροκοδόνης από τη μητέρα την καθιστά ακίνδυνη για τα νεογνά, τα τελευταία θα πρέπει να ελέγχονται γαστρεντερολογικά, νευρολογικά για υποτονία και για αλλαγές στις διατροφικές τους συνήθειες.

Φλουτικαζόνη (Fluticasone, κατηγορία κατά FDA: C_M)

Η Φλουτικαζόνη είναι ένα συνθετικό τριφθοριωμένο γλυκοκορτικοειδές που χορηγείται ως προφυλακτική θεραπεία στο άσθμα. Η συγγένειά της για τον πνευμονικό υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών είναι υψηλή και η βιοδιαθεσιμότητά της μετά από εισπνοή φτάνει το 30 % της χορηγούμενης δόσης.

Σε μια μελέτη αναπαραγωγής στην οποία χορηγήθηκε υποδόρια 0,1 και 0,5 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση στον άνθρωπο σε θηλυκά ποντίκια και αρουραίους αντίστοιχα, παρατηρήθηκε εμβρυική καθυστέρηση ανάπτυξης, ομφαλοκήλη, λυκόστομα και καθυστέρηση ασβεστοποίησης του κρανίου. Γενικά, θεωρήθηκε, όμως, ότι τα τρωκτικά είναι πιο ευαίσθητα στη γλυκοκορτικοειδική δράση από τους ανθρώπους. Με δόσεις 0,25 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη για τον άνθρωπο σε ποντίκια, δεν επηρεάστηκε η γονιμότητά τους. Η Φλουτικαζόνη δεν ήταν ογκογόνος σε μακροπρόθεσμες μελέτες σε ποντίκια κι αρουραίους, ούτε μεταλλαξιογόνος σε ποικίλες in vitro έρευνες. Σε εγκυμονούντα κουνέλια, δόσεις Φλουτικαζόνης 0,04 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, συνδέθηκαν με εμβρυική μείωση βάρους και λυκόστομα. Από του στόματος δόσεις 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο δε συνδέθηκαν με μητρική τοξικότητα ή με οποιουδήποτε είδους εμβρυικές ανωμαλίες. Με δόσεις από

του στόματος 0,5 και 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο σε ποντίκια και αρουραίους <0,008% πέρασε τον πλακούντα.

Στον άνθρωπο, δεν είναι γνωστό αν η Φλουτικάζονη διαπερνά τον πλακούντα. Όμως, αν σκεφτεί κανείς ότι ο πλακούντας διαθέτει πλήθος ενζύμων που μεταβολίζουν τα κορτικοστεροειδή, τα επίπεδά της που τελικά φτάνουν το έμβρυο είναι κλινικά ακίνδυνα.

Στη γαλουχία τα πράγματα είναι παρόμοια. Περνάει στο γάλα των αρουραίων που μελετήθηκαν, όμως λόγω της σχετικά χαμηλής βιοδιαθεσιμότητάς της μετά από εισπνοή, κλινικά μπορεί να θεωρηθεί ακίνδυνη.

Σα συμπέρασμα, θα έλεγε κανείς ότι ενώ στα πειραματόζωα η Φλουτικάζονη προκαλεί προβλήματα, στον άνθρωπο δεν επαρκούν οι έρευνες. Έτσι, σα θεραπεία εκλογής προτιμάται η πιο γνωστή μπεκλομεθαζονη ή βουδεσονίδη, εκτός εάν η έγκυος έδειχνε αποδεδειγμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με Φλουτικάζονη πριν την εγκυμοσύνη, οπότε δε συνιστάται να διακοπεί.

Χλωριούχο Αμμώνιο (Ammonium Chloride, AC, κατηγορία κατά FDA: B)

Το AC χρησιμοποιείται ως αποχρεμπτικό, αλλά και για την οξינוποίηση των ούρων. Σε έρευνα του 1977 μελετήθηκαν 50.282 ζεύγη μητέρων-παιδιών, 365 από τα οποία είχαν εκτεθεί κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης στο AC χρησιμοποιώντας το ως αποχρεμπτικό. 3401 ζεύγη το χρησιμοποίησαν σε οποιαδήποτε περίοδο της εγκυμοσύνης. Σε καμιά από τις 2 ομάδες δεν συνδέθηκε το φάρμακο με ύπαρξη μειζόνων ή ελασσόνων συγγενών ανωμαλιών. Μόνο 3 πιθανές συσχετίσεις με μεμονωμένες ανωμαλίες βρέθηκαν, αλλά απαιτείται ανεξάρτητη επιβεβαίωση για να καθορίζει τον πραγματικό κίνδυνο. Αυτές ήταν: βουβωνοκήλη (μόνο στο 1^ο τρίμηνο χρήσης του φαρμάκου, 11 περιπτώσεις), καταρράκτης (6 περιπτώσεις) και οποιοσδήποτε καλοήθης όγκος (17 περιπτώσεις).

Όταν χορηγείται σε μεγάλες ποσότητες κοντά στο τέλος της κύησης, το AC μπορεί να προκαλέσει οξείδωση στη μητέρα και το έμβρυο. Σε κάποιες περιπτώσεις, μάλιστα, τα μειωμένα επίπεδα pH και pCO₂, το αυξημένο γαλακτικό οξύ και ο μειωμένος κορεσμός οξυγόνου ήταν τόσο σοβαρά όσο και στη θανατηφόρα άπνοια του νεογνού. Παρ'όλ'αυτά, τα νεογνήματα αυτά δεν εμφανίζονταν να βρίσκονται σε stress.

Αναφορικά με το θηλασμό δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Ιωδιούχο Κάλιο (Potassium Iodide, PI, κατηγορία κατά FDA: D)

Το PI χρησιμοποιείται ως αποχρεμπτικό. Η μεγαλύτερη ανησυχία μας κατά τη χορήγησή του σε εγκύους είναι η δράση του ιωδίου στον εμβρυικό θυρεοειδή αδένα.

Το ιώδιο διαπερνά εύκολα τον πλακούντα προς το έμβρυο. Όταν χορηγείται για μεγάλες περιόδους ή κοντά στο τέλος της κύησης, προκαλεί υποθυρεοειδισμό και βρογχοκήλη στο έμβρυο και το νεογνό. Μικρότερης διάρκειας θεραπεία, όπως δεκαήμερη αγωγή στην έγκυο για προετοιμασία της για μια θυρεοειδική επέμβαση δεν προκαλούν προβλήματα στο έμβρυο. Μια μελέτη του 1983 αναφέρει 49 περιπτώσεις συγγενούς ιωδογενούς βρογχοκήλης που χρονολογούνται από το 1940. Σε 14 από αυτές, η διόγκωση ήταν τόσο μεγάλη ώστε να προκαλέσει θανατηφόρα παρεκτόπιση της τραχείας. Καρδιομεγαλία παρατηρήθηκε σε 3 από τα επιζώντα νεογνά και σε 1 από τα νεκρά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η έκθεση στο ιώδιο γίνονταν ως θεραπεία για το μητρικό άσθμα.

Λόγω των ανωτέρω, η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία αποτρέπει από τη χορήγηση ιωδιούχων ουσιών ως αποχρεμπτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε ό, τι αφορά τη γαλουχία, σε έρευνα του 2000 αναφέρεται η περίπτωση ενός θήλεος νεογνού που γεννήθηκε μετά από 29 εβδομάδες κύησης με Καισαρική τομή. Φλεγμονή του περιτοναίου της μητέρας μια εβδομάδα μετά από τον τοκετό, οδήγησε σε θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβίωση και ιωδιούχα ταμπόν (10,5mg ιωδίου/ταμπόν). Πλήρης θηλασμός ξεκίνησε περίπου 20 μέρες μετά τον τοκετό. Στις 29 μέρες διαγνώστηκε νεογνικός υποθυρεοειδισμός. Τα επίπεδα του ιωδίου στο γάλα και τα ούρα της μητέρας ήταν πολλαπλάσια από τα φυσιολογικά. Στις 32 μέρες τόσο τα ταμπόν όσο και ο θηλασμός σταμάτησαν και δόθηκε στο νεογνό λεβοθυροξίνη. 6 μέρες μετά, η θυρεοειδική του λειτουργία αποκαταστάθηκε και ο θηλασμός ξαναξεκίνησε. Ακόμα και 4 μήνες μετά η θυρεοειδική λειτουργία του παιδιού ήταν φυσιολογική.

Η μέση φυσιολογική περιεκτικότητα σε ιώδιο του μητρικού γάλακτος υπολογίζεται στα 172 mcg/L, 4 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη επιτρεπόμενη για τα νεογνά και βρέφη που θηλάζουν. Η τελευταία τιμή μάλλον υπολογίστηκε σύμφωνα με τα επίπεδα ιωδίου στο γάλα που αναφέρονται σε παλαιότερες μελέτες. Οι ανώτερες τιμές της πρώτης τιμής μάλλον συμπεριλαμβάνουν και τις πηγές ιωδίου στα συμπληρώματα διατροφής (αλάτι, ψωμί, γάλα αγελάδας κτλ.). Η σημασία της χρόνιας έκθεσης του θηλάζοντος βρέφους στα αυξημένα αυτά ποσά ιωδίου δεν είναι γνωστή. Η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία, παρ'όλ'αυτά, δεν απαγορεύει τη λήψη ιωδιούχων σκευασμάτων κατά τη γαλουχία.

Μοντελουκάστη (Montelukast, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Πρόκειται για έναν από του στόματος αναστολέα του υποδοχέα της κυστεϊνυλ-λευκοτριένης CysLT₁, χρησιμοποιούμενος στο άσθμα, που παρουσιάζει πολύ καλό μεταβολισμό στο σώμα.

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια με δόσεις Μοντελουκάστης περίπου 100 και 110 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση αντίστοιχα, δεν έδειξαν στοιχεία τερατογονικότητας. 70 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση προκαλεί υπογονιμότητα σε θηλυκούς αρουραίους. Κανένα στοιχείο δεν ανευρέθηκε για ογκογόνο και μεταλλαξιογόνο δράση του φαρμάκου μακροπρόθεσμα.

Δε γνωρίζουμε αν η Μοντελουκάστη διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα, ενώ τον διαπερνά σε αρουραίους και κουνέλια. Σε μια έρευνα του Ιουλίου του 2006, 337 αναφορές για έκθεση στο φάρμακο κατά την κύηση, με τα ακόλουθα αποτελέσματα: 17 κύσεις συνεχίζονταν κατά τη στιγμή της έρευνας, 117 έχασαν επαφή με τους ερευνητές, 3 αυτόματες αποβολές, 2 προκλητές αποβολές και 200 ζώντα νεογνά (2 ζεύγη διδύμων). Από τις ζωντανές γεννήσεις, 170 γνωρίζουμε ότι είχαν εκτεθεί στο φάρμακο κατά το 1^ο τρίμηνο: απόν αριστερό άνω άκρο, 2 περιπτώσεις υποσπαδία και άλλες συγγενείς και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, παρ'όλ'αυτά, δεν διαπιστώθηκε ότι η Μοντελουκάστη δε συνδέεται με κάποιο μηχανισμό με τις ανωμαλίες αυτές.

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών μεταξύ του 1998-2000 38 γυναίκες έλαβαν Μοντελουκάστη με ή χωρίς ταυτόχρονη θεραπεία για το άσθμα. Σε όλες τις περιπτώσεις, η Μοντελουκάστη περιορίστηκε στο 1^ο τρίμηνο. Το αποτέλεσμα της κύησης των 3 γυναικών αναμένονταν ή χάθηκε η επαφή με τους ερευνητές. Η εγκυμοσύνη 1 γυναίκας τερματίστηκε αυτόματα στο 1 τρίμηνο, 15 άλλες είχαν αυτόματες ή προκλητές αποβολές. Ένα έμβρυο πέθανε στις 28-30 βδομάδες κύησης με αίτιο την προεκλαμψία, εγκεφαλική αιμορραγία, ανωριμότητα και πλακουντιακά έμφρακτα. Ζώντα, υγιή νεογνά προήλθαν από τις υπόλοιπες 16 κύσεις. Καμιά

διαφορά δεν προέκυψε ανάμεσα στις ομάδες γυναικών που έλαβαν Μοντελουκάστη και τις άλλες που έλαβαν placebo ή μπεκλομεθαζόνη.

Μια άλλη έρευνα του 2007, περιγράφει τα αποτελέσματα της κύησης σε 96 γυναίκες που έλαβαν ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριένης (Μοντελουκάστη και Ζαφirlουκάστη). 2 συγκριτικές ομάδες συγκροτήθηκαν με 122 έγκυες γυναίκες που έπαιρναν αποκλειστικά βραχείας δράσης β₂ συμπαθητικομιμητικά ή 346 έγκυες χωρίς άσθμα (ομάδα ελέγχου). Μεταξύ των 96, οι 72 πήραν Μοντελουκάστη, οι 22 Ζαφirlουκάστη και οι 2 πήραν και τα 2 φάρμακα. Το 89,6% έλαβε το φάρμακο το 1^ο τρίμηνο και το 50% το έλαβε εκτός κύησης. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων σε ό, τι αφορά τον πρώιμο τοκετό, το Apgar Score στο 1^ο και 5^ο λεπτό και το ύψος και βάρος γέννησης <10^η εκατοστιαία κλίμακα. Το υπολογιζόμενο μέσο βάρος γέννησης για τα νεογνά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο από τις ομάδες ελέγχου χωρίς άσθμα ($p < 0,05$). Δεν υπήρχαν επίσης σημαντικές διαφορές στις αποβολές, το διαβήτη της κύησης, την προεκλαμψία και το βάρος που πήρε η μητέρα κατά την κύηση. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p < 0,05$) περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες στην ομάδα μελέτης (5,95%) απ'ό, τι στην ομάδα ελέγχου (0,3%), αλλά η επίπτωση αυτών στη 2^η ήταν αφύσικα χαμηλή. Ακόμα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επίπτωση των ανωμαλιών μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας που λάμβανε β₂ αγωνιστές.

Τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω είναι ότι η Μοντελουκάστη δεν είναι τερατογόνος στα ζώα και τα λίγα διαφορετικά στοιχεία που βρέθηκαν στον άνθρωπο δεν υποδεικνύουν μια φανερή αιτιολογική σχέση. Μια δήλωση του Αμερικανικού Κολλεγίου Γυναικολογίας και Μαιευτικής και αυτού της Αλλεργίας, Άσματος και Ανοσολογίας αναφέρει ότι η Μοντελουκάστη μπορεί να χορηγείται κατά την κύηση σε ασθενείς με άσθμα που πριν από αυτή την περίοδο έδειξαν πολύ καλή ανταπόκριση στο συγκεκριμένο φάρμακο.

Στο θηλασμό, δεν είναι γνωστό εάν η Μοντελουκάστη, που μάλλον εκκρίνεται στο γάλα, επιρρεάζει και σε ποιο βαθμό τα νεογνά και βρέφη.

Ζαφirlουκάστη (Zafirlukast, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Η Ζαφirlουκάστη είναι, όπως η Μοντελουκάστη, ένας από του στόματος αναστολέας του υποδοχέα των λευκοτριενών, που χορηγείται στο άσθμα.

Τα στοιχεία που έχουμε για τη Ζαφirlουκάστη είναι τα ίδια με τη



Μοντελουκάστη με τη μόνη διαφορά ότι η 1^η αποδείχτηκε καρκινογόνος (ολόσωμο ιστολυτικό σάρκωμα) σε θήλεα ποντίκια σε δόση 30 φορές την μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο ημερήσια δόση, ενώ δόση 160 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο ημερήσια δόση σε αρουραίους αυξάνει την επίπτωση καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Κατά πάσα πιθανότητα η Ζαφirlουκάστη περνάει τον ανθρώπινο πλακούντα, ενώ οι οδηγίες για τη χρήση της στην εγκυμοσύνη είναι ίδιες με της Μοντελουκάστης.

Σε ό, τι αφορά το θηλασμό,

εκκρίνεται στο γάλα. Παρά, όμως, το γεγονός, ότι τα στοιχεία κατά της είναι λίγα, δεν ενδείκνυται στη γαλουχία λόγω της καρκινογόνου δράσης της σε ποντίκια κι αρουραίους καθώς και της διαπιστωμένης υπερευαισθησίας στις ανεπιθύμητες της ενέργειες από νεογνώντους αρουραίους και σκύλους.

Zileuton (κατηγορία κατά FDA: C_M)

Το Zileuton είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου 5-λιποξυγενάση, που καταλύει το σχηματισμό των λευκοτριενών LTB₄, LTC₄, LTD₄ και LTE₄ από το αραχιδονικό οξύ και χορηγείται από του στόματος για την προφύλαξη και τη χρόνια θεραπεία του άσθματος.

Αναπαραγωγικές μελέτες διεξήχθησαν σε αρουραίους και κουνέλια. Σε χορηγούμενες δόσεις 8 και 18 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη γονιμότητα θηλυκών και αρσενικών αρουραίων. Παρ'όλ'αυτά, σε δόσεις >ή= 9 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, παρατηρήθηκε μια μείωση στις συλλήψεις. Σε δόσεις >ή= 4 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο παρατηρήθηκε αύξηση της περιόδου κύησης αλλά και των νεκρών κατά τη γέννηση νεογνών. Επίσης, τα νεογνά των εγκύων αρουραίων οι οποίοι έλαβαν 18 φορές μεγαλύτερη δόση από τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος και σκελετικές ανωμαλίες.

Δεν είναι γνωστό αν το Zileuton διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα, όπως συμβαίνει στους αρουραίους, όμως το χαμηλό μοριακό του βάρος (περίπου 236) υποδεικνύει πως αυτό είναι πολύ πιθανό.

Έτσι λοιπόν, τα λίγα στοιχεία που έχουμε μόνο στα πειραματόζωα, μάλλον μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το φάρμακο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται κατά την κύηση.

Σε ό, τι αφορά τη γαλουχία, μάλλον το Zileuton εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η επίδρασή του στα νεογνά είναι άγνωστη.

Ομαλιζουμάμπη (Omalizumab, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Η Ομαλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προέρχεται από ανασυνδυασμένο DNA της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1_K και χορηγείται υποδόρια σε περιπτώσεις μέτριου ως σοβαρού κι επιμένουστος άσθματος. Συνδέεται εκλεκτικά με την ανθρώπινη IgE.

Σε μεγάλες δόσεις που χορηγήθηκαν σε πιθήκους, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία μητρικής και εμβρυικής τοξικότητας ή τερατογονικότητας, ούτε προβλήματα στην εμβρυική και νεογνική ανάπτυξη. Επίσης, δεν επιρρεάστηκε η γονιμότητα σε πιθήκους που λάμβαναν δόσεις 2-5 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο.

Παρά το γεγονός ότι δεν είναι απόλυτα γνωστό αν η Ομαλιζουμάμπη διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα, ξέρουμε ότι, αν και η ίδια έχει υψηλό μοριακό βάρος (περίπου 149.000), η ανοσοσφαιρίνη G τον διαπερνά, οπότε πρέπει να περιμένουμε ότι το έμβρυο πιθανόν να εκτίθεται και στην Ομαλιζουμάμπη.

Σε έρευνες που ξεκίνησαν με χορήγηση της Ομαλιζουμάμπης σε γυναίκες με σκοπό την παρακολούθησή τους και κατά την κύηση, όλες διέκοψαν τη θεραπεία με το που διαγνώστηκε η εγκυμοσύνη τους. Γενικά, απ'όσα ξέρουμε με τα λιγοστά στοιχεία που έχουμε σε ζώα και ανθρώπους, η Ομαλιζουμάμπη δεν είναι επικίνδυνη κατά την κύηση και δεν αντενδείκνυται σε αυτή.

Σε ό, τι αφορά το θηλασμό, δεν ξέρουμε αν το φάρμακο εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σύμφωνα με τα στοιχεία στους πιθήκους, μάλλον αυτό συμβαίνει αλλά με χαμηλό ρίσκο για το νεογνό.

Ακετυλοκυστεΐνη (Acetylcysteine, κατηγορία κατά FDA: B_M)

Η Ακετυλοκυστεΐνη (N-acetyl-L-cysteine) είναι ένας βλεννολυτικός παράγοντας, που χορηγείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιπτώσεις ανώμαλων και επιμενουσών βρογχικών εκκρίσεων βλέννας σε πλήθος πνευμονικών παθήσεων. Επίσης, χρησιμοποιείται και ως αντίδοτο σε ηπατοτοξικές δόσεις ακεταμινοφαΐνης.

Σε αναπαραγωγικές μελέτες που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια, όπου χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις του φαρμάκου από το στόμα και σε εισπνεόμενη μορφή στις πρώτες εβδομάδες της κύησης, δεν παρατηρήθηκε καμιά περίπτωση τερατογένεσης ή εμβρυικής τοξικότητας.

Μια περίπτωση εγκύου γυναίκας το 1982, η οποία έλαβε στις 36 εβδομάδες κύησης υπερβολική δόση ακεταμινοφαΐνης και έλαβε λίγες ώρες μετά ακετυλοκυστεΐνη, αναφέρει ότι η γυναίκα συνήλθε και 6 εβδομάδες μετά έφερε στον κόσμο ένα υγιές θήλυ νεογνό 3,29 kg με Apgar score 9¹-9⁵. Ίδια, χωρίς περιπλοκές, τα αποτελέσματα και σε 2 άλλες γυναίκες που έλαβαν ακετυλοκυστεΐνη για υπερβολική δόση ακεταμινοφαΐνης, το 1986 και 1989.

Μια έρευνα του 1989 πραγματοποιημένη από το Κέντρο Φαρμάκων και Δηλητηριάσεων του Rocky Mountain (Rocky Mountain Poison and Drug Center) που περιελάμβανε τα έτη 1976-1985, ανέφερε τα αποτελέσματα 60 από τις 110 κύσεις στη διάρκεια των οποίων είχε ληφθεί υπερβολική δόση ακεταμινοφαΐνης. Από τις 60 γυναίκες, οι 24 αντιμετωπίστηκαν με ενδοφλέβια ακετυλοκυστεΐνη (4 στο 1^ο τρίμηνο). Τα αποτελέσματα αυτών των 24 περιπτώσεων ήταν: 14 βιώσιμα νεογνά (2 πρόωρα), 3 αυτόματες αποβολές, 5 επιθυμητές αποβολές, 1 νεκρό νεογνό κι ένας μητρικός θάνατος. Στην περίπτωση του νεκρού νεογνού η δηλητηρίαση έλαβε χώρα στις 33 εβδομάδες κύησης και ο εμβρυικός θάνατος συνέβη 2 ημέρες μετά. Στη νεκροψία του νεογνού φάνηκε ότι ο θάνατός του οφειλόταν σε ηπατική νέκρωση λόγω της δηλητηρίασης. Η ηλικία κύησης και ο χρόνος έναρξης της θεραπείας με ακετυλοκυστεΐνη είναι οι δύο μεταβλητές που προκαθορίζουν το αποτέλεσμα της κύησης. Όσο πιο πολύ αργεί αν χορηγηθεί το αντίδοτο και όσο πιο μικρή η ηλικία κύησης, τόσο πιο πιθανός είναι ο εμβρυικός θάνατος. Επίσης, 1 νεογνό αναφέρθηκε να έχει μια ήπια ανωμαλία των ποδιών, με καμιά άλλη γενετική ανωμαλία να αναφέρεται.

Ακόμα, μια μελέτη εγκύων του 1997 που δηλητηριάστηκαν με ακεταμινοφαΐνη και αντιμετωπίστηκαν με ακετυλοκυστεΐνη, δεν εντόπισε κάποια ανωμαλία εμβρύου που να συνδέεται με την ακετυλοκυστεΐνη.

Λαμβάνοντας υπόψη της τα παραπάνω, μια αναφορά του 1999 αναφέρει ότι η ακετυλοκυστεΐνη μπορεί να χορηγείται ως αντίδοτο στη δηλητηρίαση με ακεταμινοφαΐνη σε μια έγκυο όπως και σε μια μη έγκυο κατά τον ίδιο τρόπο. Μελέτες που να εξετάζουν τη χορήγηση της ακετυλοκυστεΐνης ως βλεννολυτικό, δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

Σε ό, τι αφορά το θηλασμό, δεν υπάρχουν αναφορές της χορήγησης ακετυλοκυστεΐνης στην περίοδο αυτή. Παρ'όλ'αυτά, έχει συμβεί χορήγησή της σε πρόωρα νεογνά για την αντιμετώπιση ποικίλων καταστάσεων σε δόσεις πολύ παραπάνω από αυτές που θα εκκρίνονταν στο γάλα, χωρίς τη διαπίστωση τοξικότητας.

Dornase Alfa (DA, κατηγορία κατά FDA:B_M)

Η DA είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρώπινη δεοξυριβονουκλεάση 1 (rhDNase), ένα ένζυμο που «κόβει» εκλεκτικά τα DNA. Παράγεται από ωοθηκικά κύτταρα κινέζικων χάμστερ. Είναι γλυκοπρωτεΐνη 260 αμινοξέων με μοριακό βάρος περίπου 37.000. Χορηγείται με εισπνοή για να βελτιώσει την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια, με 600 φορές τη μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, δεν έδειξαν επιπτώσεις στην γονιμότητα, ούτε εμβρυικές βλάβες ή διαταραχές στην ανάπτυξη.

Δε γνωρίζουμε αν η DA διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα. Λόγω του υψηλού μοριακού της βάρους δεν αναμένεται να τον διαπερνά.

Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι η χορήγηση της DA κατά την κύηση δεν εμπεριέχει αξιόλογους κινδύνους.

Στο θηλασμό, τα πράγματα είναι ίδια με την κύηση, αφού το φάρμακο δεν εκκρίνεται στο γάλα, οπότε δεν παρουσιάζεται κίνδυνος στο θηλάζον νεογνό.



Φορμοτερόλη (Formoterol, κατηγορία κατά FDA:C_M)

Η Φορμοτερόλη είναι ένας ικανός μακράς δράσης β₂-αδρενεργικός αγωνιστής που δρα βρογχοδιασταλτικά. Χορηγείται με εισπνοές στη θεραπεία του άσθματος, την πρόληψη του βρογχοσπασμού και χρονίως σε ασθενείς με COPD.

Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια, όπου χορηγήθηκαν δόσεις 2000 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση, παρατηρήθηκαν νεκρά έμβρυα και νεογνική θνησιμότητα.

Από του στόματος δόσεις ≥ 70 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, οδήγησαν σε καθυστερημένη οστεοποίηση και ≥ 2000 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση οδήγησαν σε μειωμένο εμβρυικό βάρος. Από του στόματος Φορμοτερόλη σε έγκυους αρουραίους και κουνέλια δεν προκάλεσε συγγενείς ανωμαλίες.

Σε μακροχρόνιες υψηλές δόσεις, το φάρμακο ήταν καρκινογόνο σε ποντίκια και αρουραίους. Παρ'όλ'αυτά, δεν παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις λόγω του φαρμάκου κι η γονιμότητα στους αρουραίους δεν επηρεάστηκε.

Ακόμα, σε μελέτες *in vitro* και *in vivo*, σε ποντίκια και αρουραίους, η Φορμοτερόλη είχε τοκολυτική δράση.

Δε γνωρίζουμε αν η Φορμοτερόλη διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα. Όμως το χαμηλό μοριακό της βάρος (περίπου 841) υποδεικνύει ότι μάλλον τον διαπερνά. Παρ'όλ'αυτά, ο χαμηλές συγκεντρώσεις της στο πλάσμα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι δεν επηρεάζεται σημαντικά το έμβρυο.

Μια έρευνα του 2002 στην Αγγλία αναφέρει τα αποτελέσματα 34 κύσεων (33 γυναίκες) μετά από έκθεση στη Φορμοτερόλη.

Οι περισσότερες περιπτώσεις έκθεσης (33) συνέβησαν στο 1^ο τρίμηνο. Από αυτές, υπήρχαν 20 τελειόμηνες φυσιολογικές γεννήσεις, 5 πρόωρα νεογνά (31-36 εβδομάδες κύησης), 3 αυτόματες αποβολές και 3 επιθυμητές αποβολές. Ένα από τα πρόωρα νεογνά είχε μια εμβρυική καρδιακή ανωμαλία και ένα τελειόμηνο νεογνό παρουσίασε πυλωρική στένωση. Η θεραπεία με Φορμοτερόλη συνεχιζόταν σε 16 από τις 25 περιπτώσεις κατά τη στιγμή του τοκετού, συμπεριλαμβανομένων 4 από τα πρόωρα νεογνά. 3 γυναίκες ξεκίνησαν τη θεραπεία κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο κύησης κι όλες είχαν τελειόμηνα ζωντανά νεογνά. Η έκθεση στο φάρμακο ήταν αβέβαιη σε μια επιπρόσθετη περίπτωση που τελείωσε με αυτόματη αποβολή.

Επίσης, έχουν αναφερθεί ως παρενέργειες της Φορμοτερόλης σε εγκύους, μητρική υπεργλυκαιμία (ειδικά σε διαβητικές) που οδηγεί σε νεογνική υπογλυκαιμία, αλλά και πνευμονικό οίδημα της μητέρας (ειδικά όταν χορηγούνται μαζί με κορτικοστεροειδή).

Γενικά, λοιπόν, σε εγκύους προτιμάται η αλβουτερόλη ή η σαλμετερόλη, μιας και για τη Φορμοτερόλη τα στοιχεία που έχουμε για τον άνθρωπο είναι λίγα. Παρ'όλ'αυτά, αν μια γυναίκα λαμβάνει προ της εγκυμοσύνης της Φορμοτερόλη με πολύ καλά αποτελέσματα, μπορεί η χρήση της να συνεχιστεί και στην κύηση.

Στο θηλασμό, συμβαίνουν τα ίδια με τη Φορμοτερόλη ως προς την έκκρισή της στο γάλα όπως και στον πλακούντα. Από την Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία προτείνεται για το θηλασμό ένας άλλος β₂-αγωνιστής, η τερβουταλίνη. Παρ'όλ'αυτά, η μητρική χρήση της Φορμοτερόλης δεν αντενδείκνυται στο θηλασμό.

Σαλμετερόλη (Salmeterol, κατηγορία κατά FDA:C_M)

Η Σαλμετερόλη είναι ένας εκλεκτικός β₂-αδρενεργικός αγωνιστής που δρα βρογχοδιασταλτικά και χορηγείται στο άσθμα. Συνταγογραφείται ως αεροζόλ ή σκόνη για χορήγηση από του στόματος. Τα επίπεδά του στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά, μιας και δρα τοπικά στους πνεύμονες.

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντίκια δεν έδειξαν διαταραχές στη γονιμότητα ή τερατογενέσεις ως αποτέλεσμα έκθεσης σε υψηλές δόσεις Σαλμετερόλης.

Δεν είναι γνωστό αν διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα. Παρά το γεγονός ότι το μοριακό βάρος του φαρμάκου είναι χαμηλό (περίπου 604) η χαμηλή του συγκέντρωση στο πλάσμα είναι σχεδόν μη μετρήσιμη.

Στην προαναφερθείσα μη επεμβατική έρευνα του 1998 στην Αγγλία που εξετάστηκαν τα αποτελέσματα των κύσεων γυναικών στις οποίες συνταγογραφήθηκαν 1 ή περισσότερα από 34 καινούρια φάρμακα από γενικούς γιατρούς, η Σαλμετερόλη χορηγήθηκε σε 65 κύσεις στο 1^ο τρίμηνο, με τα εξής αποτελέσματα: 7 αυτόματες αποβολές, 2 έκτοπες κύσεις, 4 προκλητές αποβολές, 5 άγνωστα αποτελέσματα και 47 τοκετοί(3 πρόωροι). Ένα τελειόμηνο νεογνό διαγνώστηκε με σύνδρομο Aarskog (άρρεν νεογνό με χαμηλό ανάστημα και ανωμαλίες γενετικές, προσώπου κτλ.) Το σύνδρομο αυτό θεωρείται ότι μεταφέρεται με φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Γενικά, λοιπόν, η Σαλμετερόλη δε θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη κατά την κύηση, όμως, τα στοιχεία που έχουμε για τον άνθρωπο είναι περιορισμένα. Αν μια γυναίκα ανταποκρίνεται στη θεραπεία με Σαλμετερόλη πριν μείνει έγκυος, τότε μάλλον θα μπορούσε να τη συνεχίσει και στην εγκυμοσύνη. Επίσης, η Σαλμετερόλη είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το διπλασιασμό της δόσης των κορτικοστεροειδών και μπορεί να παρουσιάζει προτερήματα έναντι της θεοφυλλίνης σε ό, τι αφορά την αποτελεσματικότητα και την ανοχή.

Στο θηλασμό, συμβαίνει ό, τι και στον πλακούντα. Τα ποσοστά της Σαλμετερόλης είναι πρακτικά μηδενικά.

Θεοφυλλίνη (Theophylline, κατηγορία κατά FDA:C_M)

Η Θεοφυλλίνη είναι το βρογχοδιασταλτικό επιλογής στο άσθμα και τη COPD σε έγκυο ασθενή. Δεν υπάρχουν αναφορές που να συνδέουν το φάρμακο με συγγενείς ανωμαλίες.

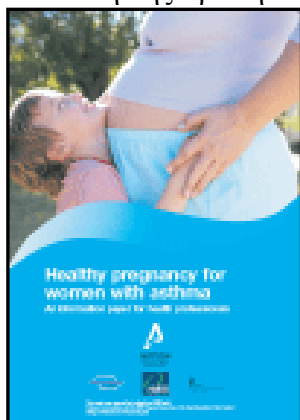
Σε μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και ποντίκια, δεν αποδείχτηκε κάποια συσχέτιση του φαρμάκου με τερατογενέσεις, όμως σε δόσεις 2,5 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα.

Σε μια έρευνα παρατήρησης στο Michigan που περιελάμβανε 229.101 ολοκληρωμένες κύσεις μεταξύ 1985-1992, 1240 νεογνά είχαν εκτεθεί στη Θεοφυλλίνη και 36 στην αμινοφυλλίνη (Θεοφυλλίνη Αιθυλενεδιαμίνη) κατά το 1^ο τρίμηνο της ενδομήτριας ζωής. Παρατηρήθηκαν, συνολικά, 68 (5,5%) μείζονες γενετικές ανωμαλίες (53 αναμένονταν) με τη Θεοφυλλίνη και 1 (2,8%) με την αμινοφυλλίνη (2 αναμένονταν). Από τις μείζονες ανωμαλίες που προέκυψαν, οι καρδιαγγειακές, οι σχιστίες και η δισχιδής ράχη συνδέθηκαν με τη Θεοφυλλίνη, όμως, άλλοι παράγοντες, όπως η μητρική υποκείμενη νόσος, η συνοδός χρήση άλλων φαρμάκων και η τυχαιότητα οφείλουν να ερευνηθούν. Με την αμινοφυλλίνη συνδέθηκε σαφώς μόνο η πολυδακτυλία.

Η Θεοφυλλίνη διαπερνά τον πλακούντα και τα νεογνά μπορεί να παρουσιάσουν θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος του φαρμάκου. Παροδική ταχυκαρδία, ευερεθιστότητα και τάση προς έμετο μπορεί να εμφανιστούν στα νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν Θεοφυλλίνη.

Σε γυναίκες που κινδυνεύουν να γεννήσουν πρόωρα, η αμινοφυλλίνη βρέθηκε ότι μειώνει το ποσοστό περιγεννητικού θανάτου και την πιθανότητα εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικού stress.

Η ενδοφλέβια χορήγηση αμινοφυλλίνης εξετάστηκε επίσης και για την τοκολυτική της δράση σε προκαλούμενες από την ωκυτοκίνη μητριάιες συσπάσεις.



Μια μικρή μείωση της μητριάιας δραστηριότητας παρατηρήθηκε τα 15 πρώτα λεπτά, αλλά αυτό αφορούσε την ένταση των συσπάσεων, όχι τη συχνότητα. Εξήχθη, λοιπόν, το συμπέρασμα ότι η αμινοφυλλίνη έχει μικρή τοκολυτική δράση. Όμως, υπάρχουν πιο πρόσφατες μελέτες που θεωρούν την αμινοφυλλίνη να έχει σημαντική τοκολυτική δράση.

Επίσης, παρατηρήθηκε μια μείωση του ποσοστού προεκλαμψίας σε ασθματικές έγκυες που λάμβαναν Θεοφυλλίνη. Μόλις 1,2% των ασθματικών γυναικών που λάμβαναν το φάρμακο την εμφάνισαν, σε αντίθεση με το 8,8% των ασθματικών που δεν το λάμβαναν. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας οφείλουν να επανεξεταστούν λόγω του μικρού δείγματος, θα μπορούσαν να είναι αληθή αν λάβουμε υπόψη ότι η Θεοφυλλίνη, όπως είναι γνωστό, αναστέλλει τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων και μεταβάλλει τον αγγειακό τόνο.

Έχουν εγερθεί ανησυχίες σχετικά με τη δράση των μεθυλξανθινών (Θεοφυλλίνη, αμινοφυλλίνη κτλ) στη σύνθεση των λιπιδίων στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα του νεογνού. Πρόσφατες παρατηρήσεις σε βρέφη που

αντιμετωπίζονται για άπνοια με Θεοφυλλίνη δε δείχνουν κανένα σημαντικό νευρολογικό έλλειμμα στους 9-27 μήνες της ζωής. Μακροπρόθεσμα, όμως, επιβάλλεται να παρακολουθηθούν τα παιδιά αυτά.

Σε *in vitro* μελέτες παρατηρήθηκε ότι η Θεοφυλλίνη προκαλεί, ακόμα, «σπάσιμο» των χρωμοσωμάτων στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, χωρίς να ξέρουμε την κλινική αξία αυτού.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί σύνδρομο στέρησης νεογνού που είχε εκτεθεί στη Θεοφυλλίνη κατά την κύηση, αλλά και επεισόδια άπνοιας 28 ώρες μετά τον τοκετό, που χειροτέρευαν κατά τις επόμενες 4 ημέρες. Με χορήγηση Θεοφυλλίνης αντιμετώπιστηκαν επιτυχώς.

Σε ό, τι αφορά το θηλασμό, η Θεοφυλλίνη εκκρίνεται στο γάλα, μπορεί να προκαλέσει ευερεθιστότητα στο νεογνό, όμως δεν απαγορεύεται η χρήση της από την Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία.

Βουδεσονίδα (Budesonide, κατηγορία κατά FDA: B_M εισπνεόμενο/C_M από του στόματος)

Η Βουδεσονίδα είναι ένα αντιφλεγμονώδες κορτικοστεροειδές που χορηγείται ως συντηρητική θεραπεία στο άσθμα και στην αλλεργική ρινίτιδα.

Χορηγούμενη υποδόρια σε κουνέλια σε κύηση σε δόσεις 0,33 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, η Βουδεσονίδα προκάλεσε αποβολή του εμβρύου, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και σκελετικές ανωμαλίες. Σε αρουραίους σε κύηση, υποδόρια δόση 3 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο, προκάλεσε παρόμοιες συνέπειες. Σε δόσεις 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν τερατογενέσεις.

Δε γνωρίζουμε αν διαπερνά τον πλακούντα, όμως το χαμηλό μοριακό της βάρος (περίπου 431) υποδεικνύει πως μάλλον αυτό συμβαίνει. Όμως, το γεγονός ότι ο πλακούντας διαθέτει ενζυμα που διασπούν τα κορτικοστεροειδή σε ανενεργά συστατικά μας κάνει να πιστεύουμε ότι οι ποσότητες που φτάνουν το έμβρυο δεν είναι μεγάλες.

Δεδομένα από το Σουηδικό Ιατρικό Αρχείο Γεννήσεων (Swedish Medical Birth Registry) που περιλαμβάνουν 2014 νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν Βουδεσονίδα για το άσθμα νωρίς κατά τη διάρκεια της κύησης, αφορούν το 1999: 1675 μητέρες έλαβαν και β₂-αγωνιστές, 16 άλλα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μαζί με τη Βουδεσονίδα και 316 μόνο το φάρμακο αυτό. Συνολικά, 76 νεογνά (3,8%) παρουσίασαν μια συγγενή διαταραχή, σε σύγκριση με το 3,5% των νεογνών από το 1995-1997. Μείζονες δομικές ανωμαλίες παρουσίασαν 41 νεογνά, ενώ 35 είχαν ελάσσονες και/ή μεικτές ανωμαλίες. 5 από τις μείζονες ανωμαλίες ήταν χρωμοσωμικές. Είναι απίθανο αυτές να οφείλονται στη φαρμακευτική θεραπεία. Το αρχείο αυτό ενημερώθηκε το 2003. Τώρα, αναφέρονται 2968 γυναίκες που έλαβαν Βουδεσονίδα κατά την κύηση, που έφεραν στον κόσμο ζώντα και υγιή νεογνά, όχι πρόωρα και χωρίς νεκρές γεννήσεις. Το παραπάνω αρχείο δε σχεδιάστηκε για να εντοπίσει συσχέτιση ή μη της Βουδεσονίδης με συγγενείς ανωμαλίες.

Από την κατασκευαστική εταιρία της εισπνεόμενης Βουδεσονίδης για το άσθμα, εξετάστηκαν το 1999, 21 έγκυοι οι οποίες έλαβαν το φάρμακο κατά την κύηση. 2 από τις κύσεις τερματίστηκαν με θέληση της εγκύου, 1 γυναίκα απέβαλε, 3 είχαν άγνωστα αποτελέσματα κύησης, 13 γέννησαν φυσιολογικά νεογνά και 2 γέννησαν παιδιά με συγγενείς δυσπλασίες. Στη μια περίπτωση, η 27χρονη μητέρα λάμβανε την περίοδο της σύλληψης Βουδεσονίδα 1600 mcg/ημέρα, πρεδνιζόνη 10

mg/ημέρα και ένα από του στόματος αντισυλληπτικό (λεβονοργεστρέλη και αιθυνυλοιστραδιόλη). Για άγνωστο λόγο γέννησε πρόωρα με Καισαρική τομή στις 30 εβδομάδες ένα θήλυ νεογνό με στένωση της αορτής. Στη δεύτερη περίπτωση, η 41χρονη μητέρα λάμβανε άγνωστη δόση Βουδεσονίδης για 22 ημέρες και τη διέκοψε όταν έμαθε για την εγκυμοσύνη. 7 μήνες αργότερα, γέννησε ένα θήλυ νεογνό με ποικίλες δομικές ανωμαλίες που απεβίωσε την 8^η ημέρα της ζωής του.

Μια έρευνα του 2003 στη Σουηδία, προσπάθησε να συνδέσει τη χρήση φαρμάκων κατά την αρχή της κύησης με καρδιακές ανωμαλίες. 5015 περιπτώσεις με συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες που δεν οφείλονταν σε χρωμοσωμικές παθήσεις συγκρίθηκαν με όλα τα νεογνά της Σουηδίας από το 1995-2001 (577.730). Για την εισπνεόμενη Βουδεσονίδα, υπήρχαν 16 περιπτώσεις καρδιακών ανωμαλιών σε 6557 εκτεθειμένες γυναίκες (OR 1,12, 95% CI 0,87-1,44).

Γενικά, λοιπόν, ενώ η Βουδεσονίδα είναι τοξική και τερατογόνα στα ζώα, στον άνθρωπο δεν έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση του φαρμάκου με ανωμαλίες κατά την κύηση, εκτός από κάποιες καρδιακές ανωμαλίες που προαναφέρθηκαν. Έτσι, συνιστάται, εφόσον υπάρχει θέμα άσθματος στη μητέρα, να χορηγούνται εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή κατά την κύηση, γιατί τα οφέλη τους για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό είναι περισσότερα από τους πιθανούς κινδύνους.

Σε ό, τι αφορά το θηλασμό, ενώ δεν ξέρουμε ακριβώς τι μπορεί να προκαλέσει η εκκρινόμενη στο γάλα Βουδεσονίδα, η κατασκευαστική εταιρία συνιστά να διακόπτεται ο θηλασμός, εφόσον η μητέρα πρέπει οπωσδήποτε να λάβει εισπνεόμενη Βουδεσονίδα.

Κωδεΐνη (Codeine, κατηγορία κατά FDA:C/D σε μακρές περιόδους χορήγησης ή σε μεγάλες δόσεις στο τέλος κύησης)

Η Κωδεΐνη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό που χρησιμοποιείται και ως αντιβηχικό.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε κουνέλια, ποντίκια, αρουραίους και χάμστερ, η υποδόρια Κωδεΐνη συνδέθηκε με κρανιοσχιση, σκελετικές ανωμαλίες, μειωμένο εμβρυικό βάρος και μηνιγγοεγκεφαλοκήλη. Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση με από του στόματος χορήγηση Κωδεΐνης.

Μια έρευνα του 1977, κατέγραψε 50.282 ζεύγη μητέρων-παιδιών, 563 από τα οποία είχαν εκτεθεί στο 1^ο τρίμηνο της κύησης στην Κωδεΐνη. Το φάρμακο συνδέθηκε με 6 μεμονωμένα είδη ανωμαλιών: αναπνευστικές (8 περιπτώσεις), των γεννητικών οργάνων, εκτός του υποσπαδία (7), σύνδρομο Down (1), όγκοι(4), ομφαλοκήλη (3) και βουβωνοκήλη (12). 2522 κύσεις με χρήση Κωδεΐνης οποτεδήποτε στους 9 μήνες, μελετήθηκαν. 4 πιθανές συσχετίσεις ανευρέθηκαν: υδροκέφαλο (7 περιπτώσεις), πλωρική στένωση (8), ομφαλοκήλη (7) και βουβωνοκήλη (51).

Σε μια μελέτη όπου εξετάστηκαν 1427 νεογνά με ανωμαλίες με 3001 νεογνά ελέγχου, η χρήση οπιοειδών (και κυρίως Κωδεΐνης) στο 1^ο τρίμηνο κύησης συνδέθηκε με βουβωνοκήλη, καρδιακές και κυκλοφορικές ανωμαλίες, χειλο-και υπερωιο-σχιστίες (το ίδιο έδειξε και μια μεγάλη φιλανδική μελέτη), δυσπλασία ισχίου κι άλλες μυοσκελετικές ανωμαλίες. Τέλος, μια έρευνα σε 390 βρέφη με συγγενείς καρδιοπάθειες συγκρινόμενα με 1254 υγιή βρέφη, έδειξε υψηλότερα ποσοστά έκθεσης των πρώτων σε ποικίλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της Κωδεΐνης.

Μια έρευνα του 2003 μελέτησε τη συσχέτιση των οπιομανών μητέρων με το στραβισμό στα νεογνά τους. Σε περίοδο 18 μηνών από το 1998-2000, γεννήθηκαν 72 παιδιά από οπιομανείς μητέρες, 50 από τα οποία αντιμετωπίστηκαν για σύνδρομο

στέρησης από τα οπιοειδή. Κατά την κύηση, 4% των μητέρων πήραν μορφίνη ή Κωδεΐνη κι οι υπόλοιπες έπαιρναν άλλα οπιοειδή, ακόμα και βενζοδιαζεπίνες και αμφεταμίνες. 49 από τις 72 μητέρες-παιδιά(6-39 μηνών) τελικά ήρθαν σε επαφή με τους ερευνητές: 29 από τα παιδιά αυτά εξετάστηκαν πλήρως οφθαλμολογικά. Στραβισμός ανιχνεύτηκε στα 7 (14%) παιδιά κι ένα άλλο 14% είχε ιστορικό στραβισμού. Η μέση ηλικία στην οποία σημάνθηκε το οφθαλμολογικό συμβάν στις 14 αυτές περιπτώσεις ήταν οι 8,5 μήνες. Η επίπτωση του στραβισμού ήταν τουλάχιστον 10 φορές αυτής του γενικού πληθυσμού.

Η χρήση της Κωδεΐνης κατά τον τοκετό, προκαλεί νεογνική αναπνευστική δυσχέρεια, όπως κι άλλα ναρκωτικά αναλγητικά.



Σε γενικές γραμμές, δεν υπάρχει σαφής ένδειξη ότι η Κωδεΐνη ή τα άλλα οπιοειδή αναλγητικά συνδέονται με δομικές ανωμαλίες του εμβρύου. Το μόνο που ξέρουμε με σιγουριά είναι ότι η εμβρυική και νεογνική θνησιμότητα είναι μεγάλη σε μητέρες εθισμένες στα οπιοειδή ή που παίρνουν μεγάλες δόσεις από αυτά στο δεύτερο μισό της κύησης ή περί τον τοκετό.

Αναφορικά με τον θηλασμό, η Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία δεν απαγορεύει την Κωδεΐνη στο θηλασμό. Όμως, η μακράς διάρκειας χρήση της (>1-2 ημέρες) από τη θηλάζουσα είναι επικίνδυνη ακόμα και για νεογνικό θάνατο, σύμφωνα με έρευνες.

Δεξτρομεθορφάνη (Dextromethorphan, κατηγορία κατά FDA:C)

Η Δεξτρομεθορφάνη προέρχεται από το ναρκωτικό αναλγητικό λεβορφορικό, που χρησιμοποιείται ευρέως ως αντιβηχικό και δεν καταστέλλει σχεδόν καθόλου το ΚΝΣ. Όταν συγχορηγείται με αιθανόλη, αποφεύγεται από τις έγκυες, γιατί η αιθανόλη έχει γνωστή τερατογόνο δράση.

Μελέτες σε πειραματόζωα για τη δράση της Δεξτρομεθορφάνης δεν υπάρχουν πολλές. Σε ό, τι αφορά τον άνθρωπο, το 1977 καταγράφηκαν 50.282 ζεύγη μητέρων-νεογνών, 300 απ' τα οποία έλαβαν Δεξτρομεθορφάνη κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης. 24 από τα νεογνά αυτά είχαν μια συγγενή διαταραχή, ένας SRR 1,18. Για χρήση του φαρμάκου οποτεδήποτε κατά την κύηση, 580 περιπτώσεις καταγράφηκαν, 15 από τις οποίες είχαν μια συγγενή ανωμαλία (SRR 1,39). 10 από αυτές είχαν βουβωνοκήλη. Οι SRRs δεν υποστηρίζουν μια σχέση μεταξύ του φαρμάκου και των συγγενών αυτών ανωμαλιών.

Στοιχεία από την Ισπανική Συνεργατική Μελέτη Συγγενών Ανωμαλιών (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations, ECEMC), που αφορούσε την προγεννητική έκθεση σε αντιβηχικά περιέχοντα Δεξτρομεθορφάνη, δημοσιεύτηκε το 2001. Όλα τα νεογνά της Ισπανίας εξετάστηκαν τις 3 πρώτες μέρες της ζωής τους για συγγενείς ανωμαλίες. Η έρευνα αφορούσε την περίοδο 1976-1998 και περιελάμβανε 1.575.388 νεογνά, 27.864 από τα οποία είχαν συγγενή ανωμαλία μέχρι την 3^η μέρα της ζωής τους. Κάθε νεογνό και το νεογνό ελέγχου του ελήφθησαν από το ίδιο νοσοκομείο. Μεταξύ των μητέρων της πρώτης ομάδας νεογνών και αυτών της δεύτερης, 0,26% (N=70) και 0,18% (N=48) αντίστοιχα, είχαν λάβει αντιβηχικά φάρμακα με Δεξτρομεθορφάνη κατά το 1^ο τρίμηνο. Λαμβάνοντας υπόψη τους τα δεδομένα για πάνω από 600 συγγενείς ανωμαλίες, οι ερευνητές δεν εντόπισαν κάποια εμφανή σχέση μεταξύ της Δεξτρομεθορφάνης και των συγγενών αυτών διαμαρτιών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω αλλά και παρόμοια αποτελέσματα άλλων ερευνών, οι επιστήμονες πιστεύουν ότι η Δεξτρομεθορφάνη δεν αποτελεί σημαντικό τερατογόνο παράγοντα στην εγκυμοσύνη και γι' αυτό δεν απαγορεύεται η χορήγησή της κατά τη διάρκεια αυτής.

Στο θηλασμό, δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της Δεξτρομεθορφάνης, η οποία πιθανότατα εκκρίνεται στο γάλα. Και πάλι, εδώ απαγορεύεται η χορήγηση σε θηλάζουσες του φαρμάκου αυτού μαζί με αιθανόλη. Μόνη της η Δεξτρομεθορφάνη θεωρείται συμβατή με το θηλασμό.

β-Λακτάμες

Δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων.

Πενικιλίνη G και οξεάντογες πενικιλίνες

Φάσμα: 1) Gram θετικοί κόκκοι, 2) Gram θετικά βακτήρια, 3) Gram αρνητικοί κόκκοι, 4) Gram αρνητικά βακτήρια.

Αντενδείξεις: Ιστορικό υπερευαισθησίας στις πενικιλίνες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γενικώς είναι ατοξικές. Το μεγαλύτερο μειονέκτημά τους είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, με σοβαρότερη μορφή το αναφυλακτικό σοκ, το οποίο είναι σπάνιο και εκδηλώνεται κυρίως με την παρεντερική χορήγηση.

Προσοχή απαιτείται επί νεφρικής ανεπάρκειας οπότε λόγω αθροίσεως του φαρμάκου δυνατόν να υπάρξει τοξική επίδραση στο ΚΝΣ (σπασμοί).

• BENZAΘΙΝΙΚΗ

ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

Ενδείξεις: Προτιμάται στη χημειοπροφύλαξη του ρευματικού πυρετού, στο υποτροπιάζον ερυσίπελας και στη σύφιλη.

• BENΖΥΛΟΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ ΝΑΤΡΙΟΥΧΟΣ ή ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ G

Μπορεί να χορηγηθεί στη διάρκεια του τοκετού για την προφύλαξη του εμβρύου από λοίμωξη με στρεπτόκοκκο της ομάδας B που συχνά βρίσκεται στο γεννητικό σωλήνα της εγκύου και αποτελεί σημαντική αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.

• ΠΡΟΚΑΪΝΟΥΧΟΣ ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ

• ΦΑΙΝΟΞΥΜΕΘΥΛΟΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ ή ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΗ V

Κύηση: Διέρχονται τον πλακούντα σε μικρές συγκεντρώσεις και είναι ανιχνεύσιμες στο αμνιακό υγρό. Η κάθαρση τους είναι ταχύτερη στη διάρκεια της κύησης οπότε η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις, τερατογόνος ή εμβρυοτοξική δράση. Έγκυες που υποβάλλονται σε θεραπεία για σύφιλη μπορεί να εμφανίσουν αντίδραση Jarisch-Herxheimer, μια εμπύρετη αντίδραση, συχνά με πονοκέφαλο και μυαλγία. Η παρακολούθηση του εμβρύου σε αυτή την περίπτωση συστήνεται καθώς μπορεί να συμβούν συστολές της μήτρας. Δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις διάφορες πενικιλίνες όσον αφορά στην ασφάλεια τους κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία: Μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στη διάρκεια του θηλασμού.

Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες

Η μοναδική τους κλινική ένδειξη είναι η θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικούς στην βενζυλοπενικιλίνη σταφυλοκόκκους και η χειρουργική πρόληψη (καρδιοχειρουργική, ορθοπεδική) σε χώρες όπου η αντοχή στην μεθικιλίνη δεν είναι συχνή.

• ΔΙΚΛΟΞΑΚΙΛΛΙΝΗ

Προσοχή στη χορήγηση: Δεν πρέπει να χορηγείται συγχρόνως με β-λακτάμες και αμινογλυκοσίδες. Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται σε νεογνά.

• ΚΛΟΞΑΚΙΛΛΙΝΗ

Κύηση: Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Γαλουχία: Μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στη διάρκεια του θηλασμού.

Αμπικιλλίνη και συναφείς β-λακτάμες

Φάσμα: Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella sp, Shigella sp, Campylobacter sp, Enterococcus sp, Listeria monocytogenes. Ανθεκτικά εξ ορισμού είναι τα στελέχη Klebsiella sp, Enterobacter sp, Yersinia enterocolitica, Serratia marcescens, Bacteroides fragilis, Proteus vulgaris και rettgeri. Ανθεκτικοί ακόμη είναι και οι γονόκοκκοι οι ανθεκτικοί στην πενικιλλίνη και οι σταφυλόκοκκοι που παράγουν πενικιλινάση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Χαρακτηριστικό (πρώιμο ή όψιμο) κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, ιδιαιτέρως σε πάσχοντες από λοιμώδη μονοπυρήνωση, λεμφογενή λευχαιμία, σε άτομα που λαμβάνουν συγχρόνως αλλοπουρινόλη και σε AIDS. Θετική αντίδραση Coombs.

Αλληλεπιδράσεις: Η προβενεσίδη αυξάνει τα επίπεδά της στο αίμα, ενώ οι τετρακυκλίνες μειώνουν τη βακτηριοκτόνο δράση της. Κατά τον προσδιορισμό του σακχάρου των ούρων με αντιδραστήριο θειϊκού χαλκού μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε άτομα με ιστορικό ευαισθησίας σε οποιαδήποτε άλλη πενικιλλίνη, άσθματος, εκζέματος, σε πάσχοντες από λοιμώδη μονοπυρήνωση, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία.

- **ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ**

Μπορεί να χορηγηθεί στη διάρκεια του τοκετού για την προφύλαξη του εμβρύου από λοίμωξη με στρεπτόκοκκο της ομάδας B που συχνά βρίσκεται στο γεννητικό σωλήνα της εγκύου και αποτελεί σημαντική αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Επίσης χορηγείται προφυλακτικά σε πρόωρη ρήξη των υμένων, καθυστερώντας τον τοκετό.

- **ΑΜΟΞΥΚΙΛΛΙΝΗ**

- **ΜΠΑΚΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ**

Κύηση: Διέρχονται τον πλακούντα σε μικρές συγκεντρώσεις και είναι ανιχνεύσιμες στο αμνιακό υγρό. Η κάθαρση τους είναι ταχύτερη στη διάρκεια της κύησης οπότε η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις, τερατογόνος ή εμβρυοτοξική δράση. Έγκυες που υποβάλλονται σε θεραπεία για σύφιλη μπορεί να εμφανίσουν αντίδραση Jarisch-Herxheimer - μια εμπύρετη αντίδραση, συχνά με πονοκέφαλο και μυαλγία. Η παρακολούθηση του εμβρύου σε αυτή την περίπτωση συστήνεται καθώς μπορεί να συμβούν συστολές της μήτρας. Δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις διάφορες πενικιλλίνες όσον αφορά στην ασφάλεια τους κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία: Μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στη διάρκεια του θηλασμού. Αποβάλλονται στο μητρικό γάλα και μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο θηλάζον βρέφος.

Αναστολείς των β-λακταμασών

Έχουν πολύ μικρή αντιμικροβιακή δράση, αλλά τους διακρίνει η ικανότητα να αναστέλλουν β-λακταμάσες τις οποίες δεσμεύουν σταθερά γιαυτό και αποκαλούνται μη αναστρέψιμοι αναστολείς (non reversible inhibitors). Δρουν αναστέλλοντας τη δράση των σταφυλοκοκκικών και πολλών πλασμιδιακών λακταμασών, καθιστώντας έτσι ευαίσθητα μικρόβια που προηγουμένως ήταν ανθεκτικά στα υπό χορήγηση φάρμακα.

Φάσμα: Περιλαμβάνονται στελέχη σταφυλοκόκκων ανθεκτικών στην πενικιλίνη (σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη πρέπει να θεωρούνται ανθεκτικοί στους προαναφερθέντες συνδυασμούς), γονόκοκκοι, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* και *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* και πολλά στελέχη αναεροβίων, περιλαμβανομένου και του *Bacteroides fragilis*. Ανθεκτικά πρέπει να θεωρούνται η *Pseudomonas aeruginosa* και τα περισσότερα στελέχη *Enterobacter* sp, *Providencia* sp και *Morganella morganii*.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στην πενικιλίνη ή κλαβουλανικό οξύ. Ιστορικό ικτέρου ή ηπατικής δυσλειτουργίας από πενικιλίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Συχνότερα αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα και εκδηλώνονται ως διάρροια, ναυτία, έμετοι. Άτυπα δυσπεπτικά ενοχλήματα. Σπανιότερα αναφέρονται αλλεργικές αντιδράσεις (εξανθήματα, κνίδωση, αναφυλαξία, αγγειονευρωτικό οίδημα, τοξική επιδερμόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson) Έχουν επίσης αναφερθεί ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος. Σπανίως παράταση χρόνου ροής, κεφαλαλγία, ίλιγγος, σπασμοί, φλεβίτιδα στο σημείο των ενέσεων.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ηπατική δυσλειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια.

• ΑΜΟΞΥΚΙΛΛΙΝΗ + ΚΛΑΒΟΥΛΑΝΙΚΟ ΟΞΥ, ΑΜΠΙΚΙΛΛΙΝΗ + ΣΟΥΛΑΜΠΙΑΚΤΑΜΗ

Κύηση: Διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανευρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η κάθαρση τους στη διάρκεια της κύησης είναι ταχύτερη. Προτείνεται η χρήση τους μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στη διάρκεια του θηλασμού. Η χορήγηση του κλαβουλανικού συστήνεται μόνο όταν είναι κρίνεται απαραίτητη.

Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες

Είναι δραστικές εναντίον κυρίως στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* και βασική τους ένδειξη είναι οι λοιμώξεις από αυτή. Επίσης είναι δραστικές και εναντίον ορισμένων στελεχών πρωτέα και σερράτιας. Διασπώνται από τις μικροβιακές πενικιλινάσες. Γενικώς σε βαριές λοιμώξεις από ψευδομονάδα οι αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη λόγω συνεργικής δράσης. Οι αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες σε συνδυασμό με μια αμινογλυκοσίδη αποτελούν θεραπευτικό σχήμα εκλογής σε εμπύρετα επεισόδια λευκοπενικών ασθενών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (φαρμακευτικός πυρετός, ηωσινοφιλία, δερματικά εξανθήματα) δυνατόν να συμβούν. Σπανίως παρατηρείται ανατάξιμη ηπατοτοξικότητα. Από το αίμα δυνατόν να παρατηρηθεί ανατάξιμη ουδετεροπενία και διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων αλλά πολύ λιγότερο απ' ό,τι με την καρμπενικιλίνη και τικαρκιλίνη. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: δυνατόν να παρατηρηθεί υποκαλιαιμία, ενώ ο κίνδυνος υπερφορτώσεως νατρίου με την πιπερακιλλίνη είναι μειωμένος.

• ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ

• ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ

+

ΤΑΖΟΜΠΙΑΚΤΑΜΗ

Ενδείξεις: Λοιμώξεις από μικροοργανισμούς ανθεκτικούς στη πιπερακιλλίνη (π.χ. *Klebsiella* sp, *Enterobacter cloacae*, *Proteus* spp, *Providencia* spp). Κυρίως νοσοκομειακές λοιμώξεις όπως και χειρουργικές λοιμώξεις της κοιλίας.

Κύηση: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Άλλες πενικιλλίνες

Έχουν δραστηριότητα εναντίον πολλών Gram αρνητικών μικροβίων συμπεριλαμβανομένης και της σαλμονέλλας του τύπου.

Ενδείξεις: Λοιμώξεις από σαλμονέλλες όταν η χορήγηση κο-τριμοξαζόλης δεν είναι δυνατή (από υπερευαισθησία του αρρώστου) ή σε ανθεκτικότητα του μικροβίου σε άλλα ενδεικνυόμενα αντιβιοτικά και λοιμώξεις από σιγκέλλες. Επίσης σε ουρολοιμώξεις από καλοβακτηρίδιο ανθεκτικό στην αμπικιλίνη.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε άτομα με ιστορικό αλλεργικών εκδηλώσεων. Σε παρατεταμένη χορήγηση παρακολούθηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας.

• ΜΕΚΙΛΛΙΝΑΜΗ

Κύηση: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη, να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Οι κεφαλοσπορίνες είναι βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά με ευρύ φάσμα που περιλαμβάνει gram(+) και gram(-) κόκκους και gram(-) βακτήρια. Ανήκουν στις β-λακτάμες και ταξινομούνται σε 4 γενεές βάσει των φαρμακοκινητικών τους ιδιοτήτων. Σημαντικό μειονέκτημα τους είναι ότι δεν έχουν δράση έναντι σταφυλοκόκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA), λιστέριας και εντερόκοκκων.

• ΠΡΩΤΗΣ ΓΕΝΕΑΣ

Παρεντερικές

Κεφαλοθίνη

Κεφαζολίνη

Κεφαπρίνη

Κεφραδίνη

Από του στόματος

Κεφαλεξίνη

Κεφαδροξίλη

Φάσμα: Η πρώτη γενεά είναι δραστικότερη έναντι των gram(+) κόκκων όπως των σταφυλοκόκκων και στρεπτοκόκκων. Έχει δράση έναντι των gram(-) βακτηρίων E.coli, K. pneumoniae, P.mirabilis, N.gonorrhoeae, N.meningitidis. Οι αιμόφιλοι γενικώς είναι ανθεκτικοί.

Ενδείξεις: Ως εναλλακτική λύση στη θεραπεία σταφυλοκοκκικών και στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων επί αλλεργίας στις πενικιλλίνες. Έχουν ευρέως χρησιμοποιηθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις

Κύηση: Οι κεφαλοσπορίνες α' γενεάς γενικά θεωρούνται ασφαλείς στην κύηση (class B). Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να αποδεικνύουν την ασφάλεια τους αλλά δεν υπάρχουν ούτε στοιχεία που να τις ενοχοποιούν για διαμαρτίες της διάπλασης. Έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα των εγκύων από τις μη έγκυες. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται μόνο 2 περιπτώσεις σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε έγκυο μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κεφαζολίνης.

• ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΕΑΣ

Παρεντερικές	Από του στόματος
Κεφαμανδόλη	Κεφακλόρη
Κεφοξιτίνη	Κεφατριζίνη
Κεφουροξίμη	Κεφπροξίλη
Κεφορανίδα	Κεφουροξίμη-αζετίλη
Κεφμεταζόλη	Λορακαρμπέφη
Κεφοτετάνη	

Φάσμα: Ισχυρότερη δράση έναντι gram(-). Καλύπτει επιπλέον Enterobacter, Serratia, Proteus, αιμοφίλους. Ασθενέστερη δράση έναντι gram(+) κόκκων. Οι κεφοξιτίνη και η κεφοτετάνη καλύπτουν αναερόβια περιλαμβανομένων και των στελεχών Bacteroides fragilis. Ειδικότερα η κεφοξιτίνη (mefoxil) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη εναντίον γυναικολογικών σηπτικών καταστάσεων περιλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου της πυέλου. Δεν έχουν δράση έναντι ψευδομονάδας.

Ενδείξεις: Ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις αναπνευστικού, λοιμώξεις μαλακών μορίων, χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική.

Κύηση: Οι κεφαλοσπορίνες β' γενεάς γενικά θεωρούνται ασφαλείς στην κύηση (class B) με εξαίρεση την κεφπροξίλη (procef) η οποία ενοχοποιείται για περιγεννητικό κνησμό, κολπίτιδα, λευκοπενία και θρομβοπενία και χορηγείται μόνο αν κριθεί απαραίτητο τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και κατά τον θηλασμό. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επίσης κατά την χορήγηση της κεφαμανδόλης (mandokef) η οποία δύναται να προκαλέσει αιμορραγία διότι ανταγωνίζεται τη βιταμίνη K, η χορήγηση της οποίας συνήθως διορθώνει το πρόβλημα.

• ΤΡΙΤΗΣ ΓΕΝΕΑΣ

Παρεντερικές	Από του στόματος
Κεφοταξίμη	Κεφιξίμη
Κεφτριαζόνη	Κεφτιμπουτένη
Κεφοπεραζόνη	Κεφποδοξίμη
Κεφταζιδίμη	Κεφεταμέτη
Κεφσουλοντίνη	

Φάσμα: Χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη σταθερότητα έναντι των β-λακταμασών των gram(-). Καλύπτουν και στελέχη P.aeruginosa. Υστερούν σε δραστηριότητα έναντι των gram(+). Είναι σχετικά δραστικές έναντι αναερόβιων κόκκων. Η κεφτιζοξίμη έχει την καλύτερη δράση έναντι αναερόβιων.

Ενδείξεις: Νοσοκομειακές λοιμώξεις, εμπύρετος ουδετεροπενία, αυτόματη περιτονίτιδα σε κιρρωτικούς, βακτηριακή μηνιγγίτιδα, γονοκοκκική ουρηθρίτιδα, νόσος Lyme.

Κύηση: Η κεφεταμέτη και η κεφτιμπουτένη καλό είναι να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Η κεφιξίμη (ceftoral) και η κεφποδοξίμη δεν πρέπει να χορηγούνται αυστηρά. Η κεφτριαζόνη (rocephin) θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή και μόνο σε σοβαρές λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή της εγκύου (πχ. μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία) καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της. Έχουν γίνει αρκετές πειραματικές μελέτες σε πιθήκους οι οποίες δεν ανέδειξαν τερατογεννέσεις.

• ΤΕΤΑΡΤΗΣ ΓΕΝΕΑΣ

Κεφεπίμη
Κεφπιρόμη

Φάσμα: Έχουν ισχυρή δράση έναντι εντεροβακτηριακών και ψευδομονάδας, καλύπτουν gram(+) κόκκους (σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι)

Ενδείξεις: Νοσοκομειακές λοιμώξεις, χειρουργικές νοσοκομειακές λοιμώξεις κοιλιάς

Κύηση: Η κεφεπίμη (maxipime) καλό είναι να αποφεύγεται κατά την κύηση εκτός κι αν υπάρχει απόλυτη ανάγκη να χορηγηθεί.

Καρμπασεφέμες

ΛΟΡΑΚΑΡΜΠΕΦΗ

Νεώτερο β-λακταμικό αντιβιοτικό. Μικροβιοκτόνο δράση. Είναι δραστικό έναντι θετικών και αρνητικών κατά Gram αεροβίων βακτηρίων (δεν είναι δραστικό έναντι των ανθεκτικών στην μεθικιλίνη σταφυλοκόκκων) ομοιάζοντας στο αντιμικροβιακό φάσμα με τις κεφαλοσπορίνες της α' γενεάς.

Ενδείξεις: Ήπιες έως μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού, δέρματος και ουροφόρων οδών από ευαίσθητα στο αντιβιοτικό μικρόβια.

Αντενδείξεις: Γνωστή αλλεργία στο δραστικό συστατικό, τις κεφαλοσπορίνες ή τη πενικιλίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ήπιες ή σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλαξία, σύνδρομο Stevens-Johnson, απλαστική, αιμολυτική αναιμία, αιμορραγίες, ακοκκιοκυτταραιμία, τοξική νεφροπάθεια, ηπατική δυσλειτουργία μέχρι χολοστάσεως). Παράταση χρόνου Quick, θετική δοκιμασία Coombs, αύξηση LDH.

Κύηση: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος δράση. διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανευρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η κάθαρση τους στη διάρκεια της κύησης είναι ταχύτερη. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Μόνο πολύ μικρές ποσότητες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Μονομπακτάμες

Ενδείξεις: Αποκλειστικώς για τη θεραπεία των Gram- νοσοκομειακών λοιμώξεων, όπως πνευμονία, οξεία πυελονεφρίτιδα, Gram- σηψαιμία, μηνιγγίτιδα που προκαλείται από Hemophilus influenzae και Neisseria meningitidis, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις σε συνδυασμό με κλινδαμυκίνη ή μια νιτροϊμιδαζόλη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι πολύ πιο σπάνιες απ' ό,τι με τις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες και πρακτικώς δεν υπάρχει διασταυρούμενη αλλεργία με αυτές, γιατί και μπορεί να δοθεί σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στις πενικιλίνες χωρίς ιδιαίτερο κίνδυνο. Σποραδικές περιπτώσεις αύξησης των SGOT, SGPT, με επάνοδο στα φυσιολογικά επίπεδα έχουν παρατηρηθεί καθώς και αύξηση του ουρικού οξέος.

ΑΖΤΡΕΟΝΑΜΗ

Κύηση: υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος δράση. διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανευρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η κάθαρση τους στη διάρκεια της κύησης είναι ταχύτερη. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: μόνο πολύ μικρές ποσότητες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Καρμπαπενέμες

Φάσμα: Το φάσμα της ιμιπενέμης αφορά όλα σχεδόν τα συνήθη παθογόνα αερόβια και αναερόβια gram θετικά και gram αρνητικά βακτήρια. Στο φάσμα της περιλαμβάνονται στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες της γ' γενιάς, και τις αμινογλυκοσίδες όπως και πολυανθεκτικά στελέχη *Acinetobacter anitratus*, αλλά η εμφάνιση αντοχής στη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής δεν είναι σπάνια. Εξ ορισμού ανθεκτικοί στην ιμιπενέμη είναι οι μικροοργανισμοί *Pseudomonas cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, οι ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκοι, όπως και μερικοί από τους ανθεκτικούς στην αμπικιλίνη εντεροκόκκους, τα κορυνοβακτηρίδια JK και το *Clostridium difficile*. Το αντιμικροβιακό φάσμα της μεροπενέμης είναι παρόμοιο με εκείνο της ιμιπενέμης, ενώ είναι δραστικότερη έναντι των Gram αρνητικών βακτηρίων. Εν τούτοις η αντοχή είναι διασταυρούμενη σχεδόν για όλα τα στελέχη.

Ενδείξεις: Βακτηριαμία-Σηψαιμία από πολυανθεκτικά μικρόβια νοσοκομειακής προελεύσεως. Λοιμώξεις από νοσοκομειακά πολυανθεκτικά μικρόβια.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στις β-λακτάμες.

ΙΜΙΠΕΝΕΜΗ+ΣΙΛΑΣΤΑΤΙΝΗ

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό, όπως έμετος και διάρροια. Περιγράφονται ακόμη αντιδράσεις τύπου υπερευαισθησίας και φαρμακευτικός πυρετός, ή υποκείμενες παθήσεις του ΚΝΣ σπανίως ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία και θετική Coombs. Σε ασθενείς που παίρνουν υψηλές δόσεις ή πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια δυνατόν να εμφανιστεί νεφροτοξικότητα.

Αλληλεπιδράσεις: Η χλωραμφενικόλη ανταγωνίζεται τη δράση της, ενώ η ιμιπενέμη λόγω επαγωγής χρωμοσωματικών β-λακταμασών ανταγωνίζεται τη δράση συγχωρηγούμενων β-λακταμών (τικαρκιλίνη, ουρεϊδοπενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς).

Κύηση: Η χορήγηση της πρέπει να αποφεύγεται καθώς έχει αποδειχθεί να είναι τοξική σε μελέτες στα ζώα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή τερατογόνος δράση στο έμβρυο. Διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανευρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η κάθαρση τους στη διάρκεια της κύησης είναι ταχύτερη. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Πολύ μικρή ποσότητα απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και η χρήση της θεωρείται ασφαλής.

ΜΕΡΟΠΕΝΕΜΗ

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στις β-λακτάμες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Είναι γενικά σπάνιες. Αφορούν κυρίως τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της iv ή im ένεσης, δερματικές αντιδράσεις με τη μορφή εξανθήματος, κνησμού ή κνιδώσεως. Επίσης γαστρεντερικές ενοχλήσεις, ουδετεροπενία, ηωσινοφιλία, θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία, θετική άμεση ή έμμεση δοκιμασία Coombs και αύξηση στον ορό της χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης όπως και της LDH.

Κύηση: Διέρχονται τον πλακούντα και μπορούν να ανευρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό και το έμβρυο. Η κάθαρση τους στη διάρκεια της κύησης είναι ταχύτερη. υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις ή τερατογόνος δράση στο έμβρυο.

Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις και η χρήση της δεν θεωρείται επιβλαβής.

Αμινογλυκοσίδες

ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ, ΝΕΟΜΥΚΙΝΗ, ΚΑΝΑΜΥΚΙΝΗ, ΓΕΝΤΑΜΥΚΙΝΗ, ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗ, ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ, ΝΕΤΙΛΑΜΙΚΙΝΗ, ΠΑΡΟΜΟΜΥΚΙΝΗ, ΣΠΕΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ, ΡΙΒΟΣΤΑΜΥΚΙΝΗ

Οι αμινογλυκοσίδες συγκαταλέγονται στους αναστολείς πρωτεϊνσύνθεσης των βακτηρίων. Συγκεκριμένα εισδύουν στο βακτήριο μέσω ενός οξυγονο-εξαρτώμενου συστήματος, ενώνονται με την 30S υπομονάδα του ριβοσώματος και είτε εμποδίζουν τη συναρμολόγηση του ριβοσώματος είτε το οδηγούν να διαβάσει λανθασμένα το γενετικό κώδικα. Εμφανίζουν συνεργική δράση με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, επειδή η επίδραση των τελευταίων στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος αυξάνει τη διάχυση των αμινογλυκοσιδών στο βακτήριο.

Φάσμα: Έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα κυρίως έναντι Gram αρνητικών βακτηρίων και δευτερευόντως έναντι Gram θετικών κόκκων. Χαρακτηριστική είναι η ταχεία βακτηριοκτόνος δράση τους έναντι των Gram αρνητικών βακτηρίων καθώς και το αποκαλούμενο «post-antibiotic effect» (χρονική διάρκεια αναστολής του πολλαπλασιασμού των μικροβίων με ή χωρίς την απομάκρυνση του αντιβιοτικού), στο οποίο βασίζεται η εφάπαξ χορήγηση της συνολικής ημερήσιας δόσης τους. Δεν δρουν σε αναερόβιους μικροοργανισμούς καθώς αυτοί δε διαθέτουν το οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα μεταφοράς. Η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιείται μόνο στη θεραπεία της φυματίωσης. Η ανάπτυξη αντοχής στη δράση τους είναι κυρίως η πλασμιδιοεξαρτώμενη σύνθεση ενζύμων που τροποποιούν και αδρανοποιούν τις αμινογλυκοσίδες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα, νευρομυκική παράλυση.

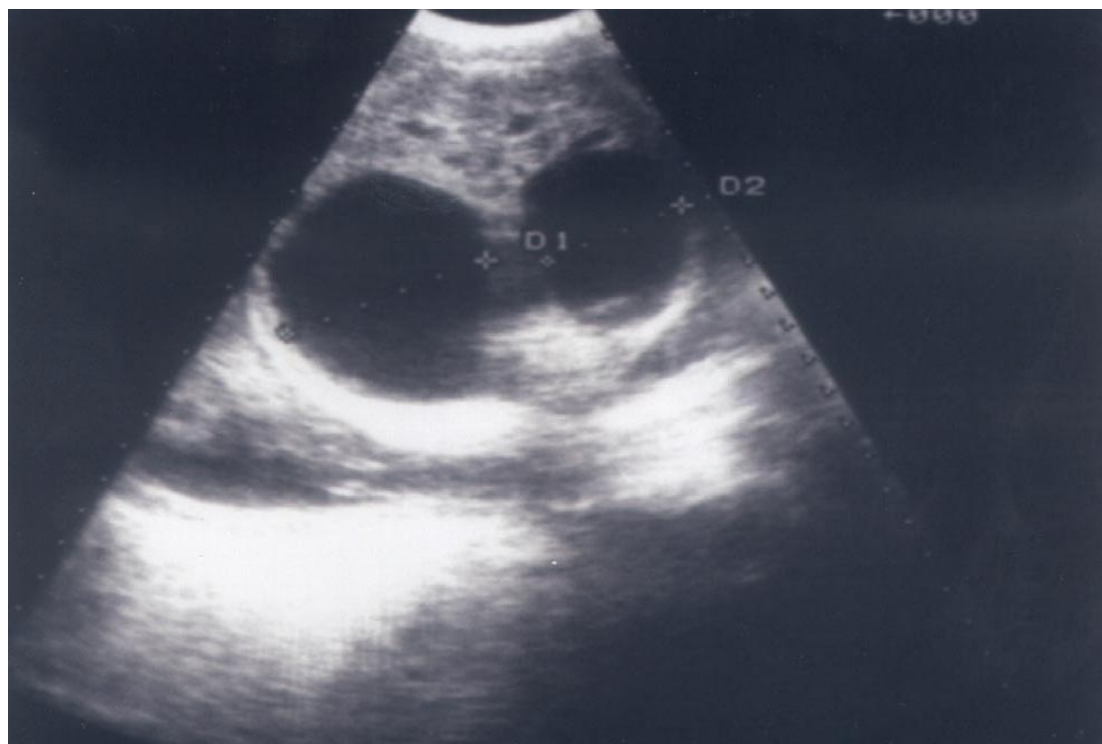
Κύηση: Στις εγκύους η νεφρική απέκκριση των αμινογλυκοσιδών είναι ταχύτερη και μπορεί για αυτό το λόγο να οδηγήσει σε υποθεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό της μητέρας. Οι αμινογλυκοσίδες διέρχονται ταχέως τον πλακούντα. Μετά από χορήγηση αμινογλυκοσιδών στη μητέρα, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα του εμβρύου είναι το 20-40% των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας. Μπορεί να παρατηρηθεί συσσώρευση του φαρμάκου στο πλάσμα, το αμνιακό υγρό και τους νεφρούς του εμβρύου. Σε αναδρομική συγκριτική μελέτη μεταξύ νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες που εκτέθηκαν σε αμινογλυκοσίδες κατά την ενδομήτριο ζωή και άλλων που δεν εκτέθηκαν, δεν παρατηρήθηκε τερατογενετική δράση της γενταμυκίνης και της νεομυκίνης. Συγγενής κώφωση προκαλείται από την στρεπτομυκίνη και την καναμυκίνη, αλλά όχι και από την τομπραμυκίνη. Με την γενταμυκίνη έχει αναφερθεί μόνο μία περίπτωση. Πιο ευαίσθητη περίοδος για πρόκληση συγγενούς κώφωσης θεωρούνται οι πρώτοι τέσσερις μήνες της κύησης. Εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί σε ανθρώπους, δεν παύει ωστόσο να υφίσταται θεωρητικός κίνδυνος. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση νεφρικής δυσπλασίας ύστερα από έκθεση του εμβρύου σε γενταμυκίνη και κορτικοστεροειδή, στην οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανή αιτιολογική συσχέτιση, ενώ έχει αναφερθεί και δεύτερη περίπτωση νεφρικής ανωμαλίας (αμφοτερόπλευρη υδρονέφρωση) σε έμβρυο που στην τρίτη εβδομάδα κύησης εκτέθηκε σε γενταμυκίνη και σιπροφλοξασίνη. Σχετικά με τη ριβοσταμυκίνη δεν υπάρχουν ως τώρα σαφή δεδομένα. Σε προδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε, χορηγήθηκε σε εγκύους

του πρώτου τριμήνου το συγκεκριμένο φάρμακο και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο ποσοστό μειζόνων και ελασσόνων συγγενών ανωμαλιών, προώρων τοκετών και στο βάρος γέννησης των νεογνών, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Η χρήση των αμινογλυκοσιδών δε συνιστάται κατά την κύηση παρά μόνο για την αντιμετώπιση απειλητικών για τη ζωή της εγκύου λοιμώξεων, όπως π.χ το σηπτικό σοκ. Απαραίτητος κρίνεται ο προσδιορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα της εγκύου. Η χρήση τους δεν αποτελεί ένδειξη για διακοπή της κύησης ή διενέργεια προγεννητικού ελέγχου. Εφόσον κρίνεται απαραίτητο, πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας και ακοόγραμμα στο νεογνό.

Γαλουχία: Μελέτη για την ασφάλεια έχει πραγματοποιηθεί μόνο για την γενταμυκίνη, σύμφωνα με την οποία τα νεογνά απορροφούν εντερικά ή συσσωρεύουν λόγω μειονεκτικής απέκκρισης το φάρμακο παρουσιάζοντας αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα, που δεν μπορούν να αγνοηθούν. Καναμυκίνη και τομπραμυκίνη ανιχνεύονται μόνο σε πολύ μικρή ποσότητα στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την αμικασίνη, νεομυκίνη, νετιλμυκίνη, παρομομυκίνη, σπεκτινομυκίνη.

Να χρησιμοποιούνται μόνο όταν είναι ισχυρά ενδεδειγμένα και εφόσον κρίνεται απαραίτητο. Η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται στην όψιμη νεογνική περίοδο, χωρίς όμως ο κίνδυνος ωτοτοξικότητας να μπορεί ακόμη και τότε να αποκλειστεί πλήρως.



Υπερηχογράφημα στην 31^η εβδομάδα κύησης που καταδεικνύει εξεσημασμένη διάταση νεφρικών πυέλων χωρίς συνοδό διάταση καλύκων, εικόνα συμβατή με συγγενή υδρονέφρωση.

Μακρολίδες

**ΕΡΥΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, ΡΟΞΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ,
ΑΖΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, ΤΕΛΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ, ΣΠΙΡΑΜΥΚΙΝΗ**

Συγκαταλέγονται και αυτές στους αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηρίων. Συγκεκριμένα συνδέονται μη αντιστρεπτά σε μια θέση της 50S υπομονάδας του βακτηριακού ριβοσώματος, αναστέλλοντας έτσι τα στάδια μετατόπισης της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Γενικά θεωρούνται βακτηριοστατικά φάρμακα, αν και μπορεί να επιδείξουν βακτηριοκτόνο δράση σε υψηλότερες δόσεις.

Φάσμα: Το αντιμικροβιακό φάσμα της ερυθρομυκίνης είναι όμοιο με της πενικιλίνης και επιπλέον περιλαμβάνει τα χλαμύδια, το μυκόπλασμα της πνευμονίας, το ουρεόπλασμα και τη λεγιονέλλα της πνευμονίας. Η κλαριθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη είναι επίσης πολύ αποτελεσματικές έναντι του αιμόφιλου της γρίπης. Η σπιραμυκίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της τοξοπλάσμωσης. Η ανάπτυξη αντοχής είναι κυρίως πλασμιδιοεξαρτώμενη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: επιγαστρική δυσφορία, χολαστατικός ίκτερος (σπανιότατα), παροδική κώφωση, αλληλεπιδράσεις με θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, καρβαμαζεπίνη, κυκλοσπορίνη, διγοξίνη λόγω μεταβολισμού τους στο ήπαρ από το CYP P450. γενικά όμως θεωρούνται από τα ασφαλέστερα φάρμακα.

Κύηση: Όσον αφορά στη φαρμακοκινητική των μακρολιδών στην κύηση, λίγα είναι γνωστά. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο εμβρυϊκό πλάσμα ανέρχεται στο 5-20% αυτής στο πλάσμα της μητέρας. Σε μελέτες έχει φάνει ότι η μεταφορά της ερυθρομυκίνης, της ροξιθρομυκίνης και της αζιθρομυκίνης είναι μικρότερη του 5%. Στο τρίτο τρίμηνο της κύησης η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα καθυστερεί, οπότε υπάρχει κίνδυνος τα επίπεδα του φαρμάκου να είναι υποθεραπευτικά. Η χρήση των μακρολιδών κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης μπορεί να προκαλέσει ηπατική δυσλειτουργία της μητέρας, η οποία όμως είναι αναστρέψιμη.

Η ερυθρομυκίνη θεωρείται ασφαλές φάρμακο και αποτελεσματικό κατά τη διάρκεια της κύησης. Υπάρχουν δεδομένα για περισσότερες από 7.000 περιπτώσεις χορήγησης της ερυθρομυκίνης στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Σύμφωνα με μελέτη, υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ανωμαλιών, κυρίως ελλείμματα του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος, σε έμβρυα που εκτέθηκαν στην ερυθρομυκίνη. Ωστόσο ακόμη και αν η σχέση είναι αιτιολογική, ο ατομικός κίνδυνος για κάθε έμβρυο παραμένει πολύ χαμηλός. Σχετικά με την εμφάνιση πυλωρικής στένωσης από την ερυθρομυκίνη, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της και σε άλλες μείωση.

Για τις υπόλοιπες μακρολίδες τα δεδομένα είναι ελλιπή. Για την κλαριθρομυκίνη έχει αναφερθεί εμφάνιση καρδιακών ανωμαλιών σε ποντικούς, όχι όμως και σε ανθρώπους. Έχει επίσης παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα αυτόματων αποβολών, η οποία ωστόσο μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως οι ασθένειες της μητέρας που επέβαλαν τη λήψη κλαριθρομυκίνης.

Η σπιραμυκίνη θεωρείται φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της τοξοπλάσμωσης στην κύηση χωρίς να αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ερυθρομυκίνη θεωρείται η μακρολίδη εκλογής κατά την κύηση. Οι υπόλοιπες μακρολίδες αποτελούν δεύτερη επιλογή.

Η σπιραμυκίνη είναι η θεραπεία εκλογής της τοξοπλάσμωσης κατά το πρώτο τρίμηνο.

Γαλουχία: Η ερυθρομυκίνη, η αζιθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η ροξιθρομυκίνη ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα σε χαμηλή συγκέντρωση. Για την σπιραμυκίνη και την τελθρομυκίνη δεν υπάρχουν δεδομένα. Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης μακρολιδών κατά το θηλασμό και εμφάνισης πυλωρικής στένωσης, χωρίς όμως η αιτιολογική σχέση να είναι επιβεβαιωμένη. Η ερυθρομυκίνη και η

ροξιθρομυκίνη είναι αντιβιοτικά εκλογής για την περίοδο του θηλασμού, καθώς και οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες. Οι υπόλοιπες μακρολίδες αποτελούν δεύτερη επιλογή. Προσοχή χρειάζεται σε περίπτωση που το νεογνό έχει ήδη εμφανίσει ίκτερο και η μητέρα αντιμετωπίζεται με υψηλές δόσεις μακρολιδών χορηγούμενων παρεντερικά.

Λινκοζαμίδες

Δρούν αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, έχουν βακτηριοκτόνο και βακτηριοστατική δράση. Το αντιμικροβιακό τους φάσμα περιλαμβάνει: Gram+ κόκκους και βακτηρίδια αερόβια, ως και Gram+ και Gram- αναερόβια μικρόβια συμπεριλαμβανομένου του *B. fragilis*. Η κλινδαμυκίνη έχει ισχυρότερη δράση εκείνης της λινκομυκίνης ιδιαιτέρως έναντι των αναεροβίων μικροβίων.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο φάρμακο, διαρροϊκά σύνδρομα.
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Έμετοι, διάρροια, που επιβάλλει άμεση διακοπή της θεραπείας, ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα συχνά πολύ επικίνδυνη. Επίσης αύξηση τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης σε παρεντερική χορήγηση.
Αλληλεπιδράσεις: Με αναισθητικά γενικής αναισθησίας ή παράγοντες που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό μπορεί να προκληθεί καταστολή του αναπνευστικού ή και παράλυση που αντιμετωπίζεται με χορήγηση αλάτων ασβεστίου και αντιχολινεστερασικά. Χλωραμφενικόλη και ερυθρομυκίνη ανταγωνίζονται τη δράση της. Προσροφητικές ουσίες (καολίνης κλπ.) μειώνουν την απορρόφησή της.

ΚΛΙΝΔΑΜΥΚΙΝΗ

Κύηση: Πιθανώς ασφαλής, αλλά συστήνεται η αποφυγή της. Προσοχή για την πιθανότητα πρόκλησης ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας στην μητέρα ακόμη και μετά από ενδοκοιλιακή χορήγηση. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, η ερυθρομυκίνη ή οι άλλες μακρολίδες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Ο θηλασμός δεν αντενδείκνυται σε περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου στη μητέρα καθώς ελάχιστο ποσοστό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Υπάρχει ωστόσο μια αναφορά για ένα νεογνό που εμφάνισε δύο αιμορραγικές κενώσεις στη διάρκεια του θηλασμού και ενώ η μητέρα του λάμβανε κλινδαμυκίνη, ωστόσο δεν έχει βρεθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι είναι επιβλαβής για το νεογνό και μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις που αυτό κρίνεται απαραίτητο.

ΛΙΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

Κύηση: Πιθανώς ασφαλής. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις, τερατογόνος ή εμβρυοτοξική δράση. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη και όταν οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, η ερυθρομυκίνη ή οι άλλες μακρολίδες ήταν αναποτελεσματικές.

Γαλουχία: Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι είναι επιβλαβής για το νεογνό. Μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις που αυτό κρίνεται απαραίτητο.

Διάφορα άλλα αντιβιοτικά

ΣΠΕΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ

Ενδείξεις: Οξεία γονοκοκκική λοίμωξη είναι φάρμακο εκλογής σε περιπτώσεις όπου

επικρατούν στελέχη γονοκόκκου που παράγουν πεκινιλινάση καθώς και για άτομα αλλεργικά στην πενικιλίνη.
Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο φάρμακο.
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπάνιες. Μπορεί να παρατηρηθούν ζάλη, κνίδωση, πυρετός, αϋπνία.

ΦΟΥΣΙΔΙΚΟ

ΟΞΥ

Ενδείξεις: Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις ανθεκτικές στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες. Στους ευαίσθητους σταφυλοκόκκους στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες αποτελεί φάρμακο δεύτερης επιλογής. Ενδείκνυται σε οστεομυελίτιδες λόγω πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής στα οστά και το πύον (διέρχεται την κάψα των αποστημάτων). Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
Αντενδείξεις: Νεογέννητα ή πρόωρα λόγω κινδύνου εμφανίσεως πυρηνικού ικτέρου. Επί ηπατικής ανεπάρκειας απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και αν δεν υπάρχει απόλυτος ένδειξη καλό είναι να αποφεύγεται η χορήγηση.
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι), εξανθήματα, αναστρέψιμες διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, ίκτερος.
Προσοχή στη χορήγηση: Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.
Κύηση: Πιθανώς ασφαλές. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

ΧΛΩΡΑΜΦΑΙΝΙΚΟΛΗ

Ενδείξεις: Απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, όπως μηνιγγίτιδα ή οξεία επιγλωττίτιδα από στελέχη *Haemophilus influenzae* ομάδος b ανθεκτικά στην αμπικιλίνη. Βακτηριακή μηνιγγίτιδα από *Neisseria meningitidis* σε ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη.
Αντενδείξεις: Ιστορικό υπερευαισθησίας στο φάρμακο.
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Μυελική απλασία δύο τύπων: α) δοσοεξατώμενη και αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου, και β) ανεξάρτητη της δόσης, ιδιοσυγκρασιακή με θανατηφόρο συχνά εξέλιξη (σπανιότερη από την πρώτη). Η απλασία μπορεί να εκδηλωθεί εβδομάδες ή και μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, καθώς και μετά από τοπική χορήγηση με τη μορφή κολλυρίου. Αντίδραση τύπου Herxheimer σε χορήγηση μεγάλων δόσεων και στην αρχή της θεραπείας. Κώφωση σε τοπική ωτική εφαρμογή όταν συνυπάρχει ρήξη του τυμπάνου. Καταστάσεις υπερευαισθησίας και διαταραχές από το ΚΝΣ είναι σπανιότερες. "Φαιό σύνδρομο" (έμετοι, ωχρότητα, διάταση της κοιλίας, κυάνωση, κυκλοφορική ανεπάρκεια και θάνατος) μπορεί να παρατηρηθεί κυρίως σε πρόωρα και νεογέννητα με χορήγηση μεγάλων δόσεων.
Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει τη δράση κουμαρινικών αντιπηκτικών, φαινυτοΐνης, χλωροπροπαμίδης, τολβουταμίδης. Η φαινοβαρβιτάλη ελαττώνει τα επίπεδά της στο αίμα, ενώ η παρακεταμόλη τα αυξάνει.
Προσοχή στη χορήγηση: Σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.
Κύηση: Διέρχεται τον πλακούντα και μπορεί να φτάσει θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο έμβρυο. Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες και τερατογόνος δράση στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και η χορήγησή της δεν αποτελεί αιτία διακοπής της κύησης ή διενέργειας επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη. "Φαιό σύνδρομο" (έμετοι, ωχρότητα, διάταση της κοιλίας, κυάνωση, κυκλοφορική ανεπάρκεια και θάνατος) μπορεί να παρατηρηθεί

μετά από χορήγηση της στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Στο τρίτο τρίμηνο θεωρείται ασφαλής για τοπική χρήση καθώς η απορρόφηση είναι ελάχιστη.

Γαλουχία: Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια χορήγησης της λόγω του αργού μεταβολισμού του φαρμάκου από το νεογνό.

Γλυκοπεπτίδια

Είναι αντιβιοτικά βακτηριοκτόνα δραστικά έναντι (I) σταφυλοκόκκων, τόσο των στελεχών *Staphylococcus aureus* όσο και των CNS σταφυλοκόκκων (*Coagulase-negative staphylococci*), συμπεριλαμβανομένων και των ανθεκτικών στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες, (II) στρεπτοκόκκων (συμπεριλαμβανομένων και των πνευμονιοκόκκων των ανθεκτικών στη πενικιλίνη), (III) εντεροκόκκων, (VI) *Corynebacterium JK*, (V) *Listeria monocytogenes*, και (VI) κλωστρηιδίων ειδικότερα έναντι του *Clostridium difficile*. Σε αντίθεση με την βανκομυκίνη, η τεϊκοπλανίνη δεν είναι εξ ορισμού νεφροτοξική.

BANKOMYKINH

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σε ενδοφλέβια χορήγηση ωτοζικότητα (ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα ή σε νεφρική ανεπάρκεια), νεφροτοξικότητα, αλλεργικές αντιδράσεις (εξάνθημα, ηωσινοφιλία, πυρετός), σπανίως αναφυλαξία. Κνησμός, ναυτία, ερυθρότητα (red man and red neck syndrome), υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Θρομβοφλεβίτιδα.

Αλληλεπιδράσεις: Με αμινογλυκοσίδες ή διουρητικά της αγκύλης αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας.

Προσοχή στη χορήγηση: Νεφρική ανεπάρκεια (μείωση της δόσης). Να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φάρμακα.

Κύηση: Διέρχεται τον πλακούντα και η εμπειρία με τη χρήση της στην κύηση είναι περιορισμένη αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χορήγηση της είναι επιβλαβής για το έμβρυο. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη, σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή βακτηριακών λοιμώξεων.

Γαλουχία: Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι είναι επιβλαβής για το νεογνό. Μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις που αυτό κρίνεται απαραίτητο.

ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο φάρμακο, ηλικία κάτω των 3 ετών, ενδορραχιαία χορήγηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, εξάνθημα, κνησμός, βρογχόσπασμος και άλλες αναφυλακτικές αντιδράσεις. Σπανίως ζάλη και κεφαλαλγία όπως και μικρή απώλεια ακοής, ίλιγγος και διαταραχές του λαβυρίνθου. Πόνος στο σημείο της ένεσης και θρομβοφλεβίτιδα. Σπανίως αύξηση τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης, κρεατινίνης ορού, ηωσινοφιλία, λευκοπενία και δοσοεξαρτώμενη θρομβοπενία.

Αλληλεπιδράσεις: Με ωτοτοξικά και νεφροτοξικά φάρμακα όπως αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη, κυκλοσπορίνη, σισπλατίνη, φουροσεμίδα και το εθακρινικό οξύ.

Προσοχή στη χορήγηση: Επί νεφρικής ανεπάρκειας. Επί παρατεταμένης χορηγήσεως πλέον των 3 εβδομάδων, απαιτείται τακτικός έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής

λειτουργίας και της ακουστικής οξύτητας.

Κύηση: Διέρχεται τον πλακούντα αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της. Προτείνεται η χρήση της μόνο σε απόλυτη ένδειξη, σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή βακτηριακών λοιμώξεων. Η χορήγηση της δεν αποτελεί αιτία διακοπής της κύησης ή διενέργειας επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων.

Γαλουχία: Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια της.

ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ, ΠΟΛΥΜΥΚΙΝΗ Β

Κύηση: Διέρχονται τον πλακούντα και η εμπειρία με τη χρήση τους στην κύηση είναι περιορισμένη αλλά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η χορήγηση τους είναι τερατογόνος για το έμβρυο. Προτείνεται η χρήση τους μόνο σε απόλυτη ένδειξη, σε περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή βακτηριακών λοιμώξεων. Η χορήγηση τους δεν αποτελεί αιτία διακοπής της κύησης ή διενέργειας επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χορήγηση τους στη διάρκεια του θηλασμού.

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗ, ΟΞΥΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΗ, ΔΟΞΥΚΥΚΛΙΝΗ, ΜΙΝΟΚΥΚΛΙΝΗ, ΔΕΜΕΚΛΟΚΥΚΛΙΝΗ

Συγκαταλέγονται και αυτές στους αναστολείς πρωτεϊνσύνθεσης των βακτηρίων. Η σύνδεσή τους με την υπομονάδα 30S του βακτηριακού ριβοσώματος πιστεύεται ότι εμποδίζει το αμινο-ακυλο- tRNA να πλησιάσει τη θέση υποδοχής του συμπλέγματος mRNA- ριβόσωμα, αναστέλλοντας έτσι την πρωτεϊνική σύνθεση στα βακτήρια.

Φάσμα: Είναι ευρέως φάσματος αντιβιοτικά δραστικά κατά Gram αρνητικών και θετικών βακτηρίων. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία χλαμυδίων, μυκοπλασμάτων, ρικετσιών, μπορελλιών και σπειροchetών καθώς επίσης και στη θεραπεία της χολέρας και της βρουκέλλωσης. Έχουν βακτηριοστατική δράση. Η αντοχή οφείλεται στο φυσικό παράγοντα R των μικροοργανισμών που οδηγεί στην ενεργητική, εξαρτώμενη από το μαγνήσιο εκροή του φαρμάκου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρικά ενοχλήματα, επίδραση σε ασβεστοποιημένους ιστούς (χρωματισμός και υποπλασία δοντιών, αναστολή της ανάπτυξης), φωτοτοξικότητα, καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση, διαταραχές αιθουσαίας λειτουργίας (μόνο με τη μινοκυκλίνη).

Κύηση: Οι τετρακυκλίνες περνούν τον πλακούντα και συνδέονται ισχυρά με τα ιόντα ασβεστίου. Ως συνέπεια αυτού, από την 16^η εβδομάδα κύησης προκαλούν χρωματισμό και υποπλασία των δοντιών καθώς και αναστολή της αύξησης των οστών. Επειδή στο παρελθόν χρησιμοποιήθηκαν ευρέως κατά την κύηση παρατηρήθηκαν πολλά τέτοια περιστατικά, οπότε απαγορεύτηκε η χρήση τους κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τυχαία χρήση τους κατά το πρώτο τρίμηνο έχει πραγματοποιηθεί συχνά χωρίς να διαφαίνεται αυξημένος κίνδυνος για άλλου είδους συγγενείς ανωμαλίες. Ωστόσο σύμφωνα με δύο μελέτες έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα άλλων συγγενών ανωμαλιών όταν χορηγήθηκαν κατά το δεύτερο τρίμηνο κύησης. Εφόσον όμως έχουν παύσει να χρησιμοποιούνται, δεν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες που θα επιβεβαιώσουν ή θα διαψεύσουν τα παραπάνω δεδομένα.

Κατά το παρελθόν που είχαν χρησιμοποιηθεί οι τετρακυκλίνες στην κύηση, είχε παρατηρηθεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα, αναφερόμενη ως «λιπώδες ήπαρ της κύησης», σε εγκύους που έλαβαν μεγάλες δόσεις τετρακυκλινών παρεντερικά, ιδίως αν

έπασχαν από πυελονεφρίτιδα. Επιπλέον παρατηρήθηκαν περιστατικά οξείας παγκρεατίτιδας συνδεόμενα με το λιπώδες ήπαρ της κύησης.

Αντενδείκνυνται απόλυτα μετά τη 15^η εβδομάδα κύησης. Στο πρώτο τρίμηνο θεωρούνται θεραπευτικοί παράγοντες δεύτερης γραμμής.

Χρήση τους, ακόμη και τυχαία μετά την 15^η εβδομάδα κύησης, δεν αποτελεί ένδειξη για διακοπή της κύησης ή για διενέργεια προγεννητικού ελέγχου.

Γαλουχία: Η συγκέντρωσή τους στο μητρικό γάλα είναι απειροελάχιστη σε σχέση με τα επίπεδα στον ορό της θηλάζουσας. Το ασβέστιο που περιέχεται στο γάλα αδρανοποιεί μεγάλο μέρος της ουσίας που μεταφέρεται. Συμπτώματα δεν αναμένονται και δεν έχουν αναφερθεί ως τώρα. Δεν παρατηρείται αποχρωματισμός των δοντιών. Οι τετρακυκλίνες μπορούν να χορηγηθούν κατά την περίοδο της γαλουχίας εφόσον έχουν αποτύχει άλλες θεραπευτικές επιλογές που θεωρούνται πρώτης γραμμής.

ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ

Οι σουλφοναμίδες είναι αναστολείς της σύνθεσης φυλλικού οξέος των βακτηρίων (βακτηριοστατικά). Είναι αποτελεσματικές για συγκεκριμένα είδη εντεροβακτηρίων, χλαμυδίων, νοκάρδιας, pneumocystis jiroveci, toxoplasma gondi. Σήμερα πλέον η χρήση τους είναι περιορισμένη. Εξαίρεση αποτελεί ο σταθερός συνδυασμός της σουλφαμεθοξαζόλης με την τριμεθοπρίμη (bactrimel/septrin).

Κύηση: Οι σουλφοναμίδες διαπερνούν τον πλακούντα. Η χορήγησή τους θα πρέπει να αποφεύγεται κυρίως στο 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης λόγω της ιδιότητας τους να εκτοπίζουν τη χολερυθρίνη από τις θέσεις σύνδεσής της στην αλβουμίνη του ορού, με αποτέλεσμα η ελεύθερη χολερυθρίνη να εισέρχεται στα βασικά γάγγλια του ΚΝΣ και να προκαλείται πυρηνικός ίκτερος. Κατατάσσονται στην κατηγορία Β. Η τριμεθοπρίμη μπορεί να δημιουργήσει κατάσταση ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, λευκοπενία και ακοκκιοκυταραιμία και για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση (class C).

Κινολόνες

ΝΑΛΙΔΙΚΟ ΟΞΥ, ΣΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΠΕΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΝΟΡΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΜΟΞΙΛΟΞΑΣΙΝΗ

Οι κινολόνες εισέρχονται στα βακτήρια με παθητική διάχυση μέσω πορινών και αναστέλλουν τον αναδιπλασιασμό του βακτηριακού DNA, παρεμβαίνοντας στη δράση της γυράσης του DNA (τοποϊσομεράση II) κατά τη διάρκεια της βακτηριακής ανάπτυξης και αναπαραγωγής.

Φάσμα: Είναι βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά και γενικά δραστικές έναντι Gram αρνητικών βακτηρίων, λεγιωνελλών, μυκοπλάσμάτων, γονοκόκκου και μυκοβακτηριδίων εκτός του MAI. Αν και είναι δραστικές έναντι Gram θετικών, θα πρέπει να αποφεύγονται για τη θεραπεία λοιμώξεων από πνευμονιόκοκκο και εντερόκοκκο. Η δράση τους κατά αναεροβίων είναι μικρή. Οι νεότερες κινολόνες (μοξιφλοξασίνη, οφλοξασίνη, πεφλοξασίνη) απευθύνονται κυρίως σε νοσοκομειακές λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς ή συνέχιση της νοσοκομειακής θεραπείας κατ' οίκον από του στόματος. Παρατηρείται αυξανόμενη αντοχή στις κινολόνες που οφείλεται σε μεταλλάξεις των πορινών και της γυράσης καθώς και στην παρουσία ενεργο-εξαρτώμενου συστήματος απέκκρισης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των βακτηρίων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: σχηματισμός κρυστάλλων στα ούρα, φωτοευαισθησία, αιμόλυση σε άτομα με έλλειψη G-6-PD, τοξικότητα από το ΚΝΣ, γαστρεντερικές διαταραχές, τενοντίτιδες.

Κύηση: Οι κινολόνες περνούν τον πλακούντα και ανιχνεύονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό. Η χρήση τους κατά το πρώτο τρίμηνο δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την εγκυμοσύνη. Δεν έχουν αποδειχθεί τερατογόνες για πειραματόζωα. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για τη νορφλοξασίνη και τη σιπροφλοξασίνη, λίγα για την οφλοξασίνη και την πεφλοξασίνη και καθόλου για τις υπόλοιπες κινολόνες. Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι οι κινολόνες μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο χόνδρο του αναπτυσσόμενου οργανισμού καταλήγοντας σε αρθροπάθεια. Έχουν επίσης αναφερθεί και περιπτώσεις σκελετικών δυσπλασιών σε νεογνά που εκτέθηκαν σε κινολόνες κατά το πρώτο τρίμηνο της ενδομητρίου ζωής.

Οι κινολόνες θα πρέπει κατά την κύηση να χρησιμοποιούνται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις, στις οποίες έχει αποτύχει η θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Σε τέτοια περίπτωση προτιμάται η χρήση της νορφλοξασίνης και της σιπροφλοξασίνης, για τις οποίες υπάρχουν περισσότερα δεδομένα.

Σε περίπτωση έκθεσης δε συνιστάται διακοπή της κύησης, καλό είναι όμως να πραγματοποιείται ένας εξονυχιστικός υπερηχογραφικός έλεγχος του κυήματος.

Γαλουχία: Φαίνεται πως οι κινολόνες αθροίζονται στο μητρικό γάλα με συγκεντρώσεις που διαφέρουν μεν για κάθε φάρμακο, φτάνουν δε έως και το 15% αυτών που παρατηρούνται στο πλάσμα της μητέρας. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην περίοδο του θηλασμού.

ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΪΝΗ ΚΑΙ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

ΝΙΤΡΟΦΟΥΡΑΝΤΟΪΝΗ

Έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και δεκαετίες για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας και ως χημειοπροφύλαξη σε υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις. Υψηλές συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται μόνο στο ουροποιητικό σύστημα και όχι στο πλάσμα της εγκύου και του εμβρύου.

Κύηση: Δεν περνά πρακτικά τον πλακούντα και δεν αναφέρεται πρόκληση συγγενών ανωμαλιών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση εφόσον έχουν αποτύχει οι θεραπείες πρώτης γραμμής.

Γαλουχία: Περνά στο μητρικό γάλα, αλλά φαίνεται να είναι ασφαλές ειδικά για νεογνά μεγαλύτερα των 4 εβδομάδων. Δύναται να προκαλέσει αιμόλυση σε άτομα με έλλειψη G-6-PD, πέρα όμως από ένα περιστατικό αιμολυτικής αναιμίας σε νεογνό, δεν έχει αναφερθεί κανένα άλλο.

ΦΩΣΦΟΜΥΚΙΝΗ

Αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος και χρησιμοποιείται στη θεραπεία ανεπίπλεκτων λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού, κυρίως της οξείας κυστίτιδας.

Κύηση: Θεωρείται ασφαλές στην εγκυμοσύνη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εφόσον έχουν αποτύχει οι θεραπείες πρώτης γραμμής.

ΜΕΘΑΙΝΑΜΙΝΗ ΜΑΝΔΕΛΙΚΗ

Διασπάται σε όξινο pH παράγοντας φορμαλδεΐδη, η οποία είναι τοξική για τα περισσότερα βακτήρια.

Κύηση: Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κύηση, η σχετική εμπειρία όμως είναι πολύ μικρή. Αντενδείκνυται στην κύηση. Χρήση της ωστόσο δεν υπαγορεύει διακοπή της κύησης ή παρεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου.

Αντιμυκοβακτηριδιακά

ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ (INH, 1^{ης} γραμμής)

Η ισονιαζίδη, το υδραζίδιο του ισονικοτινικού οξέος, αποτελεί συνθετικό ανάλογο της πυριδοξίνης. Αναστέλλει τη δράση του ενζύμου που συνθέτει τα μυκολικά οξέα του εξωτερικού μυκοβακτηριδιακού τοιχώματος, τα οποία ευθύνονται για την αντοχή των μυκοβακτηριδίων στα οξέα. Η ιδιότητα αυτή χάνεται μετά την έκθεση στην INH. Δρα έναντι των ενδοκυττάρων βακτηριδίων ως βακτηριδιοστατικό φάρμακο για τους βακίλλους σε στάσιμη φάση και ως βακτηριδιοκτόνο για τους ταχέως διαιρούμενους. Είναι ειδική για τη θεραπεία του *M. tuberculosis* αλλά και του *M. kansasii* σε υψηλότερες δοσολογίες. Εμφανίζει γρήγορη ανθεκτικότητα, η οποία συνδέεται με την ιδιοσυστασιακή αδυναμία συσσώρευσης του φαρμάκου, την πιθανή μεταβλητότητα του ενζύμου στόχου και την παραγωγή αυξημένων ποσοτήτων ενζύμου που υπερνικούν το φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες: περιφερική νευρίτιδα λόγω ανεπάρκειας πυριδοξίνης, ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών και ηπατίτιδα, διαταραχές ΚΝΣ, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα, lupus-like syndrome, δηλητηρίαση από μονοαμινοξέα (ισταμίνη, τυραμίνη), αντιδράσεις υπερευαισθησίας, εξάνθημα, πυρετός, ενίσχυση των ανεπιθύμητων ενεργειών της φαινοϊόνης (εμποδίζει το μεταβολισμό της).

Κύηση: Η INH διέρχεται τον πλακούντα με μέση αναλογία $[INH_{\text{ομφάλιος λώρος}}] : [INH_{\text{μητρικό αίμα}}] = 0,62 - 0,73$. Οι πρώτες αναφορές για την εμβρυική επίδραση της ισονιαζίδης αντανakλούν στην πραγματικότητα θεραπείες με πολλαπλά φάρμακα, όπου περιγράφονται: ψυχοκινητική καθυστέρηση, νοητική καθυστέρηση, σπασμοί, μυοκλονίες, μυελομηνιγγοκήλη με δισχιδή ράχη και στρεβλοποδία, υποσπαδίας. Σε έρευνα με 85 ασθενείς που έλαβαν ισονιαζίδη κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου παρατηρήθηκαν 10 δυσμορφίες, δηλαδή η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών βρέθηκε διπλάσια. Σε έρευνα με 146 ασθενείς παρατηρήθηκαν 4 δυσμορφίες, ποσοστό κοντά στο αναμενόμενο για το γενικό πληθυσμό. Δεν έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες ανεπιθύμητες δράσεις στο έμβρυο ή το νεογνό μετά ενδομήτρια έκθεση στην INH. Συγκεκριμένα, ανασκοπική μελέτη >4.900 κύσεων, στις οποίες χορηγείτο INH, έδειξε ποσοστό δυσμορφιών αντίστοιχο με αυτό του πληθυσμού ελέγχου (0,7% - 2,3%), ενώ ανασκόπηση του 1980 δεν κατέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ ισονιαζίδης και συγγενών εμβρυικών ανωμαλιών. Σε ερευνητική μελέτη του 1985-1992, 11 νεογνά εκτέθηκαν σε INH το 1^ο τρίμηνο, εκ των οποίων 1 εμφάνισε πολυδακτυλία. Αναφέρεται μια περίπτωση κακοήθους μεσοθηλιώματος σε 9χρονο παιδί, που είχε εκτεθεί ενδομήτρια σε INH. Πρότερη σειρά με 660 παιδιά ηλικίας έως 16 ετών δεν έδειξε όμως συσχέτιση της INH με καρκινογόνο δράση. Συσχέτιση μεταξύ της INH και της αιμορραγικής νόσου του νεογνού φαίνεται να παρατηρήθηκε σε 2 περιπτώσεις, γι' αυτό προτείνεται η χορήγηση βιταμίνης K₁ στον τοκετό. Η INH αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση οξείας ηπατίτιδας για τη μητέρα κατά την περιγεννητική περίοδο. Σε χορήγηση INH συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση πυριδοξίνης (25 mg/day). Είναι αξιοσημείωτο ότι τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα περιέχουν διαφορετικά ποσά πυριδοξίνης, αλλά κατά κανόνα λιγότερο από 25

mg/day, οπότε δεν είναι επαρκή. Συμπερασματικά η INH δεν φαίνεται να έχει τερατογόνο δράση στο έμβρυο. Η χρήση της στην κύηση θεωρείται ασφαλής.

ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ (RIF, 1^{ης} γραμμής)

Η ριφαμπικίνη αναστέλλει τη μεταγραφή αντιδρώντας με τη β-υποομάδα της βακτηριδιακής RNA πολυμεράσης. Είναι βακτηριοκτόνος για τα ενδοκυττάρια και τα εξωκυττάρια μυκοβακτηρίδια, συμπεριλαμβανομένου του *M. tuberculosis*, *M. leprae* και των άτυπων. Η δράση της είναι αποστειρωτική καθώς στρέφεται ενάντια σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενα αλλά και ημιαδρανή στελέχη. Το αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνει gram + και gram – μικροοργανισμούς και χορηγείται ως χημειοπροφύλαξη σε άτομα εκτεθειμένα σε μηνιγγίτιδα από *N. meningitidis* ή *H. influenzae*. Εμφανίζει γρήγορη ανθεκτικότητα, η οποία συνδέεται με τη μεταβολή της χημικής συγγένειας της RNA πολυμεράσης για το φάρμακο ή με μειωμένη διαπερατότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, έμετος, εξάνθημα, γριπώδης συνδρομή, ίκτερος σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, πορτοκαλί χρωματισμός σωματικών υγρών, αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (επάγει το P450).

Κύηση: Η RIF διέρχεται τον πλακούντα με μέση αναλογία [RIF_{ομφάλιος λώρος}] : [RIF_{μητρικό αίμα}] 0,12 - 0,33. Αναπαραγωγικές μελέτες σε ποντίκια και αρουραίους με χορήγηση RIF έδειξαν τερατογονικότητα (δισχιδής ράχη και υπερωιοσχιστία) σε δόσεις από του στόματος 15-20 φορές την ανθρώπινη δόση. Αντίστοιχες μελέτες σε κουνέλια δεν αποκάλυψαν ένδειξη τερατογόνου δράσης της RIF. Σε ερευνητική μελέτη του 1985-1992, 20 νεογνά εκτέθηκαν σε RIF το 1^ο τρίμηνο, εκ των οποίων κανένα δεν παρουσίασε ανωμαλία. Καμιά έρευνα ελέγχου δεν έχει συσχετίσει την έκθεση σε RIF με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Σε έκθεση 204 κύσεων που τερματίστηκαν (υπό RIF) καταγράφηκαν 9 ανωμαλίες (4,4%), ποσοστό κοντά στο αναμενόμενο για τον υγιή πληθυσμό (1,8%). Συσχέτιση μεταξύ της RIF και της αιμορραγικής νόσου του νεογνού φαίνεται να παρατηρήθηκε σε 3 περιπτώσεις, γι' αυτό προτείνεται η χορήγηση βιταμίνης K₁ στον τοκετό. Αρκετές ανασκοπήσεις αξιολογούν τη RIF ως μη τερατογόνο και συνιστούν τη χρήση της σε συνδυασμό με INH και EMB ως ασφαλή.

ΠΥΡΑΖΙΝΑΜΙΔΗ (PZA, 1^{ης} γραμμής)

Η πυραζιναμίδα αποτελεί συνθετικό αντιφυματικό φάρμακο, παράγωγο του αμιδίου της νιασίνης, με άγνωστο μηχανισμό δράσης. Υδρολύεται ενζυματικά προς τη δραστική της μορφή, το πυραζινοϊκό οξύ. Είναι βακτηριδιοκτόνος για τους ενεργώς πολλαπλασιαζόμενους οργανισμούς αλλά ιδιαίτερα για τους ημιαδρανείς βακίλλους εντός των μακροφάγων και του όξινου περιβάλλοντος των λυσοσωμάτων. Η ανθεκτικότητα σχετίζεται με την έλλειψη πυραζιναμιδάσης σε ορισμένα στελέχη. Ανεπιθύμητες ενέργειες: ηπατοτοξικότητα, ναυτία, έμετος, υπερουριχαιμία, κρίση ουρικής αρθρίτιδας, πολυαρθραλγίες, εξάνθημα, φωτοδερματίτιδα.

Κύηση: Υπάρχουν λίγα δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης PZA κατά την κύηση. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί αναπαραγωγικές έρευνες με PZA σε πειραματόζωα. Αναφέρεται μόνο η περίπτωση εγκύου, στην οποία προστέθηκε η PZA στις 26 εβδομάδες κύησης μετά από 5 μήνες αντιφυματικής αγωγής λόγω θετικών πτυέλων, όπου δεν προέκυψε τοξικότητα στο έμβρυο. Η έλλειψη δεδομένων σχετικά με την εμβρυική της δράση υποδεικνύει τη μη χορήγηση της ως ρουτίνα. Παρόλα αυτά σύμφωνα με τη WHO και την IUATLD, εάν ένα σχήμα 6 μηνών κρίνεται απαραίτητο, το όφελος υπερνικά τον μη σαφώς προσδιορισμένο κίνδυνο από τη χρήση της.

ΑΙΘΑΜΒΟΥΤΟΛΗ (EMB, 1^η γραμμής)

Η αιθαμβουτόλη είναι βακτηριδιοστατικό φάρμακο, ειδικό για τα *M. tuberculosis* και *M. kansasii*. Δεν εμφανίζει σημαντική ανθεκτικότητα συγχωρηγούμενη με άλλα αντιφυματικά και συμπεριλαμβάνεται στο αρχικό σχήμα για να προληφθεί η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στη RIF, όταν μπορεί να συνυπάρχει πρωτογενής ανθεκτικότητα στην INH. Ανεπιθύμητες ενέργειες: οπτική νευρίτιδα (απαιτείται περιοδικός έλεγχος οπτικής οξύτητας, διάκρισης κόκκινου-πράσινου), περιφερική νευρίτιδα, κατακράτηση ουρικού οξέος, δερματικές αντιδράσεις.

Κύηση: Η EMB διέρχεται τον πλακούντα με μέση αναλογία [EMB_{ομφάλιος λόρος}] : [EMB_{μητρικό αίμα}] 0,75. Δεν υπάρχουν αναφορές που να συνδέουν τη χρήση EMB με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει την ασφάλεια της EMB σε συγχορήγηση με INH και RIF κατά την κύηση. Ερευνητής εξέτασε το εμβρυικό οπτικό σύστημα 6 κυημάτων από τεχνητή έκτρωση, ηλικίας 5-12 εβδομάδων, τα οποία βρέθηκαν φυσιολογικά. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει ακόμα αναφορά μακροχρόνιας παρακολούθησης για οπτική βλάβη στη βιβλιογραφία, γεγονός που ανησυχεί ορισμένους κλινικούς.

ΡΙΦΑΜΠΟΥΤΙΝΗ (1^η γραμμής υπό προϋποθέσεις)

Η ριφαμπουτίνη είναι ανάλογο της ριφαμπικίνης με καλύτερη δράση έναντι του *M. avium intracellulare*. Θεωρείται αντιφυματικό φάρμακο 1^η γραμμής σε ειδικές περιπτώσεις. Αντικαθιστά τη ριφαμπικίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη κάποια αγωγή, συνήθως με αντιρετροϊκά φάρμακα, η οποία έχει ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις με τη ριφαμπικίνη ή σε ασθενείς με κακή ανοχή στη ριφαμπικίνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες: αιματολογική τοξικότητα, ραγοειδίτιδα, γαστρεντερικές διαταραχές, εξάνθημα, γριππώδης συνδρομή, πολυαρθραλγίες, ηπατοτοξικότητα, πορτοκαλί χρωματισμός σωματικών υγρών.

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης ριφαμπουτίνης, γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο.

ΡΙΦΑΠΕΝΤΙΝΗ (1^η γραμμής υπό προϋποθέσεις)

Η ριφαπεντίνη χορηγείται μία φορά εβδομαδιαίως μαζί με INH στη φάση συνέχισης της αγωγής σε HIV-οροαρνητικούς ασθενείς με μη σπηλαιώδη ευαίσθητη πνευμονική φυματίωση και αρνητικά πτύελα κατά την ολοκλήρωση του αρχικού σχήματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες: όμοια με ριφαμπικίνη.

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης ριφαπεντίνης, γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο.

ΚΥΚΛΟΣΕΡΙΝΗ (2^η γραμμής)

Η κυκλοσερίνη ανταγωνίζεται τα στάδια σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηριδίων που έχουν σχέση με την D-αλανίνη. Είναι αντιβιοτικό ευρέος φάσματος με πρωταρχική χρήση στην ενεργό πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στα 1^η γραμμής αντιφυματικά ή προσωρινά σε ανάπτυξη οξείας ηπατίτιδας συνδυασμένο με άλλα μη ηπατοτοξικά φάρμακα. Ανεπιθύμητες ενέργειες: νεφρική ανεπάρκεια (σε συσσωρεύσή της), διαταραχές του ΚΝΣ, επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων, περιφερική νευροπάθεια. Κύηση: Η κυκλοσερίνη διέρχεται τον πλακούντα. Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος δράση της σε αρουραίους με δόσεις έως 100 mg/kg/day. Σε 3 περιπτώσεις έκθεσης

στην κυκλοσερίνη στο 1^ο τρίμηνο, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο. Δεδομένου ότι υπάρχει έλλειψη πληροφοριών για την ασφάλειά της, η χορήγηση της πρέπει να αποφεύγεται και να εξαντλούνται οι εναλλακτικές επιλογές.

ΑΙΘΙΟΝΑΜΙΔΗ (2^{ης} γραμμής)

Η αιθιοναμίδη αποτελεί δομικό ανάλογο της ισονιαζίδης, αλλά θεωρείται ότι δε δρα με τον ίδιο μηχανισμό. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας ή κακής ανοχής στα 1^{ης} γραμμής αντιφυματικά. Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια, οπτική νευρίτιδα, ενδοκρινικές διαταραχές.

Κύηση: Η αιθιοναμίδη διέρχεται τον πλακούντα λόγω του σχετικά χαμηλού μοριακού της βάρους. Έχει αναφερθεί τερατογόνος δράση της σε πειραματόζωα (ποντίκια, αρουραίοι και κουνέλια) σε 9 μελέτες. Σε 5 ανθρώπινες μελέτες, μία έδειξε αυξημένη επίπτωση αναπτυξιακών ανωμαλιών, ενώ οι άλλες 4 δε βρήκαν τέτοια συσχέτιση. Η χρήση της κατά την κύηση αντενδείκνυται.

ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ (SM, 2^{ης} γραμμής)

Η δράση της στρέφεται έναντι εξωκυττάρων οργανισμών. Η αποτελεσματικότητά της είναι σχεδόν ισάξια με της EMB, όταν χρησιμοποιείται στα αρχικά σχήματα διάρκειας 6 μηνών. Σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό για το *M. tuberculosis* όμως η χρησιμότητά της περιορίζεται λόγω των υψηλών ποσοστών ανθεκτικότητας. Ανεπιθύμητες ενέργειες: ωτοτοξικότητα, νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα.

Κύηση: Η χρήση SM στην κύηση αντενδείκνυται, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης συγγενούς κωφώσεως. Σε σειρά 40 έγκυων γυναικών, οι οποίες λάμβαναν SM, 17% των νεογνών είχε βλάβη στην 8^η εγκεφαλική συζυγία, από ήπια βαρηκοΐα μέχρι αμφοτερόπλευρη κώφωση.

ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ, ΚΑΝΑΜΥΚΙΝΗ, ΚΑΠΡΕΟΜΥΚΙΝΗ (2^{ης} γραμμής)

Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας, όπου έχει απομονωθεί στέλεχος ευαίσθητο σε αυτές (π.χ. SM-ανθεκτικά στελέχη). Ανεπιθύμητες ενέργειες: ωτοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα.

Κύηση: Η χρήση τους στην κύηση αντενδείκνυται. Τον ίδιο κίνδυνο για εμβρυική νεφροτοξικότητα και συγγενή κώφωση μοιράζονται και οι αμικασίνη, καναμυκίνη και καπρεομυκίνη, υπάρχουν όμως λίγα δεδομένα για την ακριβή επίδρασή τους στο έμβρυο.

Π-ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (PAS, 2^{ης} γραμμής)

Το π-αμινοσαλικυλικό οξύ είναι βακτηριοστατικό φάρμακο που δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας του π-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA) κατά τη βιοσύνθεση του φυλλικού οξέος. Χρησιμοποιείται σπάνια σε περιπτώσεις πολυανθεκτικότητας στα 1^{ης} γραμμής αντιφυματικά, λόγω της κακής ανοχής του από τους ασθενείς. Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότητα, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, υποθυρεοειδισμός, διαταραχές πήξης.

Κύηση: Δεν υπάρχουν αναφορές που να περιγράφουν την πλακουντιακή διέλευση του PAS, όμως το μικρό μοριακό του βάρος πιθανότατα το επιτρέπει. Σε αναπαραγωγικές μελέτες σε αρουραίους με δόσεις στο εύρος της ανθρώπινης παρατηρήθηκαν δυσμορφίες του ινίου. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες δράσεις στο έμβρυο σε αντίστοιχες μελέτες σε κουνέλια. Σε σειρά με 43 περιπτώσεις έκθεσης στο PAS στο 1^ο τρίμηνο βρέθηκαν 5 νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες, επίπτωση

διπλάσια της αναμενόμενης. Αυξημένη επίπτωση δυσπλασίας του ωτός, των άκρων και υποσπαδίας παρατηρήθηκε σε σειρά 123 ασθενών. Άλλες μελέτες όμως δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες. Στο παρελθόν έχει χορηγηθεί σε συνδυασμό με την INH ασφαλώς στην κύηση, χωρίς να προκύψει ένδειξη τερατογένεσης από τα δύο φάρμακα. Η χρήση του σε έγκυο γυναίκα με πολυανθεκτική φυματίωση πρέπει να γίνεται αφού εξαντληθούν οι εναλλακτικές.

ΦΘΟΡΙΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ (ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ κ.α)

Δεν πρέπει να θεωρούνται αντιφυματικά 1^{ης} γραμμής παρά μόνο σε περιπτώσεις μη ανοχής των κλασσικών φαρμάκων και εφόσον υπάρχει ευαισθησία. Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, συμπτώματα από το ΚΝΣ, δερματικές αντιδράσεις.

Κύηση: Η χρήση φθοριοκινολονών κατά την κύηση αντενδείκνυται λόγω της τερατογόνου δράσης τους στο έμβρυο (αρθροπάθειες σε πειραματόζωα).

Συστάσεις για την κύηση:

Η μη θεραπευόμενη φυματίωση συνιστά πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο για την έγκυο και το έμβρυο από την ίδια τη θεραπεία. Τα νεογνά γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία για τη φυματίωση κατά την κύηση βρέθηκαν να υστερούν σε βάρος σε σχέση με τα νεογνά υγιών μαρτύρων, ενώ σπάνια παρατηρήθηκαν περιπτώσεις συγγενούς φυματίωσης.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της American Thoracic Society για το 2003, ο κίνδυνος που αντιμετωπίζει το έμβρυο από τη φυματίωση επιβάλλει την έναρξη αντιφυματικής αγωγής σε έγκυες γυναίκες με μέτρια προς υψηλή πιθανότητα νόσησης. Το αρχικό θεραπευτικό σχήμα αποτελείται από INH, RIF και EMB. Παρόλο που και τα τρία αυτά φάρμακα διέρχονται τον πλακούντα, δε φαίνεται να έχουν τερατογόνο δράση στο έμβρυο. Η στρεπτομυκίνη είναι το μόνο αντιφυματικό φάρμακο με καταγεγραμμένη βλαπτική επίδραση στην ανάπτυξη του ανθρώπινου εμβρύου (συγγενής κώφωση) και η χορήγησή της αντενδείκνυται. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα λεπτομερή δεδομένα για την τερατογόνο της δράση, η PZA μπορεί πιθανότατα να χρησιμοποιείται με ασφάλεια κατά την εγκυμοσύνη και συμπεριλαμβάνεται στις συστάσεις της WHO και της IUATLD. Στις ΗΠΑ δε χορηγείται η PZA λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Αν δεν υπάρχει στο αρχικό σχήμα η PZA, η ελάχιστη διάρκεια θεραπείας είναι 9 μήνες. Στις έγκυες υπό αγωγή με INH χορηγείται συμπληρωματικά πυριδοξίνη (25mg/day). Τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα δεν περιέχουν επαρκή ποσότητα πυριδοξίνης. Πριν τον τοκετό χορηγείται βιταμίνη Κ σε έγκυες υπό θεραπεία με RIF για την πρόληψη αιμορραγικών επιπλοκών.

Εν γένει η χορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της εγκυμοσύνης. Παρόλα αυτά σε γυναίκες με ανθεκτική φυματίωση πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική σχετικά με τον κίνδυνο που αντιμετωπίζει το έμβρυο, λόγω των γνωστών και άγνωστων δράσεων των αντιφυματικών 2^{ης} γραμμής.

Γαλουχία: Η INH και ο μεταβολίτης της, η RIF, η EMB, η PZA και η κυκλοσερίνη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Δεν αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλάζον νεογνό και η Αμερικανική Εταιρεία Παιδιατρικής κατατάσσει τα ανωτέρω φάρμακα ως συμβατά με το θηλασμό (πλην της PZA). Περιοδική εξέταση του νεογνού για σημεία ή συμπτώματα περιφερικής νευρίτιδας ή ηπατίτιδας λόγω της INH

διαβεβαιώνει την ασφάλεια του θηλασμού. Δεν υπάρχουν αναφορές για την αιθιοναμίδα, ενώ το PAS εκκρίνεται στο γάλα με άγνωστη δράση στο νεογνό.

Συστασεις για τη γαλουχία:

Γυναίκες που λαμβάνουν αντιφυματική αγωγή με φάρμακα πρώτης γραμμής δεν θα πρέπει να αποθαρρύνονται να θηλάσουν, καθώς οι μικρές συγκεντρώσεις που ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα δεν προκαλούν τοξικότητα στο νεογνό. Αντίστροφα, η ανίχνευση των φαρμάκων στο μητρικό γάλα δεν πρέπει να θεωρείται ότι αποτελεί αποτελεσματική θεραπεία για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση του νεογνού. Όλες οι έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες υπό αγωγή με INH πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά πυριδοξίνη (25mg/day). Τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα δεν περιέχουν επαρκή ποσότητα πυριδοξίνης. Δεν συνιστάται η χορήγηση φθοριοκινολονών κατά τη γαλουχία, μολονότι από το 1998 δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα νεογνά μητέρων υπό τέτοια αγωγή.

ΙΜΙΔΑΖΟΛΙΑ

Αντιμικροβιακοί και αντιπρωτοζωικοί παράγοντες που δρουν προκαλώντας διαταραχή στη σύνθεση του DNA των μικροοργανισμών, οδηγώντας στο θάνατο τους.

Ενδείξεις: Λοιμώξεις από αναερόβια, ιδίως *Bacteroides fragilis*, τριχομονάδωση, λαμβλίαση, αμοιβάδωση. Προεγχειρητική προετοιμασία (εγχειρήσεις παχέος εντέρου, υστερεκτομή, διακολπικές χειρουργικές επεμβάσεις), διάρροια εξ αντιβιοτικών και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα. Επίσης σπανιότερες παρασιτώσεις, όπως βαλαντιδίαση, δερματική λεισμανίαση, δρακοντίαση.

ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ

Αντενδείξεις: Υποθυρεοειδισμός, παθήσεις ΚΝΣ, πορφυρία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γαστρεντερικές διαταραχές (μεταλλική γεύση, ναυτία, έμετοι, διάρροια, κοιλιακά άλγη), αναστρέψιμη λευκοπενία, περιφερική νευροπάθεια (με μεγάλες δόσεις ή μακροχρόνια χορήγηση). Σπανίως λήθαργος, παραισθησίες, κεφαλαλγία, εξάνθημα, κνησμός, ασυνεργία, ίλιγγος, καύσος στην ουρήθρα και το αιδοίο.

Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Αναστέλλει τον μεταβολισμό της φαινοτοΐνης και την αποβολή του λιθίου. Η σιμετιδίνη αναστέλλει και η φαινοβαρβιτάλη επιταχύνει τον μεταβολισμό της.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε νεφρική ανεπάρκεια (τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος). Με οινόπνευμα αντιδράσεις όπως με δισουλφιράμη. Πιθανότητα εμφάνισης ερυθρών ούρων.

Κύηση: Διέρχεται με ευκολία τον πλακούντα. Θεωρείται ασφαλής καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης ή αύξησης του σχετικού κινδύνου για νεοπλασίες μετά τη χορήγηση μετρονιδαζόλης ακόμα και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η μετρονιδαζόλη συστήνεται από κάποιους ερευνητές για την θεραπεία της βακτηριακής κολπίτιδας σε κύσεις υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό, ως στρατηγική μείωσης του κινδύνου. Η παρεντερική χορήγηση ενδείκνυται μόνο σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις από αναερόβια. Η ενδοκολπική χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται διότι δεν θεωρείται αρκετά αποτελεσματική και οδηγεί σε μεγαλύτερης διάρκειας έκθεση του εμβρύου.

Γαλουχία: Εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και θεωρείται ότι προκαλεί δυσάρεστη γεύση σε αυτό. Θεωρείται ασφαλής καθώς δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χορήγησης της στη διάρκεια του θηλασμού.

ΟΡΝΙΔΑΖΟΛΗ,

ΤΙΝΙΔΑΖΟΛΗ,

NIMOPAZΟΛΗ

Αντενδείξεις: Αντενδείκνυται σε ασθενείς με παθήσεις του ΚΝΣ ή στους ασθενείς που παρουσιάζουν ευαισθησία στις νιτροϊμιδαζόλες, σε λευκοπενία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γενικώς είναι καλά ανεκτή. Ναυτία, έμετος, ανορεξία, μεταλλική γεύση, διάρροια, κεφαλαλγία, δερματικό εξάνθημα και αύξηση τρανσαμινασών ενδέχεται να εμφανιστούν. Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης έχει περιστασιακά παρατηρηθεί πόνος στην περιοχή της ένεσης. Μπορεί να προκαλέσει αντίδραση υπερευαισθησίας με κνίδωση και αγγειονευρωτικό οίδημα, τοπική θρομβοφλεβίτιδα κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, λευκοπενία και περιφερική νευροπάθεια μετά από μακροχρόνια χορήγηση. Σε μεγάλη δόση είναι πιθανόν να προκαλέσει αταξία, επιληπτικούς σπασμούς και ψευδαισθήσεις.

Αλληλεπιδράσεις: Μπορεί να επιμυκηνθεί η δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ηπατική ανεπάρκεια απαιτείται μείωση της δοσολογίας. Σε επαναχορήγηση ή μακροχρόνια θεραπεία να παρακολουθούνται τα λευκά αιμοσφαίρια. Δεν επιτρέπεται η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση. Με σύγχρονη λήψη αλκοόλης μπορεί να προκληθεί αντίδραση δισουλφιδράμης με εμέτους, κοιλιακά άλγη και ερυθρότητα προσώπου.

Κύηση: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αξιολόγηση τους. Δεν συστήνεται η χορήγηση τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Σε περίπτωση χορήγησης τους κατά τη διάρκεια της κύησης δεν απαιτείται η διακοπή της κύησης ή η διενέργεια επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων. Συστήνεται όμως λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος μετά από λήψη τους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αξιολόγηση τους.

ΑΝΤΙΔΕΠΡΙΚΑ

Η λέπρα (νόσος του Hansen) προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της λέπρας. Η παγκόσμια οργάνωση υγείας προτείνει το τριπλό θεραπευτικό σχήμα: δαψόνη, κλοφαζιμίνη και ριφαμπικίνη για χρονικό διάστημα 6-24 μηνών.

Κύηση: Η δαψόνη και η κλοφαζιμίνη αντενδείκνυνται κατά την κύηση εξαιτίας των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών τους (τετατογόνος δράση, κυάνωση στο θηλάζον βρέφος, τοξική επιδερμόλυση, θανατηφόρο ακοκιοκυτταραιμία).

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΚΑ

Αντιμυκητιακά συστηματικών μυκητιάσεων:

ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

Η αμφοτερικίνη Β είναι πολυενικό μακρολιδικό αντιβιοτικό, παραγόμενο από τον *Streptomyces nodosus*. Είναι δραστική έναντι ευρέως φάσματος μυκήτων όπως *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* και πολλά είδη ασπεργίλου. Χορηγείται τοπικά, ενδοφλεβίως ή ενδοραχιαίως σε περιπτώσεις μυκητιασικής μηνιγγίτιδας. Εμφανίζει ισχυρή τοξικότητα, και συχνά συγχωρηγείται Φθοριοκυτοσίνη (σε *Candida*, *Cryptococcus neoformans*) ώστε να απαιτούνται χαμηλότερα και λιγότερο τοξικά επίπεδα αμφοτερικίνης. Ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρετός, ελάττωση ρυθμού

σπειραματικής διήθησης, υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα, ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία.

Κύηση: Η αμφοτερικίνη Β διέρχεται τον πλακούντα και ανευρίσκεται στο αμνιακό υγρό. Υπάρχουν ενδείξεις νεφρικής δυσλειτουργίας στο νεογνό αλλά χωρίς επαρκείς αποδείξεις. Γενικά τοπική εφαρμογή θεωρείται ασφαλής. Παρεντερική χορήγηση περιορίζεται σε επικίνδυνες μόνο συστηματικές μυκητιάσεις.

Γαλουχία: Πρέπει να αποφεύγεται κατά τη γαλουχία.

ΚΕΤΟΚΟΝΑΖΟΛΗ

Χορηγείται μόνο per os, δεν διεισδύει στο ENY, μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η γαστρεντερική δυσφορία, ηπατική δυσλειτουργία, και ενδοκρινικές διαταραχές καθώς καταστέλλει τη σύνθεση κορτιζόνης και τεστοστερόνης.

Κύηση: Παρόλο που καταστέλλει τη σύνθεση κορτιζόνης και τεστοστερόνης δεν φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη του φύλου, ούτε και παρουσιάζει τερατογόνο δράση. (προοπτική μελέτη από ENTIS με συστηματική χορήγηση κετοконаζόλης κατά το πρώτο τρίμηνο σε 280 εγκυμοσύνες).

Γαλουχία: Κατά τη γαλουχία πρέπει να προτιμάται η φθοριοκοναζόλη αντί της κετοконаζόλης.

ΦΘΟΡΙΟΚΥΤΟΣΙΝΗ

Είναι συνθετικός αντιμεταβολίτης της πυριμιδίνης που χορηγείται μόνο σε συνδυασμό με την αμφοτερικίνη Β για τη θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων και μηνιγγιτίδας από *Cryptococcus neoformans* και *Candida*. Αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατική δυσλειτουργία, αναστρέψιμη ουδετεροπενία και θρομβοπενία.

Κύηση: Αναφέρεται τερατογόνος δράση σε πειραματόζωα, αλλά όχι στον άνθρωπο ακόμα και σε περιπτώσεις χορήγησης κατά το πρώτο τρίμηνο. Γενικά συνίσταται η χορήγηση της μόνο σε απειλητικές για τη ζωή συστηματικές μυκητιάσεις και λεπτομερής τακτικός υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου.

Γαλουχία: Πρέπει να αποφεύγεται κατά τη γαλουχία.

ΦΘΟΡΙΟΚΟΝΑΖΟΛΗ

Χορηγείται ενδοφλεβίως ή per os, εισέρχεται στο ENY και δεν χαρακτηρίζεται από τις ενδοκρινικές ανεπιθύμητες ενέργειες της κετοконаζόλης. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Χρησιμοποιείται εναντίον *Cryptococcus neoformans*, *Candida*, σε βλαστομυκητίαση, ιστοπλάσμωση.

Κύηση: Έχουν αναφερθεί περιστατικά σκελετικών και καρδιακών δυσπλασιών σε τέκνα εγκύων που λάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με υψηλές δόσεις φθοριοκοναζόλης (άνω των 400mg ημερησίως).

Γαλουχία: Κατά τη γαλουχία πρέπει να προτιμάται η φθοριοκοναζόλη αντί της κετοконаζόλης. Επιπλέον, σε θηλάζουσες παραπονούμενες για πόνο στο μαστό, συχνά υποκρύπτεται λοίμωξη από κάντιντα η οποία θεραπεύεται με φθοριοκοναζόλη.

Φάρμακα επιφανειακών μυκητιάσεων:

ΓΚΡΙΖΕΟΦΟΥΛΒΙΝΗ

Είναι μυκητοστατικό, δραστικό εναντίον δερματοφύτων Trichofyton, Microsporum, Epidermofyton. Χορηγείται per os και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Ανεπιθύμητες ενέργειες η ηπατοτοξικότητα, ναυτία και αλλεργικές αντιδράσεις.

Κύηση: Σε πειραματόζωα αναφέρεται τερατογόνος και καρκινογόνος δράση. Στον άνθρωπο δεν υπάρχουν ως τώρα αποδείξεις που να συνηγορούν, μολαταύτα εφόσον δεν χρησιμοποιείται σε σοβαρές μυκητιάσεις, η χορήγηση της κατά την κύηση αντενδείκνυται.

Γαλουχία: Αντενδείκνυται η χρήση της κατά τη γαλουχία.

ΝΥΣΤΑΤΙΝΗ

Χορηγείται μόνο τοπικά για λοιμώξεις από candida, καθώς χορηγούμενο συστηματικά εμφανίζει ιδιαίτερη τοξικότητα.

Κύηση: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην κύηση χωρίς περιορισμούς.

Γαλουχία: Είναι φάρμακο εκλογής για τοπικές μυκητιάσεις και κατά τον θηλασμό.

ΑΝΤΙΠΑ

ΙΩΣΕΙΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ:

ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ, ΡΙΜΑΝΤΑΔΙΝΗ

Ο ακριβής αντιικός μηχανισμός τους δεν έχει εξακριβωθεί. Υπάρχουν ενδείξεις πιθανής καταστολής της δομικής πρωτεΐνης M2 στην ιική μεμβράνη, που λειτουργεί ως διάυλος ιόντων απαραίτητος για τη σύντηξη ιικής με κυτταρική μεμβράνη, το σχηματισμό του ενδοσωματίου και τη ρύθμιση του pH. Παρεμποδίζουν επίσης την απελευθέρωση νέων λοιμογόνων παραγόντων. Η ανθεκτικότητα δεν αποτελεί ακόμα κλινικό πρόβλημα, αν και ορισμένοι ιοί που απομονώθηκαν κατέδειξαν υψηλό βαθμό αντοχής, με σημειακή μετάλλαξη της δομικής πρωτεΐνης M2. Το αντιικό θεραπευτικό τους φάσμα περιορίζεται στον ιό της γρίπης τύπου Α. Είναι αποτελεσματικά στη μείωση της διάρκειας και της βαρύτητας των συμπτωμάτων, αν η χορήγηση αρχίζει μέσα σε 48 ώρες από την έκθεση στον ιό. Ανεπιθύμητες ενέργειες: διαταραχές ΚΝΣ (προσοχή σε ψυχιατρικούς ασθενείς, εγκεφαλική αρτηριοσκλήρυνση, νεφρική βλάβη και επιληψία), τερατογόνος και εμβρυοτοξική δράση.

Κύηση: Δεν υπάρχουν αναφορές που να περιγράφουν την πλακουντιακή διέλευση της αμανταδίνης και της ριμανταδίνης, όμως το μικρό μοριακό τους βάρος πιθανότατα το επιτρέπει. Η αμανταδίνη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους σε δόση αντίστοιχη της ανθρώπινης 7,1 mg/kg/day και εμβρυοτοξική σε δόση 14,2 mg/kg/day. Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικότητα ή τερατογονικότητα σε δόση 5,3 mg/kg/day και αντίστοιχες μελέτες σε κουνέλια με δόση 9,6 mg/kg/day δεν έδειξαν εμβρυικές βλάβες. Αναφέρεται ατρησία της πνευμονικής σε ένα έμβρυο που εκτέθηκε σε αμανταδίνη το 1^ο τρίμηνο. Σε ερευνητική μελέτη του 1985-1992, 51 νεογνά εκτέθηκαν σε αμανταδίνη το 1^ο τρίμηνο, εκ των οποίων 5 παρουσίασαν μείζονα ανωμαλία, επίπτωση τριπλάσια του αναμενόμενου. Αν και η επίπτωση είναι υψηλή ο αριθμός των εκτεθειμένων εμβρύων είναι πολύ μικρός για να εξαχθούν συμπεράσματα.

Η χρήση αμανταδίνης και ριμανταδίνης αντενδείκνυται στην κύηση, ιδιαίτερα στο 1^ο τρίμηνο, λόγω της τερατογόνου δράσης της σε πειραματόζωα.

Γαλουχία: Η αμανταδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Αν και δεν υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα νεογνά, ο προηγούμενος κατασκευαστής συνιστούσε την προσεκτική χρήση της λόγω της

πιθανότητας επεισοδίων επίσχεσης ούρων, εμέτων και ανάδυσης δερματικού εξανθήματος. Ο σημερινός κατασκευαστής της δε συνιστά τη χρήση αμανταδίνης σε θηλάζουσες μητέρες.

Η χορήγηση αμανταδίνης και ριμπαβιρίνης κατά το θηλασμό πρέπει να αποφεύγεται λόγω πιθανής τοξικότητας στο νεογνό.

PIMPAVIRINE

Η ριμπαβιρίνη είναι συνθετικό ανάλογο της γουανοσίνης, δραστικό για ευρύ φάσμα RNA και DNA ιών. Η ριμπαβιρίνη μετατρέπεται σε φωσφορικά ανάλογα τα οποία παρεμποδίζουν τη σύνθεση του ιικού mRNA. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία βρεφών και μικρών παιδιών με σοβαρή λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (RSV). Δεν ενδείκνυται η χορήγηση της σε ενήλικους. Έχει αναφερθεί ευνοϊκή ανταπόκριση μετά χορήγηση σε οξεία ηπατίτιδα Α, γρίπη τύπου Α και Β και πυρετό Lassa. Οι ρινοϊοί και οι εντεροϊοί περιέχουν προσχηματισμένο mRNA και είναι σχετικά ανθεκτικοί στη δράση της. Ανεπιθύμητες ενέργειες: υπερχολερυθριναιμία, δοσοεξαρτώμενη αναιμία, διαταραχές ΓΕΣ και ΚΝΣ, τερατογόνος δράση.

Κύηση: Η ριμπαβιρίνη έχει βρεθεί να έχει δοσοεξαρτώμενη τερατογονικότητα και εμβρυοτοξικότητα σε δόσεις χαμηλότερες της συνιστώμενης ανθρώπινης σε όλα τα είδη πειραματόζωων. Οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν περιλαμβάνουν βλάβες των κρανιακών οστών, των οφθαλμών, των γνάθων, των άκρων, του σκελετού και του ΓΕΣ. Οι κατασκευαστές προειδοποιούν να μην καταναλώνεται ριμπαβιρίνη από ενήλικες άνδρες που διατηρούν σχέσεις με γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, και αν αυτό συμβαίνει να χρησιμοποιούνται 2 μέθοδοι αποτελεσματικής αντισύλληψης για 6 μήνες από τη διακοπή της θεραπείας. Το 1988 το CDC δήλωσε ότι η χρήση ριμπαβιρίνης κατά την κύηση αντενδείκνυται και το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που κουράρει ασθενείς υπό ριμπαβιρίνη aerosol πρέπει να συμβουλευτείται για τους πιθανούς κινδύνους που διατρέχει. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται: 1) Περίπτωση 34χρονης γυναίκας σε κύηση 33 εβδομάδων η οποία έλαβε θεραπεία με ριμπαβιρίνη λόγω πνευμονίας από ιό της γρίπης και έτεκε με καισαρική τομή νεογνό θήλυ, ζων κι αρτιμελές σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας. 2) Περίπτωση 9 έγκυων γυναικών με πνευμονίτιδα από ιλαρά, οι οποίες έλαβαν ριμπαβιρίνη το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύσεως και έτεκαν φυσιολογικά νεογνά. 3) Περίπτωση 36χρονης γυναίκας με μη διαγνωσμένη κύηση η οποία έλαβε ριμπαβιρίνη σε ηλικία 7 εβδομάδων λόγω υποψίας ARDS από SARS και γέννησε φυσιολογικό νεογνό μετά ανεπίπλεκτη εγκυμοσύνη. 4) Περίπτωση 3 ανδρών με χρόνια ηπατίτιδα C, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη α, των οποίων οι γυναίκες έμειναν έγκυες και γέννησαν 3 φυσιολογικά νεογνά. Οι συγγραφείς επισημαίνουν την έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τα επίπεδα ριμπαβιρίνης στο σπέρμα και την έλλειψη εργαστηριακών και κλινικών μελετών για συγγενείς ανωμαλίες μετά πατρική έκθεση. Η ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται στην κύηση της τερατογόνου δράσης της σε πειραματόζωα, αν και η περιορισμένη εμπειρία στην ανθρώπινη κύηση δεν έχει αποκαλύψει τοξικότητα στην εμβρυική ανάπτυξη. Σε ένδειξη χορήγησης ριμπαβιρίνης σε άνδρες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη για 6 μήνες από το τέλος της θεραπείας. Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό σε ενδιαφέρουσα καλό είναι να απέχει από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριμπαβιρίνη aerosol σε συστηματική βάση.

Γαλουχία: Εκκρίνεται στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της κατά το θηλασμό στον άνθρωπο και επομένως είναι άγνωστος ο κίνδυνος

για το νεογνό. Η ριμπαβιρίνη προκαλεί τοξικότητα σε θηλάζοντα νεογνά στα πειραματόζωα.

ΟΣΕΛΤΑΜΙΒΙΡΗ

Η οσελταμιβίρη είναι αιθυλικός εστέρας που μεταβολίζεται στο ήπαρ από εστεράσες σε καρβοξύ-οσελταμιβίρη, την ενεργή της μορφή. Είναι δραστική έναντι των ιών της γρίπης τύπου Α και Β.

Κύηση: Δεν είναι γνωστό αν η οσελταμιβίρη διέρχεται τον πλακούντα, αλλά το μικρό μοριακό της βάρος πιθανότατα το επιτρέπει. Σε αναπαραγωγικές έρευνες σε αρουραίους, δόσεις οσελταμιβίρης έως και 100πλάσιες της ανθρώπινης δεν είχαν επίδραση τόσο στην εμβρυική ανάπτυξη όσο και στη γονιμότητα των αρσενικών. Ίδια αποτελέσματα είχε η χορήγηση 50πλάσιων δόσεων σε κουνέλια. Και στα δύο είδη, αν και παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης των σκελετικών ανωμαλιών, το μεμονωμένο ποσοστό εμφάνισης της κάθε μίας δεν ξεπέρασε το αναμενόμενο. Συμπερασματικά, η έλλειψη εμβρυοτοξικής δράσης της οσελταμιβίρης στα πειραματόζωα είναι μεν καθησυχαστική, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη δράση της στο ανθρώπινο έμβρυο, οπότε δεν έχει καθοριστεί ο κίνδυνος από τη χρήση της. Κατατάσσεται στα χαμηλού κινδύνου φάρμακα για την κύηση.

Γαλουχία: Εκκρίνεται στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της κατά το θηλασμό στον άνθρωπο και επομένως είναι άγνωστος ο κίνδυνος για το νεογνό. Ο κίνδυνος της οσελταμιβίρης εκτιμάται χαμηλός.

ZANAMIBIPH

Η ζαναμιβίρη αναστέλλει την ιική νευραμινιδάση και ενδείκνυται στη θεραπεία οξείας λοίμωξης από τους ιούς της γρίπης τύπου Α και Β εντός των 3 πρώτων ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ανεπιθύμητες ενέργειες: διαταραχές ΓΕΣ, ρινικά ενοχλήματα, βρογχίτιδα.

Κύηση: Δεν είναι γνωστό αν η ζαναμιβίρη διέρχεται τον ανθρώπινο πλακούντα. Διέρχεται τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια δημιουργώντας επίπεδα στην εμβρυική κυκλοφορία πολύ χαμηλότερα της μητρικής. Το μικρό μοριακό της βάρος σε συνδυασμό με τον μακρό χρόνο ημιζωής και την έλλειψη δέσμευσης με πρωτείνες πιθανότατα το επιτρέπει. Σε αναπαραγωγικές έρευνες σε αρουραίους, δόσεις ζαναμιβίρης >300πλάσιες της ανθρώπινης δεν είχαν εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση και δεν εμφάνισαν τοξικότητα στη μητέρα. Ίδια αποτελέσματα είχαν έρευνες σε κουνέλια. Συμπερασματικά, η έλλειψη εμβρυοτοξικότητας και τερατογονικότητας της ζαναμιβίρης στα πειραματόζωα είναι μεν καθησυχαστική, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για τη δράση της στο ανθρώπινο έμβρυο, οπότε δεν έχει καθοριστεί ο κίνδυνος από τη χρήση της. Κατατάσσεται στα χαμηλού κινδύνου φάρμακα για την κύηση.

Γαλουχία: Εκκρίνεται στο γάλα των πειραματόζωων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση της κατά το θηλασμό στον άνθρωπο και επομένως είναι άγνωστος ο κίνδυνος για το νεογνό. Ο κίνδυνος της ζαναμιβίρης εκτιμάται χαμηλός.

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΕΡΙΠΗΤΟΪΟΥΣ - CMV:

ΑΚΥΚΛΟΒΙΡΗ, ΒΑΛΑΚΥΚΛΟΒΙΡΗ

Η ακυκλοβίρη είναι ανάλογο της γουανοσίνης που δεν περιέχει σάκχαρο, το οποίο μονοφωσφορυλιώνεται μέσα στο κύτταρο από τη θυμιδινική κινάση που κωδικοποιείται από τον ιό του έρπητα. Τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από τον ιό του έρπητα είναι πιο ευαίσθητα. Αφού μετατραπεί σε τριφωσφορική μορφή δεσμεύεται στην ιική DNA πολυμεράση και ενσωματώνεται στο ιικό DNA, προκαλώντας πρόωρο τερματισμό της αλυσίδας. Η βαλακυκλοβίρη βιομετατρέπεται σε ακυκλοβίρη και βαλίνη κατά την πρώτη δίοδο από το έντερο και το ήπαρ. Η ανθεκτικότητα σχετίζεται με μετάλλαξη της δομής της DNA πολυμεράσης ή της θυμιδινικής κινάσης. Το αντιικό τους φάσμα περιλαμβάνει τους HSV-1, HSV-2, VZV, και ορισμένες φορές EBV, ενώ ο CMV είναι ανθεκτικός στη δράση τους λόγω έλλειψης θυμιδινικής κινάσης. Η βαλακυκλοβίρη χορηγείται κυρίως στη θεραπεία του έρπητα ζωστήρα και του υποτροπιάζοντα έρπητα των γεννητικών οργάνων. Σε όλες τις περιπτώσεις αναστέλλουν μόνο τους ενεργώς πολλαπλασιαζόμενους ιούς και δεν έχουν καμία επίδραση στους ιούς σε λανθάνουσα κατάσταση. Ανεπιθύμητες ενέργειες: τοπικός ερεθισμός, κεφαλαλγία, διαταραχές ΓΕΣ, παροδική νεφρική ανεπάρκεια σε αφυδατωμένο ασθενή.

Κύηση: Η ακυκλοβίρη διέρχεται τον πλακούντα. Μετά ενδοφλέβια χορήγησή της, τα επίπεδά της στο ομφαλικό αίμα βρέθηκαν υψηλότερα από αυτά της μητρικής κυκλοφορίας, με μέση αναλογία [ακυκλοβίρη_{ομφάλιος λώρος}] : [ακυκλοβίρη_{μητρικό αίμα}] 1,25-1,40, ενώ επίπεδα ανιχνεύθηκαν και στο αμνιακό υγρό. Τρεις μελέτες σε πειραματόζωα δεν παρατήρησαν τερατογόνο δράση με χορήγηση μη τοξικών δόσεων ακυκλοβίρης, ενώ μία έρευνα αναφέρει μη φυσιολογική ανάπτυξη του θύμου αδένος και λειτουργική ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος. Χρωμοσωμικές βλάβες σε καλλιεργημένα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιγράφονται μετά έκθεση σε δόσεις πολύ υψηλότερες αυτών της κλινικής χρήσης. Δημοσίευση του 1997 αναφέρει επίδραση στην εμβρυική ανάπτυξη του κρανίου, των οφθαλμών και της ουράς αρουραίων μετά υποδόρια χορήγηση ακυκλοβίρης. Παρόλα αυτά, οι αναπαραγωγικές μελέτες του κατασκευαστή σε τρία είδη δεν παρατηρούν τερατογόνο δράση σε δόσεις που παρήγαγαν επίπεδα στο αίμα όμοια, 2, 4 και 9 φορές υψηλότερα από την ανθρώπινη δόση. Η πρωταρχική χρήση ακυκλοβίρης κατά την κύηση είναι στη θεραπεία πρωτογενούς λοίμωξης από απλό έρπητα των γεννητικών οργάνων τύπου 2 και στην προφύλαξη από υποτροπιάζουσα λοίμωξη έρπητα των γεννητικών οργάνων. Στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη των παρενεργειών που μπορεί να έχει η πρωτογενής λοίμωξη στο έμβρυο και το νεογνό, όπως: προωρότητα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και νεογνική λοίμωξη από απλό έρπητα, αλλά και η μείωση της επίπτωσης της καισαρικής τομής σε υποτροπιάζουσα λοίμωξη της μητέρας. Η πλέον δικαιολογημένη ένδειξη για τη χρήση ακυκλοβίρης στην κύηση είναι η απειλητική για τη ζωή μητρική λοίμωξη από HSV (π.χ. εγκεφαλίτιδα, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα) και η πνευμονία από VZV (βλ. CDC guidelines 1998). Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση ακυκλοβίρης μειώνει θεαματικά τη μητρική και εμβρυική θνησιμότητα, χωρίς να έχει παρατηρηθεί μετάδοση της λοίμωξης στα νεογνά ή ανεπιθύμητες ενέργειες από το ίδιο το φάρμακο. Παρόλα αυτά η χρήση της σε ανεπίπλεκτες λοιμώξεις VZV και στην προφύλαξη του απλού έρπητα αποτελεί μη τεκμηριωμένη ένδειξη και πολλοί συγγραφείς αναφέρουν την ανάγκη διεκπεραίωσης μελετών ελέγχου για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ακυκλοβίρης στην κύηση. Δεδομένα της χρονικής περιόδου 1984-1999, που δημοσιεύτηκαν το 2004, αναφέρουν ανάμεσα σε 756 κύσεις που εκτέθηκαν σε ακυκλοβίρη το 1^ο τρίμηνο: 76 αυτόματες αποβολές, 83 τεχνητές εκτρώσεις κατά βούληση, 19 γεννήσεις νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες και 577 γεννήσεις φυσιολογικών νεογνών. Από τα

δεδομένα αυτά προκύπτει ποσοστό συγγενών ανωμαλιών 3,2% (χωρίς να συμπεριλαμβάνονται ΑΑ, ΤΕ), το οποίο δε διαφέρει από το αναμενόμενο ενός μη εκτεθειμένου πληθυσμού εγκύων. Ερευνητική μελέτη της περιόδου 1985-1992 αναφέρει 18 γεννήσεις νεογνών με μείζονα συγγενή ανωμαλία σε πληθυσμό 478 εγκύων που εκτέθηκαν σε ακυκλοβίρη κατά το 1^ο τρίμηνο, ποσοστό μικρότερο από το αναμενόμενο σε υγιή πληθυσμό. Επομένως τα δεδομένα αυτά δεν υποστηρίζουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των ανωμαλιών και της χρήσης του φαρμάκου.

Η βαλακυκλοβίρη μεταβολίζεται σε ακυκλοβίρη στον οργανισμό. Μολονότι η κλινική εμπειρία από τη χρήση της στην αρχή της εγκυμοσύνης είναι μικρή, από τα δεδομένα που υπάρχουν για την ακυκλοβίρη δεν αποδεικνύεται υψηλός κίνδυνος από τη χρήση της σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν αποδοθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ή το νεογνό από τη χρήση ακυκλοβίρης στην κύηση. Έχουν παρατηρηθεί συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά που εκτέθηκαν ενδομήτρια, οι οποίες φαίνεται να μη συνδέονται με τη δράση του φαρμάκου. Συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση ακυκλοβίρης ενδείκνυται σε απειλητική για τη ζωή λοίμωξη από HSV προκειμένου να μειωθεί η μητρική, εμβρυική και νεογνική θνησιμότητα. Από του στόματος χορήγηση ακυκλοβίρης σε πρωτολοίμωξη από έρπητα των γεννητικών οργάνων φαίνεται να ενδείκνυται προς αποφυγή παρενεργειών όπως η προωρότητα, η IUGR και η νεογνική HSV λοίμωξη λόγω κάθετης μετάδοσης. Τοπική χρήση ακυκλοβίρης είναι πιθανότατα ασφαλής λόγω μειωμένης συστηματικής της βιοδιαθεσιμότητας. Επειδή υπάρχει περισσότερη κλινική εμπειρία στον άνθρωπο χωρίς ένδειξη υψηλού κινδύνου με την ακυκλοβίρη, από ότι με τη βαλακυκλοβίρη και τη φαμικλοβίρη, θεωρείται το φάρμακο εκλογής όταν ενδείκνυται αντιική αγωγή. Παρόλα αυτά, τόσο η βαλακυκλοβίρη όσο και η ακυκλοβίρη συνιστώνται για πρώτο επεισόδιο λοίμωξης (έως 7-10 μέρες), συμπτωματικό επεισόδιο υποτροπιάζουσας λοίμωξης (έως 5 μέρες) ή καθημερινή συντήρηση (36 εβδ-τοκετός), αλλά μόνο η ακυκλοβίρη συνιστάται σε σοβαρή νόσο.

ΓΑΝΚΙΚΛΟΒΙΡΗ

Η γανκυκλοβίρη είναι συνθετικό ανάλογο της ακυκλοβίρης για τον CMV, η τριφωσφορική της μορφή δηλαδή σχηματίζεται δια οδού άλλης από τη θυμιδινική κίνηση. Η ενσωμάτωση του νουκλεοτιδίου της στο ιικό DNA μειώνει το ρυθμό επιμήκυνσης της αλυσίδας. Ο μηχανισμός ανθεκτικότητας σε ορισμένα στελέχη CMV δεν είναι ακόμα γνωστός. In vitro έχει την ίδια δραστηριότητα με την ακυκλοβίρη αλλά έχει εγκριθεί μόνο για τη θεραπεία αμφιβληστροειδοπάθειας από CMV. Ανεπιθύμητες ενέργειες: οξεία δοδοεξαρτώμενη ουδετεροπενία, καρκινογόνος, εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε πειραματόζωα.

Κύηση: Η γανκυκλοβίρη διέρχεται τον ανθρώπινο πλακούντα με απλή διάχυση. Είναι εμβρυοτοξική σε δόση διπλάσια της ανθρώπινης σε ποντίκια και κουνέλια προκαλώντας στο 85% των ζώων που εκτέθηκαν εμβρυική απορρόφηση. Στα νεογνά των ποντικών παρατηρήθηκαν υποπλαστικοί όρχεις και παθολογικές μεταβολές στη μη εκκριτική μοίρα του στομάχου, ενώ στα κουνέλια καθυστέρηση της ανάπτυξης και τερατογονικότητα. Η γανκυκλοβίρη είναι επίσης καρκινογόνος και μεταλλαξιογόνος στα πειραματόζωα, ενώ έχει παρατηρηθεί και αναστολή της σπερματογένεσης σε ποντίκια και σκύλους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν ελάχιστες αναφορές που να περιγράφουν τη χρήση γανκυκλοβίρης κατά τη διάρκεια ανθρώπινης κύησης, οι οποίες αναφέρονται σε 3 μεταμοσχευμένες γυναίκες που απέκτησαν τη CMV λοίμωξη αντίστοιχα από CMV + μόσχευμα, μετάγγιση αίματος και απλά κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω της ανοσοκαταστολής. Και στις τρεις περιπτώσεις

γεννήθηκαν νεογνά χωρίς ανωμαλίες και χωρίς συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης από CMV, αν και σημειώνεται ότι το ένα από αυτά είχε CMV+ καλλιέργεια ούρων. Λόγω της πιθανότητας εμβρυοτοξικότητας στον άνθρωπο και των γνωστών τοξικών δράσεων της γανκικλοβίρης στα πειραματόζωα, κάποιοι ερευνητές συνιστούν τη χρήση της μόνο σε ανοσοκατεσταλμένες ασθενείς με μείζονα λοίμωξη, όπως η CMV αμφιβληστροειδίτιδα, και σε απειλητική για τη ζωή νόσο. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τις παραπάνω αναφορές και αποφεύγοντας το 1ο τρίμηνο, είναι ίσως λογική η χρήση της για την πρόληψη ή θεραπεία εμβρυικής λοίμωξης με CMV, η οποία από μόνη της μπορεί να έχει ως επακόλουθο κώφωση, συμμετρική καθυστέρηση της ανάπτυξης, διανοητική καθυστέρηση, ηπατοσπληνομεγαλία, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα

ΦΑΜΚΙΚΛΟΒΙΡΗ

Η φαμικλοβίρη είναι μη κυκλικό ανάλογο της 2'-δεοξυγουανωσίνης, που μεταβολίζεται στη δραστική της μορφή την πενικλοβίρη. Το αντικό της φάσμα είναι όμοιο με της γανκικλοβίρης αλλά έχει εγκριθεί μόνο για τη θεραπεία του οξέος έρπητα-ζωστήρα. Ανεπιθύμητες ενέργειες: κεφαλαλγία και ναυτία, καρκινογόνος και τοξική σε πειραματόζωα (αδενοκαρκίνωμα μαστού και τοξικότητα στους όρχεις).

Κύηση: Δεν είναι γνωστό αν η φαμικλοβίρη ή ο ενεργός της μεταβολίτης πενικλοβίρη διέρχονται τον ανθρώπινο πλακούντα. Το μοριακό της βάρος πιθανότατα το επιτρέπει. Σε αναπαραγωγικές έρευνες σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε καρκινογόνος, αλλά όχι εμβρυοτοξική ή τερατογόνος δράση της φαμικλοβίρης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης του αδενοκαρκινώματος του μαστού και οριακή αύξηση της επίπτωσης του υποδόριου ινοσαρκώματος και του καρκινώματος του δέρματος. Σε μη επεμβατική προοπτική μελέτη του 1998 το αποτέλεσμα 7 κύσεων, στις οποίες είχε χορηγηθεί φαμικλοβίρη το 1^ο τρίμηνο, ήταν: 1 έκτοπη κύηση, 2 αποβολές και 4 τελειόμηνα φυσιολογικά νεογνά. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση φαμικλοβίρης στον άνθρωπο κατά την κύηση και τα δεδομένα από πειραματόζωα υποδεικνύουν χαμηλό κίνδυνο από τη χρήση της. Παρόλα αυτά, καλό είναι η χορήγησή της να γίνεται αφού εξαντληθούν οι εναλλακτικές.

ΦΟΣΚΑΡΝΕΤΗ

Η φוסκαρνέτη δεν είναι πουρινικό ή πυραμιδινικό ανάλογο, όπως τα περισσότερα αντικα, αλλά πυροφωσφορικό παράγωγο. Δρα αναστέλλοντας αντιστρεπτά τη DNA και RNA πολυμεράση, τερματίζοντας έτσι την επιμήκυνση της αλυσίδας. Η ανθεκτικότητα σχετίζεται με μετάλλαξη της δομής της πολυμεράσης. In vitro έχει ευρεία αντικα δραστηριότητα, αλλά έχει εγκριθεί μόνο για τη θεραπεία αμφιβληστροειδοπάθειας από CMV σε ανοσοκατεσταλμένους HIV+ ασθενείς, ειδικά επί αντοχής στη γανκικλοβίρη, ή σε ανθεκτικές στην ακυκλοβίρη HSV λοιμώξεις. Ανεπιθύμητες ενέργειες: νεφροτοξικότητα, αναιμία, ναυτία, πυρετός, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, επιληπτικές κρίσεις, αρρυθμίες.

Κύηση: Δεν είναι γνωστό αν η φוסκαρνέτη διέρχεται τον ανθρώπινο πλακούντα., αν και το μοριακό της βάρος πιθανότατα το επιτρέπει. Σε αναπαραγωγικές έρευνες σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα σκελετικών ανωμαλιών και παραλλαγών με χορήγηση μόλις 1/8 της υπολογιζόμενης μέγιστης ανθρώπινης δόσης φוסκαρνέτης. Επιπλέον, σε δύο in vitro δοκιμασίες παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη γενετική τοξικότητα. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόλις 2 αναφορές που περιγράφουν τη χρήση φוסκαρνέτης κατά τη διάρκεια ανθρώπινης κύησης. Στη μία περίπτωση χορηγήθηκε φוסκαρνέτη σε HIV+ ασθενή λόγω σοβαρής, ανθεκτικής

στην ακυκλοβίρη HSV-2 λοίμωξης των γεννητικών οργάνων, ενώ στη δεύτερη λόγω ανθεκτικής στην ακυκλοβίρη HSV εγκεφαλίτιδας. Και οι δύο γυναίκες γέννησαν φυσιολογικά, υγιή νεογνά. Ανασκόπηση του 1992 προτείνει τη φוסκαρνέτη ως φάρμακο πρώτης εκλογής σε HIV+ έγκυες ασθενείς με απειλητική για την όραση CMV αμφιβληστροειδίτιδα. Λόγω της νεφροτοξικής της δράσης στους ενήλικες όμως, ο συγγραφέας προτείνει συχνό προγεννητικό έλεγχο του εμβρύου και του όγκου του αμνιακού υγρού για ενδείξεις νεφροτοξικότητας του εμβρύου. Η χορήγησή της πρέπει να γίνεται αφού εξαντληθούν οι εναλλακτικές, λόγω της έλλειψης ασφαλών δεδομένων.

ΒΙΔΑΡΑΒΙΝΗ

Η βιδαραβίνη (ara-A, αδενίνη αραβινοσίδη) είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά και λιγότερο τοξικά νουκλεοσιδικά ανάλογα, αν και κλινικά έχει αντικατασταθεί από την περισσότερο αποτελεσματική και ασφαλή ακυκλοβίρη. Ως ανάλογο της αδενοσίνης, η τριφωσφορική της μορφή αναστέλλει τη σύνθεση ιικού DNA. Είναι δραστική έναντι των HSV-1, HSV-2 και VZV, αλλά η χρήση της περιορίζεται στη θεραπεία ανοσοκατεσταλμένων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Διαταραχές ΚΝΣ σε ηπατική δυσλειτουργία, υπερφόρτωση υγρών σε νεφρική δυσλειτουργία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ AIDS:

NRTIs: ΑΜΠΑΚΑΒΙΡΗ, ΑΝΤΕΦΟΒΙΡΗ, ΔΙΔΑΝΟΣΙΝΗ, ΛΑΜΙΒΟΥΔΙΝΗ, ΣΤΑΒΟΥΔΙΝΗ, ΖΑΛΣΙΤΑΒΙΝΗ, ΖΙΔΟΒΟΥΔΙΝΗ ή AZT. (Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Αντίστροφης Μεταγραφάσης)

Οι NRTIs αποτελούν ανάλογα πουρινικών ή πυραμιδινικών νουκλεοτιδίων, τα οποία μετατρέπονται από τη θυμιδινική κινάση των θηλαστικών στην τριφωσφορική τους μορφή και ενσωματώνονται στην επιμηκυνόμενη αλυσίδα του ιικού DNA από την αντίστροφη μεταγραφάση, προκαλώντας έτσι τον τερματισμό της. Η ανθεκτικότητα σχετίζεται με μεταλλάξεις στην αλληλουχία αμινοξέων της αντίστροφης μεταγραφάσης. Η δράση τους περιορίζεται σε ρετροϊούς, όπως ο HIV-1 και HIV-2, ενώ η λαμβουδίνη αναστέλλει και την αντίστροφη μεταγραφάση του HBV. Ανεπιθύμητες ενέργειες: AZT - μυελοτοξικότητα, κεφαλαλγίες, σπασμοί, επίταση τοξικότητας σε ταυτόχρονη χορήγηση με φάρμακα που παρεμβαίνουν στη γλυκουρονίωσή του. Διδανοσίνη – παγκρεατίτιδα, περιφερική νευροπάθεια. Ζαλσιταβίνη – εξάνθημα, στοματίτιδα, περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτιδα. Σταβουδίνη - περιφερική νευροπάθεια. Λαμβουδίνη – παγκρεατίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς.

NNRTIs: ΔΕΛΑΒΙΡΔΙΝΗ, ΕΦΑΒΙΡΕΝΖΗ, ΝΕΒΙΡΑΠΙΝΗ. (Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς Αντίστροφης Μεταγραφάσης)

Οι NNRTIs είναι εκλεκτικοί, μη συναγωνιστικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV-1. Δεν εμπλέκονται στην πρόσδεση του εναρκτηρίου μορίου, του πλαισίου ανάγνωσης ή των τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων και δεν έχουν επίδραση στην ανθρώπινη DNA πολυμεράση. Δεν επεμβαίνουν στην αιμοποίηση και δεν εμφανίζουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τους NRTIs. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Δελαβιρδίνη – εξάνθημα, ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, αναστολή μεταβολισμού PIs. Εφαβιρένζη - ζάλη, κεφαλαλγία, έντονα όνειρα, μείωση ικανότητας συγκέντρωσης, εξάνθημα, επάγει μέτρια το κυτόχρωμα P450.

Νεβιραπίνη: εξάνθημα, πυρετός, κεφαλαλγία, αύξηση τρανσαμινασών, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, θανατηφόρος ηπατοτοξικότητα, επάγει το κυτόχρωμα P450, αυξάνει το μεταβολισμό των PIs.

PIs: ΑΜΠΡΕΝΑΒΙΡΗ, ΙΝΔΙΝΑΒΙΡΗ, ΝΕΛΦΙΝΑΒΙΡΗ, ΡΙΤΟΝΑΒΙΡΗ, ΣΑΚΙΝΑΒΙΡΗ. (Αναστολείς Πρωτεάσης)

Οι PIs είναι ανάλογα πεπτιδίων που αναστέλλουν αντιστρεπτά την ασπαρτική πρωτεάση του HIV, η οποία είναι απαραίτητη για το τελικό στάδιο του ιικού πολλαπλασιασμού, οδηγώντας σε συνάθροιση μη λειτουργικών λοιμογόντων παραγόντων. Είναι σημαντικό τα φάρμακα αυτά να χορηγούνται σε αρκετά υψηλές δόσεις, ώστε να καταστείλουν πλήρως την ιική αναπαραγωγή χωρίς να ανακúψουν ανθεκτικοί ιοί. Ανεπιθύμητες ενέργειες: αναστολή δράσης κυτοχρώματος P450 (απαγορεύεται η συγχορήγηση με ορισμένα αντιαρρυθμικά, αντισταμινικά, εργοταμίνες, αντιμυκοβακτηριδιακά, βενζοδιαζεπίνες, προκινητικούς παράγοντες), λιποδυστροφία και υπεργλυκαιμία (ανακατανομή λίπους, εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχοντος ΣΔ), κεφαλαλγία, κόπωση, διαταραχές ΓΕΣ, αύξηση τρανσαμινασών και τριγλυκεριδίων, καλοήθης υπερχολερυθριναιμία, νεφρολιθίαση, περιστοματική παραισθησία.

Κύηση: Σύμφωνα με φαρμακοκινητικές μελέτες, η ζιδοβουδίνη (AZT) διέρχεται τον πλακούντα ταχέως με απλή διάχυση, δημιουργώντας εμβρυικά επίπεδα παρόμοια ή και υψηλότερα της μητρικής κυκλοφορίας. Η χορήγηση AZT ως μονοθεραπεία τόσο στη μητέρα, όσο και στο νεογνό μετά τον τοκετό, έγινε γρήγορα κοινή πρακτική, όταν το 1994 βρέθηκε ότι η χρήση της μειώνει κατά 2/3 τη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο έμβρυο. Σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα όπως η λαμβουδίνη και πρόσφατα με τη HAART ο κίνδυνος περιγεννητικής μετάδοσης έχει μειωθεί στο 1-2%. Η AZT αποτελεί το καλύτερα μελετημένο αντιρετροϊκό φάρμακο. Ο κατασκευαστής δημοσίευσε το 2004 αποτελέσματα >1.000 κήσεων που εκτέθηκαν σε AZT το 1^ο τρίμηνο, όπου το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών δε διαφέρει από το αναμενόμενο. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα αρκετών ακόμα μελετών, στις οποίες δεν περιγράφονται εμβρυικές παρενέργειες της AZT, εκτός από μια μικρή μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης στο νεογνό, η οποία ανορθώνεται μέχρι τις 12 εβδομάδες ζωής. Η μελέτη PACTG 076 δεν ανέδειξε μακροχρόνιες επιδράσεις σε ότι αφορά την ανάπτυξη ή τα νευρολογικά, ανοσολογικά και νευροαναπτυξιακά χαρακτηριστικά 234 παιδιών με ενδομήτρια έκθεση σε AZT. Η παρακολούθηση έγινε μέχρι την ηλικία των 6 ετών, ενώ δεν ανιχνεύθηκε καρκινογόνος δράση. Μία μελέτη σε μαϊμούδες με προγεννητική έκθεση σε AZT σε επίπεδα συγκρίσιμα των ανθρώπινων αποκάλυψε ανωμαλίες στη μιτοχονδριακή δομή και λειτουργία του καρδιακού και σκελετικού μυός. Έχει εκφραστεί ανησυχία για την πιθανότητα αυτή η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία να επηρεάσει την ανάπτυξη της καρδιακής λειτουργίας. Μολονότι ομάδα Γάλλων ερευνητών αναγνώρισε 12 παιδιά με πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ανάμεσα σε σειρά 2.644 νεογνών που έλαβαν AZT και άλλους NRTIs, θεωρήθηκε ότι το εύρημα δεν ήταν καταληκτικό, και επόμενες έρευνες ήταν καθησυχαστικές. Παρόλα αυτά, δε θεωρείται υψηλός ο κίνδυνος, συγκρινόμενος με το όφελος από τη μεγάλη μείωση της περιγεννητικής μετάδοσης του HIV που συνδέεται με την προγεννητική χορήγηση AZT. Σε αναφορά του 2001 αναφέρονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναιμία, ουδετεροπενία και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, μετά θεραπεία με συνδυασμό AZT και λαμβουδίνης. Πρόσφατη μελέτη του 2007 έδειξε την πιθανότητα γενετικής τοξικότητας της AZT, όχι όμως και των υπόλοιπων αντιρετροϊκών παραγόντων, μέσω

επαγωγής μικροπυρηνικών δικτυοερυθροκυττάρων στο αίμα του ομφάλιου λώρου και του μητρικού αίματος. Βάσει αυτών των ερευνών, συνιστάται η συνέχιση της μακροχρόνιας παρακολούθησης (6 έτη) ΑΖΤ εκτεθειμένων νεογνών.

Η λαμβουδίνη διέρχεται τον πλακούντα με απλή διάχυση, δημιουργώντας εμβρυικά επίπεδα παρόμοια της μητρικής κυκλοφορίας. Ο κατασκευαστής κατέγραψε τα αποτελέσματα >1.000 κήσεων που εκτέθηκαν σε λαμβουδίνη το 1^ο τρίμηνο, όπου το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών δε διαφέρει από το αναμενόμενο.

Τα ίδια αποτελέσματα έδειξε αντίστοιχη καταγραφή του κατασκευαστή για την αμπακαβίρη, τη σταβουδίνη, τη νεβιραπίνη και τη νελφινάβιρη, όπου το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών δε διέφερε από το αναμενόμενο. Αν και οι αριθμοί δεν είναι επαρκείς για οριστικά συμπεράσματα (κυμαίνονται μεταξύ 250-450 εκτεθειμένες κήσεις για κάθε φάρμακο), τα ευρήματα μπορούν να θεωρηθούν καθησυχαστικά. Αυξημένη μητρική ηπατοτοξικότητα παρατηρήθηκε στις έγκυες ασθενείς υπό νεβιραπίνη. Δεν υπάρχει ένδειξη τερατογονικότητας για τις ινδιναβίρη, ριτοναβίρη και σακίναβίρη στις μέχρι τώρα έρευνες σε πειραματόζωα.

Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ότι αφορά την επίπτωση συγγενών ανωμαλιών μετά ενδομήτρια έκθεση στην εφαιβιρένζη. Σε ανασκοπικές μελέτες ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα περιλαμβάνονται τρεις περιπτώσεις μυελομυελίνης και μία περίπτωση συνδρόμου Dandy-Walker σε νεογνά με ενδομήτρια έκθεση στην εφαιβιρένζη στο 1^ο τρίμηνο. Παρόμοιες ανωμαλίες παρατηρήθηκαν και σε μελέτες σε μαϊμούδες. Όμως, προοπτική παρακολούθηση 206 εγκύων γυναικών υπό εφαιβιρένζη στο 1^ο τρίμηνο της κύησης κατέληξε σε 188 γεννήσεις ζώντων νεογνών, εκ των οποίων 5 εμφάνιζαν συγγενή ανωμαλία, χωρίς καμία να είναι ανωμαλία του νευρικού σωλήνα. Τερατογόνο δράση είχε και η δελαβιρδίνη σε πειραματόζωα, χωρίς να έχει αξιολογηθεί η επίδραση της στον άνθρωπο. Η χρήση εφαιβιρένζης και δελαβιρδίνης καλό είναι να αποφεύγεται κατά την κύηση λόγω των παραπάνω δεδομένων.

Σε σειρά 233 HIV+ γυναικών υπό θεραπεία με PIs, η HAART που περιλαμβάνει PIs επιβεβαιώθηκε ως αποτελεσματική στην πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης του ιού. Σε αυτή την πολυκεντρική ανασκοπική μελέτη, η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης δεν είχαν σημαντική αύξηση σε σύγκριση με άλλες μελέτες, στις οποίες οι έγκυες ασθενείς δεν λάμβαναν PIs.

Βάσει τριών περιπτώσεων θανατηφόρου γαλακτικής οξέωσης σε έγκυες γυναίκες υπό συνδυασμό σταβουδίνης - διδανοσίνης, ο κατασκευαστής εξέδωσε το 2001 προειδοποίηση για την επαγρύπνηση των κλινικών ιατρών στον αυξημένο κίνδυνο ηπατικής νόσου και παγκρεατίτιδας σε γυναίκες που λαμβάνουν το συγκεκριμένο συνδυασμό.

Τα δεδομένα για τα υπόλοιπα αντιρετροϊκά φάρμακα είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλειά τους κατά την κύηση. Πρόσφατη προοπτική μελέτη ελέγχου της νευροανάπτυξης 39 εκτεθειμένων παιδιών έδειξε ότι η περιγεννητική έκθεση στη HAART δε συσχετίζεται με μεταβολή στην ανάπτυξη και τη συμπεριφορά όπως ελέγχεται στους 18-36 μήνες ζωής.

Συστάσεις για την κύηση: Οι θεραπευτικές επιλογές για HIV+ γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους την παρούσα και μελλοντική υγεία της μητέρας, την πρόληψη της περιγεννητικής μετάδοσης και τον περιορισμό της τοξικότητας των αντιρετροϊκών φαρμάκων στο υπό έκθεση έμβρυο. Η διαχείριση της ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται, χρησιμοποιώντας τα επίπεδα HIV RNA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ατομικό ιστορικό και το γυναικολογικό ιστορικό στο σχεδιασμό της κατάλληλης αντιρετροϊκής αγωγής για τη μητέρα και το έμβρυο. Γενικά η χορήγηση

συνδυασμού φαρμάκων, π.χ. AZT με λαμβουδίνη με ή χωρίς προσθήκη αναστολέα πρωτεάσης, έχει επικρατήσει τελευταία έναντι της μονοθεραπείας με AZT. Σε περίπτωση υποχρεωτικών μητρικών ή εμβρυικών ενδείξεων (πρόληψη μετάδοσης σε αντοχή στην AZT), συνδυασμός αντιρετροϊκής αγωγής ή HAART με μία από τις παραπάνω αναφερόμενες ουσίες πρέπει να χορηγείται (2 NRTIs + 1 PI ή 2 NRTIs + 1 NNRTI). Αν χρησιμοποιηθεί συνδυασμός φαρμάκων στο 1^ο τρίμηνο, καλό είναι να πραγματοποιείται λεπτομερής υπερηχογραφική διάγνωση. Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένα κέντρα σύμφωνα με τεκμηριωμένες θεραπευτικές οδηγίες. Η μακροχρόνια παρακολούθηση των προγεννητικά εκτεθειμένων σε AZT νεογνών για 6 έτη πρέπει να συνεχίζεται λόγω των πρόσφατων δεδομένων περί μεταλλαξιογόνου δράσης της.

Γαλουχία: Σύμφωνα με μία αναφορά, η ζιδοβουδίνη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα με αναλογία συγκέντρωσης γάλακτος-ορού μεταξύ 1,11-1,78. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η συγκέντρωσή της στο γάλα ήταν αρκετά υψηλή ώστε να μειώσει το ιικό φορτίο του γάλακτος, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο και την πιθανότητα μετάδοσης του ιού από το μητέρα στο νεογνό. Παρόλα αυτά, ο θηλασμός δεν ενδείκνυται σε HIV+ γυναίκες, καθώς ο HIV-1 μεταδίδεται στο γάλα. Μέχρι το 1999 δεν υπήρχαν δημοσιευμένες μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση της αντιρετροϊκής αγωγής στη μετάδοση του HIV-1 στο γάλα. Το 1999 μια διπλή τυφλή μελέτη ερευνήσε την επίδραση από του στόματος χορήγησης AZT κατά τη λοχεία στη μετάδοση του HIV-1 στο γάλα. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση της κάθετης μετάδοσης του ιού κατά 38% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες βιολογικές ενέργειες.

Συστάσεις για τη γαλουχία: Η μόλυνση από τον HIV αποτελεί αντένδειξη για θηλασμό, λόγω της μετάδοσης του ιού στο ανθρώπινο γάλα.

ΙΟΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΙ C:

ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΑΛΦΑ

Η ιντερφερόνη άλφα είναι μια οικογένεια τουλάχιστον 23 ανθρώπινων πρωτεϊνών και γλυκοπρωτεϊνών με αντικές, αντινεοπλαστικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Ο αντικός της μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με την επαγωγή ενζύμων στο κύτταρο-ξενιστή, τα οποία αναστέλλουν τη μετάφραση του ιικού RNA και τελικά οδηγούν στην εκφύλιση του ιικού mRNA και tRNA. Επί του παρόντος η ιντερφερόνη συντίθεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA. Μολονότι αναστέλλει την ανάπτυξη πολλών ιών in vitro, η δράση της in vivo είναι απογοητευτική. Ιδιαίτερα η ιντερφερόνη α-2β θεωρείται κατάλληλη για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β και C. Ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρετός, λήθαργος, καταστολή μυελού των οστών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αντιδράσεις οξείας υπερευαισθησίας.

Κύηση: Η ιντερφερόνη άλφα φαίνεται να μη διέρχεται τον πλακούντα προς το έμβρυο. Σε έρευνα του 1995 σε 2 έγκυες γυναίκες που χορηγήθηκε IFNα-2α ενδομυϊκά, τα επίπεδα στο αμνιακό υγρό και το εμβρυικό αίμα ήταν χαμηλότερα του ανιχνευτικού ορίου. Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογόνος ή άλλη τοξική δράση της IFN στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε πειραματόζωα, αν και η χορήγηση υψηλών δόσεων (20-500 φορές την αντίστοιχη ανθρώπινη δόση) σε μαϊμούδες rhesus προκάλεσε αύξηση των αυτόματων αποβολών. Οι κλινικές δόσεις δεν εμφάνισαν τέτοια δράση. Βάσει του περιορισμένου αριθμού ανθρώπινων περιπτώσεων δεν έχει αποδοθεί τοξικότητα οποιουδήποτε τύπου στη χρήση IFNα στην κύηση. Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα

στη μητέρα δε φαίνεται να θέτει σε σημαντικό κίνδυνο το έμβρυο. Δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο ανάμεσα στους υποτύπους, αλλά σε πολλές περιπτώσεις δε διευκρινίζεται το ακριβές προϊόν που χρησιμοποιήθηκε. Παρόλα αυτά λόγω της αντιυπερπλαστικής και αντιπολλαπλασιαστικής της δράσης η IFN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στην κύηση, μέχρι να υπάρξουν περισσότερα δεδομένα διαθέσιμα για την αξιολόγηση του κινδύνου της.

Γαλουχία: Η ιντερφερόνη άλφα εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε 3 αναφορές όπου διαπιστώνεται έκκριση του παράγοντα στο γάλα, τα εν λόγω νεογνά δε θήλασαν για διαφορετικούς λόγους (στις 2 δεν αναφέρεται ο λόγος, στην τρίτη λόγω μαστίτιδας), κατά συνέπεια δεν υπάρχουν αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση της κατά τη γαλουχία. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής κατατάσσει τη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα ως συμβατή με τη γαλουχία. Παρόλα αυτά πρέπει να επισημανθεί ο περιορισμένος αριθμός δεδομένων για την ασφάλειά της κατά τη γαλουχία στον άνθρωπο.

ΑΝΤΙΠΡΩΤΟΖΩΙΚΑ

Αμοιβάδωση:

ΜΕΤΡΟΝΙΔΑΖΟΛΗ, ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ

Η μετρονιδαζόλη χορηγείται per os για λοιμώξεις από *Entamoeba Histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*. Η χλωροκίνη στην αμοιβάδωση χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη μετρονιδαζόλη για την πρόληψη και θεραπεία του αμοιβαδικού ηπατικού αποστήματος.

Κύηση: Η μετρονιδαζόλη απεδείχθη καρκινογόνος σε πειραματόζωα, αλλά παρόλο που υπόκειται σε 20ετή έρευνα δεν έχει ως τώρα αποδειχθεί τερατογόνος δράση ή συσχετισμός με καρκίνο παιδικής ηλικίας όταν χορηγείται κατά την κύηση. Η χλωροκίνη στις ενδεδειγμένες δόσεις για την αντιμετώπιση της αμοιβάδωσης ή της ελονοσίας δεν φαίνεται να εμφανίζει παρενέργειες στην κύηση. Σε υψηλές όμως δόσεις εμφανίζει δράση ομοια με την κινιδίνη (ΙΑ αντιαρρυθμικό) και να οδηγήσει ως και σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Γαλουχία: Η χλωροκίνη εντοπίζεται στο μητρικό γάλα και στα ούρα του νεογνού, παρόλα αυτά συμπτώματα δεν έχουν αναφερθεί.

Ανθελνοσιακά:

ΠΡΙΜΑΚΙΝΗ, ΧΛΩΡΟΚΙΝΗ, ΚΙΝΙΝΗ, ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ, ΜΕΦΛΟΚΙΝΗ

Η πριμακίνη είναι ιστικό σχιστοζωιδιοκτόνο, μια 8-αμινοκινολίνη που εκριζώνει τις πρωτογενείς εξωερυθροκυτταρικές μορφές του πλασμώδιου. Η χλωροκίνη δρα ως σχιστοζωιδιοκτόνο αίματος καθώς έχει τη δυνατότητα να εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα. Όταν πρέπει να αντιμετωπιστεί μικροοργανισμός ανθεκτικός στη χλωροκίνη χρησιμοποιείται συνδυασμός κινίνης-πυριμεθαμίνης. Η μεφλοκίνη είναι αποτελεσματική για τη μονοθεραπεία των πολυανθεκτικών μορφών του *Plasmodium falciparum*.

Κύηση: Η πυριμεθαμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σουλφοναμίδες. Ο συνδυασμός έχει ενοχοποιηθεί για πολυμορφο ερύθημα και σύνδρομο Stevens-Johnson, επομένως δεν συνίσταται κατά την κύηση παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις ανθεκτικών στη χλωροκίνη μικροοργανισμών. Η κινίνη ενοχοποιείται για απώλεια όρασης και ακοής σε έμβρυα που εκτέθηκαν κατά την κύηση. Επιπλέον σε υψηλές δόσεις η κινίνη ενοχοποιείται για αποβόλες και πρόωρους τοκετούς. Η

πριμακίνη καλό είναι να αποφεύγεται στην κύηση λόγω κινδύνου αιμολυτικής αναιμίας.

Γαλουχία: Η χλωροκίνη εντοπίζεται στο μητρικό γάλα και στα ούρα του νεογνού, παρόλα αυτά συμπτώματα δεν έχουν αναφερθεί. Το ίδιο ισχύει και για την κινίνη, επομένως και τα δυο καλό θα ήταν να μη συνδυάζονται με γαλουχία αν χορηγούνται μακροχρόνια. Η μεφλοκίνη έχει νευροτοξική δράση και πρέπει να αποφευγεται ή να διακόπτεται η γαλουχία.

ΤΟΞΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

ΠΥΡΙΜΕΘΑΜΙΝΗ

Η τοξοπλάσμωση προκαλείται από το πρωτόζωο *Toxoplasma gondii*, οι μολυσμένες έγκυες μπορούν να μεταδώσουν το πρωτόζωο στο έμβρυο. Φάρμακο εκλογής είναι ο ανταγωνιστής φυλλικού οξέος πυριμεθαμίνη, μόνη ή σε συνδυασμό με σουλφαδιαζίνη.

ΑΝΘΕΛΑΜΙΝΘΙΚΑ

Θεραπεία νηματοδών:

ΜΕΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, ΘΕΙΑΒΕΝΔΑΖΟΛΗ, ΙΒΕΡΜΕΚΤΙΝΗ

Η μεβενδαζόλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων από τριχίουρο, οξύουρο, ασκαρίδα, αγκυλόστομα του δωδεκαδακτύλου. Η θειαβενδαζόλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία στρογγυλοειδίασης (από *Strongyloides stercoralis*), δερματικής μεταναστευτικής προνύμφης, και τριχίνωσης (από *Trichinella spiralis*). Η ιβερμεκτίνη είναι φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της ογκοκέρκωσης και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και στη θεραπεία της ψώρας.

Κύηση: Η θειαβενδαζόλη έχει ενοχοποιηθεί για πολύμορφο ερύθημα και Stevens-Johnson με μερικές εκ των περιπτώσεων να καταλήγουν σε θάνατο. Η μεβενδαζόλη, η ιβερμεκτίνη και η θειαβενδαζόλη έχουν εμφανίσει τερατογόνο δράση σε πειράματα με ζώα. Αντενδείκνυνται λοιπόν στην κύηση και ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο.

Γαλουχία: Η μεβενδαζόλη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα αλλά είναι καλά ανεκτή και χωρίς παρενέργειες.

Θεραπεία τρηματοδών:

ΠΡΑΖΙΚΟΥΑΝΤΕΛΗ

Φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία όλων των μορφών σχιστοσωμίας και την κυστικέρκωση. Οι μεταβολίτες του φαρμάκου απεκκρίνονται με τη χολή και τα ούρα.

Κύηση: Δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου δράσης τόσο στον άνθρωπο όσο και σε πειραματόζωα.

Γαλουχία: Ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις για πιθανές παρενέργειες.

Θεραπεία Κεστοδών:

ΝΙΚΛΟΖΑΜΙΔΗ

Είναι φάρμακο εκλογής για λοιμώξεις από κεστώδεις. Δρα αναστέλλοντας την αναερόβια φωσφορυλίωση στα μιτοχόνδρια του παρασίτου.

Κύηση: Δεν είναι επαρκή τα στοιχεία χρήσης του φαρμάκου σε εγκύους και ως εκ τούτου συστήνεται αποφυγή χρήσης το πρώτο τρίμηνο της κύησης και λεπτομερής υπερηχογραφικός έλεγχος.

Γαλουχία: Η νικλοζαμίδα δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. Birth Def Res A 2003; 67: 911–18.
- ACOG Technical Bulletin. Pulmonary Disease in Pregnancy, No. 224. Intl J Gynaecol Obstet 1996; 54: 187–96.
- Adam I (A), Elwasila E, Ali DAM et al. Artemether in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in eastern Sudan. Trans R Soc Trop Med Hyg 2004; 98: 509–13.
- Adam I (B), Elwasila ET, Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? Trans R Soc Trop Med Hyg 2004; 98: 540–43.
- Adam I, Elwasila E, Homeida M. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis mansoni during pregnancy. Ann Trop Med Parasitol 2005; 99: 37–40.
- Aleck KA, Bartly DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. Am J Med Genet 1997; 72: 253–6.
- Alecrim WD, Espinosa FEM, Alecrim MGC. *Plasmodium falciparum* infection in the pregnant patient. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 83–95.
- Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. Pediatrics 2006; 118: 1139–45.
- Allen BW, Mitchison DA, Chan YC, Yew WW, Allan WG, Girling DJ. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle 1983;64:111–118.
- Allen ES, Brown WE. Hepatic toxicity of tetracycline in pregnancy. Am J Obstet Gynaecol 1966; 95: 12-8
- Amado JA, Pesquera C, Gonzalez EM et al. Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy. Postgrad Med J 1990; 66: 221–3.
- American Academy of Pediatrics Working Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics 1997; 100(6):1035–1539.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93:137–150.
- Amsden GW, Nicolau DP, Whitacker A-M et al. Characterization of the penetration of garenoxacin into the breast milk of lactating women. Pediatrics 2004; 44: 188–92.
- Andersen AMN, Vastrup P, Wohlfahrt J et al. Fever in pregnancy and risk of fetal death: a cohort study. Lancet 2002; 360(9345): 1552–6.
- Anderson GH. The effect of prematurity on milk composition and its physiological basis. Fed Proc 1984; 43:2438–2442.
- Anderson PO. Letter. Pediatrics 1995;95:957.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2004 (available at www.apregistr.com).

- Aquinas M, Citron KM. Rifampicin, ethambutol, and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years' chemotherapy. *Tubercle* 1972;53:153–165.
- Arnold SR, Degani N, King SM: Retrospective study to characterize the effects of antiretroviral therapy in infants born to HIV-infected mothers. *Pediatr Res* 2002; 51(4 Pt 2): 282A.
- Assael BM, Parini R, Rusconi F. Ototoxicity of aminoglycoside antibiotics in infants and children. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:357–67.
- Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:217–240.
- Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug concentrations in human skim milk from plasma protein binding and acid-base characteristics. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:495–503.
- Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug distribution into human milk from physiochemical characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18:151–167.
- Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 217–26.
- Bar-Oz B, Moretti ME, Bishai R et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 617–20.
- Barret B, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1- exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17: 1769–85.
- Beard CM, Noller KI, O'Fallon WM et al. Cancer after exposure to metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 147–53.
- Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, et al. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *N Engl J Med* 1979; 301:519–522.
- Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Catanzaro A, Chaisson R, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;360:528–534.
- Ben-David S, Einarson T, Ben-David Y et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fund Clin Pharmacol* 1994; 28: 248–51.
- Benet LZ. General treatment of linear mammillary models with elimination from any compartment as used in pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1972; 61:536–541.
- Bennet PN, theWHOWorking Group. *Drugs and Human Lactation: A Guide to the Content and Consequences of Drugs, Micronutrients, Radiopharmaceuticals and Environmental and Occupational Chemicals in Human Milk*. Amsterdam: Elsevier Science; 1988.
- Bennett PN, ed. *Drugs and Human Lactation*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1996.
- Benyamini L, Merlob P, Stahl B et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monitor* 2005; 27: 499–502.
- Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R et al. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58: 298–302.

- Berkovitch M, Patuszak A, Gazarian M et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535–8.
- Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R et al. First trimester exposure to cefuroxim: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 161–5.
- Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsten K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms and cytochrome P450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1228–34.
- Berlin CM, Lee C. Isoniazid and acetylisoniazid disposition in human milk, saliva and plasma. *Fed Proc* 1979; 38: 426.
- Berlin CM. The excretion of drugs and chemicals in human milk. In: Yaffe SJ, ed. *Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice*. New York: Grune & Stratton, 1980, pp137–147.
- Bernard B, Abate M, Thielen PF et al. Maternal–fetal pharmacological activity of amikacin. *J Infect Dis* 1977; 135: 925–32.
- Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C et al. Cushing’s syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 175–82.
- Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. a critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (part 1). *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:189–216.
- Bhargava P, Kuldeep CM, Mathur NK: Antileprosy drugs, pregnancy and fetal outcome. *Intl J Lepr Other Mycobact Dis* 1996; 64: 457.
- Biehl JP, Vilter RW. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *JAMA* 1954;156:1549–1552.
- Bint AJ, Hill D. Bacteriuria in pregnancy – an update on significance, diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):93– 7.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084–9.
- Bobrowitz ID. Ethambutol in pregnancy. *Chest* 1974;66:20–24.
- Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, et al. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1526–1530.
- Bork K, Benes P. Concentration and kinetic studies of intravenous acyclovir in serum and breast milk of a patient with eczema herpeticum. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 1053–5.
- Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy – safety considerations. *Drug Saf* 2001; 24: 553–65.
- Bourget P, Fernandez H, Delouis C et al. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther* 1991; 16: 167–76.
- Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M et al. Dapsone therapy for malaria during pregnancy – maternal and fetal outcomes. *Drug Saf* 2004; 27: 633–48.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998.

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 4th ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1994.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Available at: www.bhiva.org. Accessed 31 March 2005.
- British Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid. *BMJ* 1950;2:1073–1085.
- Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 659–73.
- Brown ZA, Gardella C, Wald A et al. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(4): 845–56.
- Bruel H, Guillemant V, Saladin TC et al. Anémie hémolytique chez un nouveau – né après prise maternelle de nitrofurantoïne en fin de grossesse. *Arch Pédiatr* 2000; 7: 745–7.
- Brumfitt W, Pursell R. Trimethoprim sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women. *J Infect Dis* 1973; 128: S657–63.
- Burtin P, Taddio A, Ariburno O et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525–9.
- Cahill JB Jr, Bailey EM, Chien S et al. Levofloxacin secretion in breast milk: a case report. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 116–18.
- Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(2): 179–82.
- Casey CE, Hambidge KM. Nutritional aspects of human lactation. In: Neville MC, Neifert MR, eds. *Lactation Physiology, Nutrition, and Breast-Feeding*. New York: Plenum Press, 1983, pp 199–248.
- Catz CS, Giacoia GP. Drugs and breast milk. *Pediatr Clin North Am* 1972; 19:151–166.
- Celiloglu M, Celiker S, Guven H et al. Gentamicin excretion and uptake from breast milk by nursing infants. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 263–5.
- Chamberlain A, White S, Bawdon R et al. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 667–73.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM et al. Maternal fever and birth outcome: a prospective study. *Teratology* 1998; 58: 251–7.
- Chambers CD. Risks of hyperthermia associated with hot tub or spa use by pregnant women. *Birth Def Res A* 2006; 76: 569–73.
- Changes with time in the lipids of human milk. *Nutr Rev* 1984; 42:12–13.
- Choi JS, Han JY, Ahn HK. Fetal outcome after exposure to antihelminthics albendazole and flubendazole during early pregnancy. *Birth Def Res A* 2005; 73: 349.
- Chysky V, Kapila K, Hullmann R, et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use—emphasis on joint evaluation. *Infection* 1991;19:289–296.
- Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137–50.

- Condie AP, Brumfitt W, Reeves DS, Williams JD. The effects of bacteriuria in pregnancy on foetal health. In: Brumfitt W, Asscher AW (eds.), *Urinary Tract Infection*. London: Oxford University Press; 1973.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *NEJM* 1994;331:1173–80.
- Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy: effect on the foetal ear. *BMJ* 1965;2:260–263.
- Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal description of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 101–6.
- Cover DL, Mueller BA. Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP* 1990; 24: 703–4.
- Covington DL (A), Tilson H, Elder J et al. Assessing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 537–45.
- Covington DL (B), Conner SD, Doi PA et al. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1181–9.
- Cullen JH, Early LJ, Fiore JM. The occurrence of hyperuricemia during pyrazinamide–isoniazid therapy. *Am Rev Tuberc* 1956;74:289–292.
- Culnane M, Fowler MC, Lee SS et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 151–7.
- Cunningham AS, Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Breast-feeding and health in the 1980s: a global epidemiologic review. *J Pediatr* 1991; 118:659–666.
- Czeizel AE (A), Fladung B, Vargha P. Preterm birth reduction after clotrimazole treatment during pregnancy. *European J Obstet Gyn Reprod Biol* 2004; 116: 157–63.
- Czeizel AE (A), Kazy Z, Vargha P. A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2003; 111: 135–40.
- Czeizel AE (A), Rockenbauer M, Olsen J et al. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Results of a population-based Hungarian case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 178–81.
- Czeizel AE (A), Rockenbauer M, Sørensen HT et al. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 140–7.
- Czeizel AE (B), Kazy Z, Puho E. Population-based case-control teratologic study of topical miconazole. *Congenital Anomalies* 2004; 44: 41–5.
- Czeizel AE (B), Kazy Z, Vargha P. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2003; 17: 387–91.
- Czeizel AE (B), Rockenbauer M, Sørensen HT et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital malformations. A population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1289–96.

- Czeizel AE (B), Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A teratological study of lincosamides. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 579–80.
- Czeizel AE (C), Rockenbauer M, Sørensen HT et al. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital malformations. A population-based case-control teratologic study. *Eur J Obstet Gynecol* 2001; 97: 188–92.
- Czeizel AE (C), Rockenbauer M. A population-based case-control study of oral oxytetracyclin treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 27–33.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol* 1998; 81: 1–8.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT et al. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 531–6.
- Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 524–8.
- Czeizel AE. A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 1990; 4: 305–13.
- Dan M, Weidekamm E, Sagiv R et al. Penetration of fleroxacin into breast milk and pharmacokinetics in lactating women. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 293–6.
- Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 199–200.
- De Santis M, Carducci B, de Santis L et al. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 355.
- De Silva NR, Sirisena JLGJ, Gunasekera DPS et al. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome. *Lancet* 1999; 353: 1145–9.
- Dean JL, Wolf JE, Rancini AC et al. Use of amphotericin B during pregnancy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 364–8.
- Deen JL, von Seidlein L, Pinder M et al. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 424–8.
- Dencker BB, Larsen H, Jensen ES et al. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 196–201.
- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, et al. Maternal versus infant factors related to breast milk intake and residual milk volume: the Darling study. *Pediatrics* 1991; 87:829–837. 19. Morriss FH, Brewer ED, Spedale SB, et al. Relationship of human milk pH during course of lactation to concentrations of citrate and fatty acids. *Pediatrics* 1986; 78:458–464.
- Diav-Citrin O, Gotteiner T, Shechtman S et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186–92.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J. Pregnancy outcome after gestational exposure to mebendazole: a prospective controlled cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 282–5.

- Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:367–371.
- Dobias L, Cerna M, Rössner P et al. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. *Mutation Res* 1994; 317: 177–94.
- Donders GG. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women. *Drugs* 2000; 59(3): 477–85.
- Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:177–190.
- Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 549–56.
- Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;100:837–839.
- Dutton GJ. Developmental aspects of drug conjugation, with special reference to glucuronidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18:17–35.
- Edstein MD, Veenendaal JR, Hyslop R. Excretion of mefloquine in human breast milk. *Chemotherapy* 1988; 34: 165–9.
- Edstein MD, Veenendaal JR, Newman K et al. Excretion of chloroquine, dapsone and pyri-methamine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 2: 733–5.
- Edwards MJ, Shiota K, Smith MSR et al. Hyperthermia and birth defects. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 411.
- Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Def Res Part A* 2006; 76: 507–16.
- Eeg-Olofsson O, Malmros I, Elwin CE, Steen B. Convulsions in a breastfed infant after maternal indomethacin. *Lancet* 1978;2:215.
- Ehrenkranz RA, Ackerman BA, Hulse JD. Nifedipine transfer into human milk. *J Pediatr* 1989;114:478–80.
- Einarson A, Philips E, Mawji F et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatal* 1998; 9: 523–5.
- Elliott TSJ, Foweraker J, Gould FK, et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:971–81.
- Ely EW, Peacock JE Jr, Haponik EF et al. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine Baltimore* 1998; 77: 153–67.
- Enarson DA, Rieder HL, Arnodottir T, Trebucq A. Tuberculosis guide for low income countries, 4th edition. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; 1996.
- Erickson SH, Oppenheim GL, Smith GH. Metronidazole in breast milk. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 48–50.
- Espinal MA, Reingold AL, Lavandera M. Effect of pregnancy on the risk of developing active tuberculosis {see comments}. *J Infect Dis* 1996; 173(2): 488–91.
- Ette EI, Essien E, Ogonor JI et al. Chloroquine in human milk. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 499–502.

- Farrell DJ, Morrissey I, De Reubis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial sensitivity of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003;46:96–100.
- Fernandez H, Bourget P, Delouis C, Demirdjian S. The administration of tobramycin in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy: contribution to a pharmacokinetic study for the adaptation of posology. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 140-5
- Finegold SM. Kanamycin. *AMA Arch Intern Med* 1959;104:15–18.
- Fleishaker JC, Desai N, McNamara PJ. Factors affecting the milk-to-plasma drug concentration ratio in lactating women: physical interactions with protein and fat. *J Pharm Sci* 1987;76:189–193.
- Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 235–6.
- Forman MR. Review of research on the factors associated with choice and duration of infant feeding in less-developed countries. *Pediatrics* 1984; 74(suppl):667–694.
- Foulds G, Miller RD, Knirsch AK et al. Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 692–6.
- Fowler MG. Follow-up of children exposed to perinatal antiretrovirals. *Teratology* 2000; 61: 395–6.
- Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104:151–155.
- Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ et al. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 569–76.
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS et al. Tuberculosis. *Lancet* 2003; 362: 887–99.
- Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP* 1990; 24: 1210–13.
- Gardner DK, Garbe SG, Harter C. Simultaneous concentrations of ciprofloxacin in breast milk and in serum in mother and breast-fed infant. *Clin Pharm* 1992; 11: 352–4.
- Garfield JW, Jones JM, Cohen NL, Daly JF, McClemont JH. The auditory, vestibular, and renal effects of capreomycin in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:1039–1046.
- Garratty G, Leger RM, Arndt PA. Severe immune hemolytic anemia associated with prophylactic use of cefotetan in obstetric and gynecologic procedures. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 103–4.
- Gerk PM, Kuhn RJ, Desai NS et al. Active transport of nitrofurantoin into human milk. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 669–75.
- Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnancy and lactating women. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A): 49–51.
- Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:265–271.
- Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculous regimens. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:115–132.

- Girling DJ. The role of pyrazinamide in primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984;65:1–4.
- Graham JM, Edwards MJ, Edwards MJ. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998; 58: 209–21.
- Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:S50–S54.
- Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594–598.
- Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus-negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996;23:1321–1322.
- Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Trop Med Intl Health* 2003; 8: 1093–101.
- Hafner R, Cohn JA, Wright DJ, Dunlap NE, Egorin MJ, Enama ME, Muth K, Peloquin CA, Mor N, Heifets LB. Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:918–923.
- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acq Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463–7.
- Hart CW, Naunton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 407–12.
- Hartmann PE, Prosser CG. Physiological basis of longitudinal changes in human milk yield and composition. *Fed Proc* 1984; 43:2448–2453.
- Harvey MAS, McRorie MM, Smith DW. Suggested limits to the use of hot tubs and sauna by pregnant women. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 50–54.
- Harvey R, Champe P. *Pharmacology*, 2nd edn, Philadelphia, P.A. Lippincott Williams & Wilkins, 1997.
- Harvey RA, Champe PC et al. *Lippincott's Illustrated Reviews : Pharmacology*, 3rd edn. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- Hashisaki P, Wertzberger GG, Conrand GL, Nichols CR. Erythromycin failure in the treatment of syphilis in pregnant women. *Sex Transm Dis* 1983;10:36–8.
- Havelka J, Hejzlar M, Popov V et al. Excretion of chloramphenicol in human milk. *Chemotherapy* 1968; 13: 204–11.
- Heikkilä A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokin* 1994; 27: 49–62.
- Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:330–7.
- Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 770–75.

- Heisterberg L, Branjeberg PE. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. *J Perinatal Med* 1983; 11: 114–29.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608–14.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 961–8.
- Herz-Picciotto I, Howards PP. Invited commentary: hot tubs and miscarriage – methodological and substantive reasons why the case is weak. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 938–40.
- Hesling CM. Treatment with capreomycin, with special reference to toxic effects. *Tubercle* 1969;50:39–41.
- Hill J, Roberts S. Herpes simplex virus in pregnancy: new concepts in prevention and management. *Clin Perinatol* 2005; 32(3): 657–70.
- Hill LM. Fetal distress secondary to vancomycin-induced maternal hypotension. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 74–5.
- Hitti J, Frenkel LM, Stek AM et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy – results from PACTG 1022. *JAIDS* 2004; 36(3): 772–6.
- Holdiness MR. Antituberculous drugs and breastfeeding. *Arch Int Med* 1984; 144: 1888.
- Hulton S-A, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamycin and corticosteroids. *Am J Med Genet* 1995; 58: 91–3.
- Hytten FE. Clinical and chemical studies in human lactation. *BMJ* 1954; 1:175–182.
- Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 115–18.
- Ito K, Hirose R, Tamaya T et al. Pharmacokinetic and clinical studies on aztreonam in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1990; 43: 719–26.
- Ito K, Izumi K, Takagi H et al. Fundamental and clinical evaluation of inipenem/cilastatin sodium in the perinatal period. *Jpn J Antibiot* 1988; 11: 1778–85.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M et al. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1393–9.
- Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drugs in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:99.
- Jacobus DP. Para-amino-salicylic acid: multi-drug resistant [sic] *Mycobacterium tuberculosis*. Washington, DC.
- Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44:119–124.
- Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-

- containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175–179.
- Jenness R. The composition of human milk. *Semin Perinatol* 1979; 3:225–239.
 - Jensen P, Skriver MV, Floyd A et al. A population-based study of maternal use of amoxycillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 216–21.
 - Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221–2.
 - Jin ZK. Effects of gentamycin on the fetal kidneys. *Chinese J Obstet Gynecol* 1992; 27: 157–8.
 - Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939–949.
 - Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: a review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28(Suppl 1): S57–65.
 - Källén B, Otterblad AJ, Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 209–14.
 - Kalstone C. Successful antepartum treatment of listeriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:57–8.
 - Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327:302–307.
 - Kato T, Kitagawa S. Production of congenital abnormalities in the fetuses of rats and mice with various sulphonamides. *Congenit Abnormal* 1973;13:7–15.
 - Kazy Z, Puho E, Czeizel AE. Parenteral polymyxin B treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 181–2.
 - Kelsey JJ, Moser LR, Jennings JC et al. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1375–6.
 - Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe GM, et al. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:827–833.
 - Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, Saruni AO, Uiso LO, Ramsay AR, Ngowi FI, Gillespie SH. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1547–1551.
 - King CT, Rogers PD, Cleary JD et al. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1151–60.
 - Kinzy BJ, Taylor JW. Trimethoprim and folinic acid. *Ann Intern Med* 1984; 101: 565.
 - Kirksey A, Groziak SM. Maternal drug use: evaluation of risks to breast-fed infants. *World Rev Nutr Diet* 1984; 43:60–79.
 - Knowles JA. Drugs in milk. *Pediatr Curr* 1972; 21: 28–32.
 - Knudsen LB. No association between griseofulvin and conjoined twinning. *Lancet* 1987; 2: 1097.
 - Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989; 298:1617–1618.
 - Kunelis C, Peters J, Edmondson H. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965; 38: 359-77

- Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32: 739–47.
- Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type I. *NEJM* 2000;343:982–91.
- Lammi-Keefe CJ, Ferris AM, Jensen RG. Changes in human milk at 0600, 1000, 1400, 1800 and 2200h. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:83–88.
- Lane AZ, Wright GE, Blair DC. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin: an overview of Phase II and Phase III experience in the United States. *Am J Med* 1977;62:911–918.
- Larsen B, Glover DD. Serum erythromycin levels in pregnancy. *Clin Therapeut* 1998; 20: 971–7.
- Larsen H, Nielsen GL, Schønheyder HC et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Intl J Antimicrob Agents* 2001; 18: 259–62.
- Larsen H, Nielsen GL, Sørensen HT et al. A follow-up study of birth outcome in users of pivampicillin during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 379–83.
- Lassmann HB, Puri SH, Ho I et al. Pharmacokinetics of roxithromycin (RU 965). *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 141–52.
- Lee JJ, Rubin AP. Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:616–25.
- Lee SW, Han JY, Choi JS, Chung JH, Kim MY, Yang JH, Koong MK, Nava-Ocampo AA, Koren G. Pregnancy outcome of women inadvertently exposed to ribostamycin during early pregnancy: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol* 2009; 27: 196–8
- Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:904–909.
- Lewis JH. Drug hepatotoxicity in pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 883–91.
- Lewit T, Nebel L, Terracina S, Karman S. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest* 1974;66:25–26.
- Li DK, Janevic T, Odouli R et al. Hot tub use during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 931–7.
- Liedholm H, Melander A, Bitzen P-O, et al. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229–31.
- Liporace J, Kao A, D’Abreu A. Concerns regarding lamotrigine and breastfeeding. *Epilepsy Behav* 2004;5:102–5.
- Lipshultz SE, Easley KA, Orav J et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *N Engl J Med* 2000; 343: 759–66.
- Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336–9.
- Lonnerdal B. Effects of maternal dietary intake on human milk composition. *J Nutr* 1986;116:499–513. Pickles VR. Blood-flow estimations as indices of mammary activity. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953; 60:301–311.
- Lopez-Rangel E, Van Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: an identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Def Res A* 2004; 70: 261.

- Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 288–90.
- Ludford J, Doster B, Woolpert SF. Effect of isoniazid on reproduction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1170–1174.
- Mallie JP, Coulon G, Billerey C et al. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. *Kidney Intl* 1988; 33: 36–44.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal–infant transmission of HIV-1. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2083–93.
- Manka W, Solowiow R, Okrzeja D. Assessment of infant development during an 18- month follow-up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Saf* 2000; 22: 83–8.
- Mannisto PT, Karhunen K, Koskela O et al. Concentrations of tinidazole in breast milk. *Acta Pharmacol Toxicol* 1983; 53: 254–6.
- Mantovani A, Macri C, Stazi AV et al. Tobramycin-induced changes in renal histology of fetal and newborn Sprague-Dawley rats. *Teratog Carcinog Mutagen* 1992; 12: 19–30.
- Martin CL. Update on the teratogenicity of efavirenz. *AIDS Rev* 2005; 7: 246.
- Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361–369.
- Martínez-Frías ML, Mazario MJG, Caldas CF et al. High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet* 2001; 98: 201–3.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 1645–50.
- Matheson I, Lunde PKM, Notarianni L. Infant rash caused by paracetamol in breast milk? *Pediatrics* 1985; 76:651–652. 45. Schimmel MS, Eidelman AJ, Wilschanski MA, et al. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 1989; 114:476–478.
- Matheson I. Drugs taken by mothers in the puerperium. *BMJ* 1985; 290:1588–1589.
- Matsuda T. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Preg* 1984; 5: 57–60.
- McCormack WM, George H, Donner A et al. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 630–35.
- McGready R (A), Cho T, Samuel L et al. Randomized comparison of quinineclindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 651–6.
- McGready R (B), Cho T, Keo NK et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 2009–16.
- McGready R, Ashley EA, Moo E et al. A randomized comparison of artesunateatovaquone-proguanil versus quinine in treatment for uncomplicated falciparum malaria during pregnancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 846–53.
- McGready R, Cho T, Cho JJ et al. Artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 430–3.

- McGready R, Thwai KL, Cho T et al. The effects of quinine and chloroquine antimalarial treatments in the first trimester of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 180–84.
- Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;2:769–782.
- Medina A, Fiske N, Hjelt-Harvey I et al. Absorption, diffusion, and excretion of a new antibiotic, lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1963; 161: 189–96.
- Metneki J, Czeizel A. Griseofulvin teratology. *Lancet* 1987; 1: 1042.
- Meyer LJ, De Miranda P, Sheth N et al. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 586–8.
- Miller GE, Banerjee NC, Stowe CM, Diffusion of certain weak organic acids and bases across the bovine mammary gland membrane after systemic administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 157:245–253.
- Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ et al. Maternal heat exposure and neural tube defects. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 882–5.
- Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478–89.
- Mitchell TF, Pearlman MD, Chapman RL et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1075–9.
- Mofenson LM (A). Prenatal exposure to zidovudine – benefits and risks. *N Engl J Med* 2000; 343: 803–5.
- Mofenson LM (B), McIntyre JA. Advances and researches in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; 355: 2237–44.
- Moretti ME, Ito S, Koren G. Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1625–6.
- Morris AAM, Carr A. HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? *Lancet* 1999; 354: 1046–7.
- Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acq Immune Defic Synd* 2005; 40: 30–33.
- Murray FJ. A pilot study of cycloserine toxicity: a United States Public Health Service cooperative clinical investigation. *Am Rev Respir Dis* 1956;74:196–209.
- Myles TD, Elam G, Park-Hwang E et al. The Jarisch–Herxheimer reaction and fetal monitoring changes in pregnant women treated for syphilis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 859–64.
- Na-Bangchang K, Manyando C, Ruengweerayut R et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atovaquone and proguanil for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in third-trimester pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 573–82.
- Naumburg EG, Meny RG. Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child* 1988; 142:11–12.
- Neville MC, Keller R, Seacat J, et al. Studies in human lactation: milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:1375–1386.
- Newman RD, Parise ME, Slutsker L et al. Safety, efficacy and determinants of effectiveness of antimalarial drugs during pregnancy: implications for

- prevention programmes in *Plasmodium falciparum*-endemic sub-Saharan Africa. Trop Med Intl Health 2003; 8: 488–506.
- Noel GL, Suh HK, Frantz AG. Prolactin release during nursing and breast stimulation in postpartum and nonpostpartum subjects. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38:413–423.
 - Nosten F, Vincenti M, Simpson J et al. The effects of mefloquine treatment in pregnancy. Clin Infect Dis 1999; 28: 808–15.
 - Ogbuokiri JE, Ozumba BC, Okonkwo PO. Ivermectin levels in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1994; 46: 89–90.
 - Ogunbona FA, Onyeji CO, Bolaji O et al. Excretion of chloroquine and desethylchloroquine in human milk. Br J Clin Pharmacol 1987; 23: 473–6.
 - Olds GR. Administration of Praziquantel to pregnant and lactating women. Acta Trop 2003; 86: 185–95.
 - Omenaca Teres F, Mattoras R, Garcia Perea A, Elorza MD. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1987;6:874.
 - Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, McNamara PJ. Active transport of cimetidine into human milk. Clin Pharmacol Ther 1995;58:548–55.
 - Ost L, Wettrall G, Bjorkhelm I, Rane A. Prednisone excretion in human milk. J Pediatr 1985;106:1008–11.
 - Paparone PW, Menghetti RA. Case report: neuro-cysticercosis in pregnancy. NJ Med 1996; 93: 91–4.
 - Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy – the North American experience. Lupus 1996; 5(Suppl 1): S67–9
 - Passmore CM, McElnay JC, D’Arcy PF. Drugs taken by mothers in the puerperium: inpatient survey in Northern Ireland. BMJ 1984; 289:1593–1596.
 - Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA et al. Metronidazole excretion in human milk and its effects on the suckling neonate. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 45–51.
 - Peled Y, Friedman S, Hod M et al. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. DICP 1991; 25: 1181–2.
 - Pernod J. Hepatic tolerance of ethionamide. Am Rev Respir Dis 1965;92:39–42.
 - Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. Transplantation 1999; 67: 758–9.
 - Philips-Howard PA, Steffen R, Kerr I et al. Safety of mefloquine and other antimalarial agents in the first trimester of pregnancy. J Travel Med 1998; 5: 121–6.
 - Philips-Howard PA, Wood D. The safety of antimalarial drugs in pregnancy. Drug Saf 1996; 14: 131–45.
 - Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. Clin Pharmacokinet 1979;4:297–309.
 - Phillips KE, Looareesuwan S, White NJ et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in pregnant and lactating women. Br J Clin Pharmacol 1986; 21: 677–83.
 - Piper JM, Mitchell EF, Ray WA. Prenatal use of metronidazole and birth defects. Obstet Gynecol 1993; 82: 348–52.

- Plomp TA, Thiery M, Maes RAA. The passage of thiamphenicol and chloramphenicol into human milk after single and repeated oral administration. *Vet Hum Toxicol* 1983; 25: 167–72.
- Pons G, Rey E, Matheson I. Excretion of psychoactive drugs into breast milk. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:270–89.
- Pons G, Rey E, Richard M-O et al. Nitrofurantoin excretion in human milk. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 14: 148–52.
- Potworowska M, Sianozecko E, Szuflodowica R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J* 1966;5:1153–1158.
- Prentice A, Prentice AM, Whitehead RG. Breast-milk fat concentrations of rural African women: 1. Short-term variations within individuals. *Br J Nutr* 1981; 45:483–494.
- Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *CID* 1996; 22: 336–40.
- Pütter J, Held E. Quantitative studies on the occurrence of praziquantel in milk and plasma of lactating women. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet* 1979; 4: 193–8.
- Raju B, Schluger NW. Tuberculosis and pregnancy. *Sem Respir Crit Care Med* 1998; 19: 295–306.
- Rambeck B, Kurlleman G, Stodieck SRG, May TW, Jurgens U. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:481–4.
- Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 714–18.
- Rasmussen F. Mammary excretion of benzylpenicillin, erythromycin and penethamate hydroiodide. *Acta Pharmacol (Kbh)* 1959; 16:194–200.
- Rasmussen F. Mammary excretion of sulphonamides. *Acta Pharmacol (Kbh)* 1958; 15:139–148.
- RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Smith JR, Cowan FM, Munday P. The management of herpes simplex infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 255–60.
- Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992; 20(Suppl 4): S313–16.
- Reuvers-Lodewijks WE. ENTIS – study on anthelmintics during pregnancy. Presentation on the 10th Annual Meeting of the European Network of Teratology Information Services 1999, Madrid.
- Reyes MP, Ostrea EM Jr, Cabinian AE et al. Vancomycin during pregnancy. Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 977–81.
- Rezvani M, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 113–15.
- Rhone-Poulenc. Flagyl. In: Krogh CME, ed. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 24th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association, 1989, pp 409–410.
- Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med* 1964;271:949–951.

- Rosa F, Hernandez C, Carlo WA. Griseofulvin teratology, including two thoracopagus conjoined twins. *Lancet* 1987; 1: 171.
- Rosa F. Amantadine pregnancy experience. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 531.
- Rosevear SK, Fox R, Marlow N et al. Birthing pools and the fetus. *Lancet* 1993; 342:1048–9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of Early Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. Guideline Number 36. Available at: www.rcog.org.uk. Accessed November 2003.
- Rubin P, Ramsay M. Prescribing in pregnancy, 4th edn. Singapore, MD: Blackwell Publishing, 2008
- Salisbury DM, Begg NT (eds.). Immunisation Against Infectious Disease. London: HMSO; 1996. Abou-Dakn M. Stillen. In: F Kainer (eds), *Facharzt Geburtsmedizin*. München: Urban & Fischer, 2006, pp. 1091–111.
- Samuel BU, Barry M. The pregnant traveler. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 325–54.
- Sanchez JM, Moya G. Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn* 1998; 18: 862–9.
- Sanchez-Sainz-Trapaga C, Gutierrez-Fonseca R, Ibanez-Ruiz C et al. Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 397–8.
- Sanders SW, Zane JJ, Flotz RL et al. Haemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann Int Med* 1982; 90: 465–6.
- Sarkar MS, Rowland K, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to terbinafine: a prospective comparative study. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 390.
- Savioli L, Crompton DW, Neira M. Use of anthelmintic drugs during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 5–6.
- Schaefer C, Amoura–Elefant E, Vial T et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a Case Registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 83–9.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment*, 2nd edn. Oxford, MD: Elsevier, 2007
- Schanker LS. Passage of drugs across body membranes. *Pharmacol Rev* 1962; 14:501–530.
- Schick B, Horn M, Librizzi R et al. Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 162.
- Schlagenhauf P. Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review. *J Travel Med* 1999; 6(2): 22–33.
- Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In: Neu HC, Weuta H, eds. *First International Ciprofloxacin Workshop*. Leverkusen, Germany: Excerpta Medica, 1985, pp 61–67.
- Schimmel MS, Eidelman AJ, Wilschanski MA, Shaw D, Ogilvie RJ, Koren G. Toxic effects of atenolol consumed during breast feeding. *J Pediatr* 1989;114:476–8.
- Scott LL. Prevention of perinatal herpes: prophylactic antiviral therapy? *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42(1): 134–48.

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. SIGN Publication No. 45, Edinburgh, July 2000.
- Sedlmayr Th, Peters F, Raasch W et al. Clarithromycin, a new macrolide antibiotic. Effectiveness in puerperal infections and pharmacokinetics in breast milk {in German}. *Geburtsh Frauenheilk* 1993; 53: 488–91.
- Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudo-jaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin and ethambutol. *N Engl J Med* 1994;330:438–439.
- Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E et al. Antiretroviral concentrations in breastfeeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005; 192: 720–27.
- Shaw GM, Todoroff, Velie EM et al. Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57: 1–7.
- Sheffield JS, Fish DN, Hollier LM. Acyclovir concentrations in human breast milk after valaciclovir administration. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 100–102.
- Shephard TH, Brent RL, Friedman JM et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology* 2002; 65: 153–61.
- Shin S, Guerra D, Rich M et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 996–1003.
- Shulman CE, Dorman EK. Reducing childhood mortality in poor countries; importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 30–35.
- Simopoulos AP, Grave GD. Factors associated with the choice and duration of infant-feeding practice. *Pediatrics* 1984; 74(suppl):603–614.
- Sisodia CS, Stowe CM. The mechanism of drug secretion into bovine milk. *Ann NY Acad Sci* 1964; 111:650–661.
- Smith IJ, Wilson JT. Infant effects of drugs excreted into breast milk. *Pediatr Rev Commun* 1989;3:93–113.
- Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65–79.
- Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589–590.
- Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191–196.
- Sobel JD. Use of antifungal drugs in pregnancy – a focus on safety. *Drug Saf* 2000; 23: 77–85.
- Soerensen HT, Skriver MV, Pedersen L et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 104–6.
- Sørensen HT, Nielsen GL, Olesen et al. Risk of malformation and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 234–8.
- Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breast milk. *Minnesota Medicine* 1986; 69: 669–70.
- Steele MA, DesPrez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988;94:845–850.

- Steen JS, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;ii:604–605.
- Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 215–17.
- Stone KM, Reiff ER, White AD et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the International Acyclovir Pregnancy Registry, 1984–1999. *Birth Def Res A* 2004; 70: 201–7.
- Storey PB. A comparison of isoniazid–cycloserine with isoniazid–PAS in the therapy of cavitary pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:868–879.
- Stoukides CA. The galactopharmacopedia: quinolone antibiotics and breastfeeding. *J Hum Lact* 1991; 7:143–144.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB. Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2001;158:144–5.
- Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 585–7.
- Tagbor H, Bruce J, Browne E et al. Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006; 368: 1349–56.
- Takasa Z, Shirafuji H, Uchida M et al. Laboratory and clinical studies on tobramycin in the fields of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy (Tokyo)* 1975; 23: 1399–1402.
- Tarnoky AL, Steingold L. The action of *p*-aminosalicylic acid on prothrombin time in man. *J Clin Pathol* 1951;4:478–486.
- Brockman-Worrell KG et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. *Cancer* 1998;83(7): 1461–8.
- The British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl IV): iv1–64.
- The Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53(7):536–48.
- Thomas F, Erhart A, D’Alessandro U. Can amodiaquine be used safely during pregnancy? *Lancet Infect Dis* 2004; 4(4): 235–9.
- Tomson T, Ohman S, Vitols S. Lamotrigine in pregnancy and breastfeeding. *Epilepsia* 1997;38:1039–41.
- Traeger A, Peiker G. Excretion of nalidixic acid via mother’s milk. *Arch Toxicol* 1980; 4(Suppl): 388–90.
- Trexler MF, Fraser TG, Jones MP. Fulminant pseudomembranous colitis caused by clindamycin phosphate vaginal cream. *Am J Gastroenterology* 1997; 92: 2112–13.
- Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Intl J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 247–53.
- Tugwell P, James SL. Peripheral neuropathy with ethambutol. *Postgrad Med J* 1972;48:667–670.

- Varpela E, Hietalalahti J, Aro M. Streptomycin and dihydrostreptomycin during pregnancy and their effect on the child's inner ear. *Scand J Respir Dis* 1969;50:101–109.
- Vial T. ENTIS Study on Conazole Antimycotics During Pregnancy. Personal communication, 2001.
- Vorherr H. *The Breast: Morphology, Physiology and Lactation*. New York: Academic Press, 1974, p 73.
- Wallon M, Liou C, Garner P et al. Congenital toxoplasmosis: systemic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318: 1511–14.
- Watts DH, Brown ZA, Money D et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 836–43.
- Weiner CP, Buhimschi C. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004.
- White WB, Andreoli JW, Cohn RD. Alpha-methyl dopa disposition in mothers with hypertension and in their breast fed infants. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:387–90.
- Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:243–6.
- WHO (A). Drug Information. Mefloquine: an update on safety issues. Reports on individual drugs 1996; 10: 58–60.
- WHO (A). International Travel and Health Publication 2005; Malaria (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364_chap7.pdf).
- WHO (B). Malaria Control Today. Current WHO Recommendations. Working document, March 2005 (http://www.who.int/malaria/docs/MCT_workingpaper.pdf).
- WHO (B). World Health Report 1996: Fighting Disease, Fostering Development. WHO 1996; 43.
- WHO. Assessment of the Safety of Artemisinin Compounds in Pregnancy. Report of two informal consultations convened by WHO in 2002. WHO/CDS/MAL/2003.1094 and WHO/RBM/TDR/Artemisinin/03.1.
- Wilkinson EJ. Acute pancreatitis in pregnancy: a review of 98 cases and a report of 8 new cases. *Obstet Gynaecol Survey* 1973; 28: 281-303
- Wilson JT, Brown RD, Cherek DR, et al. Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:1–66.
- Wilson JT, Brown RD, Hinson JL, et al. Pharmacokinetic pitfalls in the estimation of the breast milk/plasma ratio for drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25:667–689.
- Wilson JT, Hinson JL, Brown D, Smith IJ. A comprehensive assessment of drugs and toxins in breast milk. In: Hamosh M, Goldman AS (eds.), *Human Lactation 2: Maternal and Environmental Factors*. New York: Plenum Press; 1986.
- Wilson JT. Determinants and consequences of drug excretion in breast milk. *Drug Metab Rev* 1983; 14:619–652.

- Witt KL, Cunningham CK, Patterson KB et al. Elevated frequencies of micronucleated erythrocytes in infants exposed to zidovudine in utero and postpartum to prevent mother-to-child transmission of HIV. *Environ Mol Mutagen* 2007; 48: 322-9.
- Witte AMC, Klever HJH, Brabin BJ et al. Field evaluation of the use of ELISA to detect chloroquine and its metabolites in blood, urine and breast-milk. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 521-5.
- Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M et al. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Intl J Antimicrobial Agents* 2005; 26: 323-6.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 2nd edition. WHO/TB/97.220. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997. Available at http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97_220.pdf
- Yaris F, Kesim M, Kadioglu M et al. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. *Saudi Med J* 2004; 25: 958-9.
- Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast milk and developmental outcome of breastfed infants. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 175-8.
- Yudin MH. Bacterial vaginosis in pregnancy: diagnosis, screening, and management. *Clin Perinatol* 2005; 32: 617-27.
- Zaske DE, Cipolle RJ, Strate RG et al. Rapid gentamycin elimination in obstetric patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 559-64.
- Εθνικό Συνταγολόγιο. Αθήνα, ΕΟΦ, 2007.

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Υπάρχουν δυο τύποι φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για να παρεμποδίζουν την πήξη του αίματος :η ηπαρίνη και οι αντιγωνιστές της βιταμίνης Κ (κουμαρινικά). Οι μηχανισμοί δράσης τους βέβαια διαφέρουν, όπως και οι κλινικές εφαρμογές τους.

ΗΠΑΡΙΝΗ

Η ηπαρίνη δρα έμμεσα, συνδεδεμένη με την αντιθρομβίνη ΙΙΙ και μπορεί να προκαλέσει ένα γρήγορο αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Περιορίζει έτσι την επέκταση του θρόμβου παρεμποδίζοντας το σχηματισμό του ινώδους. Η ηπαρίνη αποτελεί το μείζων αντιθρομβωτικό φάρμακο για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Χρησιμοποιείται επίσης προφυλακτικά για να εμποδίσει τη μετεγχειρητική φλεβική θρόμβωση, στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου καθώς και σε ασθενείς με τεχνητές καρδιακές βαλβίδες ή εξωσωματικές συσκευές για την πρόληψη θρόμβωσης. Χορηγείται παρεντερικώς, είτε με υποδόρια ένεση είτε ενδοφλεβίως.

Όσον αφορά στη χρήση της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι γνωστό ότι το εν λόγω φάρμακο δεν διέρχεται μέσω του πλακούντα και παρόλο που παλαιότερες έρευνες είχαν δείξει ότι η μητέρα και το έμβρυο είναι δυνατόν να διατρέχουν ιδιαίτερα σημαντικό κίνδυνο από τη χρήση της ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης, μεταγενέστερες αναλύσεις και μελέτες κατέδειξαν ότι η ηπαρίνη δεν σχετίζεται με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών ή άλλων επιπλοκών. Σε αναδρομική μελέτη όπου συμμετείχαν 98 έγκυες γυναίκες οι οποίες ελάμβαναν ηπαρίνη για την πρόληψη ή θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, καμία διαφορά δεν αναδείχθηκε, σε σχέση με τις έγκυες που δεν ελάμβαναν θεραπεία, σε ότι αφορά στην προωρότητα, τις αυτόματες αποβολές, τη θνησιγένεια, τους νεογνικούς θανάτους ή τις συγγενείς ανωμαλίες. Από την άλλη, έρευνες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια χρήση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με οστεοπενία της εγκύου. Τόσο η χαμηλής δόσης ηπαρίνη όσο και η υψηλής έχουν συσχετιστεί με αυτή την επιπλοκή αλλά έχει φανεί ότι η οστική απομετάλλωση είναι δοσοεξαρτώμενη. Συνεπώς, πολύ πιο έντονες και σοβαρές θα είναι οι μεταβολές που επισυμβαίνουν μετά από μακροχρόνια χρήση ηπαρίνης (>25 εβδομάδες) ή/και σε ασθενείς που ελάμβαναν ηπαρίνη και σε προηγούμενη εγκυμοσύνη. Παρόμοια προβλήματα, βέβαια, δεν έχουν καταγραφεί στα νεογνήτα. Άρα λοιπόν ,η χορήγηση ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης πλεονεκτεί των αντιπηκτικών από του στόματος (κουμαρινικά παράγωγα), τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί για ποικίλες παρενέργειες και επιπλοκές στο έμβρυο, ενώ μειονεκτεί σε κάποια σημεία σε σύγκριση με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Το σίγουρο πάντως είναι ότι η χρήση ηπαρίνης θεωρείται ασφαλής τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Η ηπαρίνη, τέλος, δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, λόγω του υψηλού μοριακού της βάρους, και συνεπώς δεν συντρέχει κανένας κίνδυνος για το νεογνό κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

ΧΑΜΗΛΟΥ ΜΟΡΙΑΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η ενοξαπαρίνη αποτελεί την πρώτη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη(LMW heparin) που κυκλοφόρησε στις ΗΠΑ και την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την ηπαρίνη για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Έχει μακρότερη διάρκεια δράσης και χορηγείται μόνο υποδοριώς.

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη αποδεικνύεται αρκετά ασφαλής και αποτελεσματική όταν χορηγείται για τη σωστή διάρκεια, στη σωστή δοσολογία και παρακολουθείται συχνά η κατάσταση της εγκύου και του εμβρύου. Πλήθος μελετών από το 1992 έως το 2009 έχουν ερευνήσει τη χρήση της ενοξαπαρίνης και άλλων χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρινών σε μεγάλο αριθμό εγκύων καθώς και τις πιθανές επιπλοκές από τη χρήση αυτή. Οι γυναίκες αυτές λάμβαναν ενοξαπαρίνη είτε ως θεραπεία ή προφύλαξη για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή είτε λόγω ιστορικού θρομβοφιλίας, αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου ή συστηματικού ερυθματώδους λύκου (με θετικά τα αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης ή θετικό το αντιπηκτικό του λύκου). Συγκρινόμενες με τον υπόλοιπο πληθυσμό των εγκύων, δεν παρατηρήθηκε κανένα θρομβοεμβολικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της κύησης ή επισκληρίδιο αιμάτωμα (σε αυτές που έλαβαν τοπική αναλγησία και αναισθησία), καθόλου οστεοπορωτικά κατάγματα ή επεισόδια θρομβοπενίας οφειλόμενα στην ηπαρίνη (HIT) καθώς και μηδαιμινός κίνδυνος αιμορραγίας προ και μετά του τοκετού. Παρατηρήθηκε βέβαια αυξημένη επίπτωση γέννησης πρόωρων νεογνών ή νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR) καθώς και αυξημένος αριθμός καισαρικών τομών σε αυτές τις υψηλού κινδύνου κυήσεις.

Επίσης, έχει φανεί ότι η χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε συνδυασμό με ασπιρίνη σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο επιπλοκών σε εγκύους που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Όσον αφορά, τέλος, στις έγκυες γυναίκες με τεχνητή καρδιακή βαλβίδα, οι πληροφορίες μας, όντας λιγοστές, έχουν δείξει χαμηλή αποτελεσματικότητα τόσο της κλασσικής όσο και της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης σε αυτές τις ασθενείς, πιθανόν λόγω ανεπαρκούς δοσολογίας. Συμπερασματικά, η χρήση της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν ενέχει κανένα κίνδυνο για το έμβryo ή/και το νεογνό, είναι το ίδιο αποτελεσματική με την μη-κλασματοποιημένη ηπαρίνη και περισσότερο ασφαλής, γι' αυτό και προτιμάται της τελευταίας. Τα υπόλοιπα πλεονεκτήματα της είναι ο εύκολος τρόπος χορήγησης της, ότι δεν απαιτείται συχνός εργαστηριακός έλεγχος και ότι φαίνεται να μειώνει τις επιπλοκές από τη χρήση της στη μητέρα, όπως είναι η αιμορραγία, η οστεοπόρωση και η θρομβοπενία.

Παρά το χαμηλό μοριακό της βάρος, η απέκκρισή της στο μητρικό γάλα θεωρείται αμελητέα και το ίδιο θεωρείται και ο κίνδυνος για το νεογνό που θηλάζει.

ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΟΥΜΑΡΙΝΗΣ

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, τα οποία περιλαμβάνουν τη βαρφαρίνη και τη δικουμαρόλη οφείλουν τη δράση τους στην ικανότητα τους να ανταγωνίζονται τη βιταμίνη Κ. Η βιταμίνη Κ δρα ως συμπαραάγοντας για την πλήρη σύνθεση πολλών από τους παράγοντες πήξης (συμπεριλαμβανομένων των II, VII, IX, X) στο ήπαρ. Έτσι, η από του στόματος χορήγηση των κουμαρινικών καθιστά ανενεργούς τους παράγοντες αυτούς και το αντιπηκτικό αποτέλεσμα εμφανίζεται συνήθως 8 με 12 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Οι κύριες ενδείξεις τους είναι και πάλι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η πνευμονική εμβολή, για προφύλαξη σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες ή με κολπική μαρμαρυγή.

Σε σχέση με την περίοδο της κύησης, έχει αποδειχθεί ότι η χρήση των κουμαρινικών κατά τη διάρκεια αυτής φέρει σημαντικό κίνδυνο για το έμβryo. Τα κυρίαρχα προβλήματα που αναμένεται να αντιμετωπίσει το έμβryo ή το νεογνέντο είναι : η εμβρυοπάθεια εκ βαρφαρίνης, ελλείμματα στην ανάπτυξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, αυτόματη αποβολή, θνησιγένεια, προωρότητα καθώς και αιμορραγία.

Ειδικότερα, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση κουμαρινικών κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει πολύ συχνά (επίπτωση >25% ή και περισσότερο σε κάποιες σειρές) σε ένα σύνολο ανωμαλιών γνωστών ως εμβρυοπάθεια εκ βαρφαρίνης (fetal warfarin syndrome). Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού είναι η υποπλασία της ρινός λόγω αποτυχίας πλήρους ανάπτυξης του ρινικού διαφράγματος καθώς και ατελούς ανάπτυξης και οστεοποίησης της επίφυσης. Η βάση της μύτης εμφανίζεται πεπιεσμένη προς τα έσω και επιπεδωμένη. Αυτό πολύ συχνά οδηγεί σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού, και άρα σε αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού. Άλλα προβλήματα που μπορεί να παρουσιαστούν είναι : οφθαλμολογικά ελλείμματα (μικροφθαλμία, τύφλωση, ατροφία οπτικού νεύρου), βάρος γέννησης <10^η εκατοστιαία θέση ως προς την ηλικία γέννησης, καθυστέρηση ανάπτυξης, υποπλασία των άκρων (βραχυδακτυλία, υποπλασία ονύχων κ.α.), συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς (όπως ανοιχτός βοτάλειος πόρος, μεσοκολπική επικοινωνία κ.α.), ακόμα και θάνατος. Το καθοριστικότερο διάστημα έκθεσης στα κουμαρινικά όπου υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης του συνδρόμου θεωρείται ότι είναι από την 6^η έως την 9^η εβδομάδα κύησης. Από την άλλη, χρήση κουμαρινικών κατά το 2^ο ή 3^ο τρίμηνο της κύησης φέρει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ελλειμμάτων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος στο έμβryo. Τα ελλείμματα αυτά θεωρείται ότι οφείλονται σε προηγούμενα εγκεφαλική αιμορραγία του εμβρύου και στην ουλοποίηση των ιστών που ακολούθησε, τα οποία αναπόφευκτα οδηγούν σε ανώμαλη ανάπτυξη του εγκεφάλου. Οι κυριότερες ανωμαλίες που παρατηρούνται είναι η νοητική υστέρηση, η τύφλωση, η σπαστικότητα, η κώφωση, οι σπασμοί, η σκολίωση, και τέλος, ακόμα και θάνατος. Άλλες ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν σε νεογνά γυναικών που λάμβαναν κουμαρινικά κατά τη διάρκεια της κύησης είναι ο μονήρης νεφρός, η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, όπως προαναφέρθηκε, η χειλοεσχιστία ή/και η υπερωιοσχιστία.

Συμπερασματικά, τα κουμαρινικά ανάλογα είναι φάρμακα που αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις περιπτώσεις βέβαια όπου η κατάσταση της εγκύου επιβάλλει τη χορήγηση μιας τέτοιας αντιπηκτικής αγωγής, όπως είναι η παρουσία τεχνητών προσθετικών καρδιακών βαλβίδων, προτείνεται τα παράγωγα αυτά να διακόπτονται πριν από την 6^η έως και την 12^η εβδομάδα κύησης και να επαναχορηγούνται μετά. Στο διάστημα αυτό μπορούν να αντικατασταθούν από άλλα αντιπηκτικά, όπως είναι η ηπαρίνη. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να μειώσουμε τον κίνδυνο να αναπτύξει το έμβryo εμβρυοπάθεια εκ βαρφαρίνης ή να οδηγηθεί σε αυτόματη αποβολή ή νεογνικό θάνατο.

Όσον αφορά στη γαλουχία, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής, και η βαρφαρίνη και η δικουμαρόλη μπορούν να χορηγούνται με ασφάλεια σε γυναίκες που θηλάζουν και ταυτόχρονα χρειάζονται θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Η κατηγορία αυτή των φαρμάκων μειώνει το σχηματισμό ή τη δράση των χημικών σημάτων που προάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, με διαφορετικό μηχανισμό το καθένα. Οι κυριότερες ενδείξεις χορήγησης τους είναι η πρόληψη ή/και θεραπεία αποφρακτικών καρδιαγγειακών νόσων, η διατήρηση αγγειακών μοσχευμάτων και της διαβατότητας των αρτηριών καθώς και επικουρικά της θρομβολυτικής αγωγής σε έμφραγμα του μυοκαρδίου.

ΑΣΠΙΡΙΝΗ

Η ασπιρίνη αναστέλλει την σύνθεση της θρομβοξάνης A2(TXA2) από το αραχιδονικό οξύ στα αιμοπετάλια. Αυτό επιτυγχάνεται με μη αναστρέψιμη ακετυλίωση και αναστολή της κυκλοξυγενάσης, ενός βασικού ενζύμου για τη σύνθεση των προσταγλανδινών και της TXA2. Αποτέλεσμα της αναστολής της TXA2 είναι η μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, δημιουργώντας έτσι αντιπηκτική δράση διάρκειας 7 έως 10 ημερών, όσο δηλαδή και η ζωή των αιμοπεταλίων.

Η ασπιρίνη αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο μη-στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που καταναλώνεται από γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπολογίζεται ότι το 60% των εγκύων έχει κάνει χρήση ασπιρίνης κάποια στιγμή στη διάρκεια της κύησης. Πλήθος μελετών έχουν διεξαχθεί με σκοπό να αναδείξουν τις βλαπτικές ή όχι, ακόμα και τις θετικές ίσως επιδράσεις της χορήγησης ασπιρίνης στην κύηση, ενώ πολλές παράμετροι βρίσκονται ακόμα υπό έρευνα.

Όσον αφορά στις ευεργετικές ιδιότητες της ασπιρίνης, θα αναφερθούμε πρώτα απ'όλα στις έγκυες που πάσχουν από συστηματικό ερυθματώδη λύκο που περιπλέκεται με θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (αντίσωμα έναντι καρδιολιπίνης ή/και αντιπηκτικό του λύκου). Στις γυναίκες αυτές έχει φανεί ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (περίπου 80 mg/ημέρα) σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη μειώνει σημαντικά την επίπτωση αποβολών. Η δόση αυτή δεν έχει συσχετιστεί με επιπλοκές στο έμβρυο ή το νεογνό. Σε έγκυες, επίσης, που πάσχουν από αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και έχουν ταυτόχρονα ιστορικό προηγούμενων υποτροπιάζουσων αποβολών, αποδείχθηκε ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης με χαμηλή δόση ηπαρίνης ή ενοξαπαρίνης κατέστη ιδιαίτερα ευεργετικός ως προς το αποτέλεσμα της κύησης. Φάνηκε επίσης ότι ο συνδυασμός αυτός οδήγησε στη γέννηση περισσότερων ζώντων νεογνών απ'ότι αν χορηγούνταν η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία. Επιπροσθέτως, έρευνες ανέδειξαν περιορισμένα, αλλά θετικά αποτελέσματα ως προς το ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης ασκεί προστατευτική δράση στην μητέρα όσον αφορά στην εμφάνιση υπέρτασης κύησης, προεκλαμψίας και εκλαμψίας. Περαιτέρω μελέτες βέβαια είναι αναγκαίο να διεξαχθούν για να αποσαφηνιστεί το αν θα πρέπει να συνιστάται η προληπτική χορήγηση ασπιρίνης σε κύσεις με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης των ανωτέρω καταστάσεων.

Από την άλλη μεριά, η ασπιρίνη μπορεί να επηρεάσει τους αιμοστατικούς μηχανισμούς τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Στη μητέρα είναι δυνατόν να προκαλέσει αναιμία, αιμορραγία προ ή μετά του τοκετού και αυξημένο αριθμό επιπεπλεγμένων τοκετών(καισαρική τομή, ισχιακή προβολή κ.α.). Στο νεογνό, ποικίλες είναι οι διαταραχές της αιμόστασης που μπορεί να λάβουν χώρα, όπως είναι οι πετέχειες, η αιματουρία, το κεφαλαιμάτωμα, η αιμορραγία του επιπεφυκότα, καθώς και ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ιδιαίτερα αν η μητέρα λάβει ασπιρίνη σε σύντομο χρονικό διάστημα από τη γέννηση του παιδιού. Άλλες επιπλοκές όσον αφορά στο έμβρυο που έχει εκτεθεί σε χρήση ασπιρίνης κατά τη διάρκεια της κύησης είναι η αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, η ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR) καθώς και η συγγενής δηλητηρίαση από σαλικυλικά. Είναι επίσης γνωστό ότι η ασπιρίνη, όντας αναστολέας της σύνθεσης της κυκλοξυγενάσης, και άρα και των προσταγλανδινών, προκαλεί παράταση της κύησης και του τοκετού. Για το λόγο αυτό, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της τις τελευταίες 6 με 9 εβδομάδες κύησης για να προληφθούν οι παραπάνω καταστάσεις. Τέλος, ενώ η ασπιρίνη δεν έχει ενοχοποιηθεί για συγγενείς ανωμαλίες, έχει συσχετισθεί πιθανότατα με αυξημένο

κίνδυνο πρόωρης σύγκλεισης του βοτάλειου πόρου, με επακόλουθο καρδιοπάθεια λόγω πνευμονικής υπερτάσεως στο νεογνό. Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως όταν οι εγκυμονούσες είχαν καταναλώσει υψηλές δόσεις ασπιρίνης κατά το τελευταίο τρίμηνο της κύησης.

Η ασπιρίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές συγκεντρώσεις. Αναφορές για πιθανές επιπλοκές στο νεογνό που θηλάζει δεν έχουν καταγραφεί, αλλά ο κίνδυνος είναι πιθανός. Για το λόγο αυτό συνίσταται πολύ προσεκτική και φειδωλή χρήση της ασπιρίνης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

ΚΛΟΠΙΔΟΓΡΕΛΗ

Η κλοπιδογρέλη, όπως και η τικλοπιδίνη, αναστέλλει την οδό του ADP που σχετίζεται με τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους αλλά και με το ινωδογόνο.

Έρευνες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα (αρουραίοι και κουνέλια) με δόσεις πολύ μεγαλύτερες από αυτές που χορηγούνται στον άνθρωπο έδειξαν ότι η κλοπιδογρέλη δεν είναι τερατογόνος. Η εμπειρία μας, βέβαια, όσον αφορά στον ανθρώπινο οργανισμό περιορίζεται σε μια μόνο μελέτη-αναφορά. Μια έγκυος με ιδιοπαθή θρομβοκυτταραιμία και ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, που ελάμβανε χαμηλό μοριακό βάρος ηπαρίνη και κλοπιδογρέλη, γέννησε με φυσιολογικό τοκετό ένα νεογνό ζων και αρτιμελές, και η ίδια δεν αντιμετώπισε κανένα καρδιολογικό πρόβλημα κατά τη διάρκεια της κύησης ή του τοκετού.

Δεν είναι ακόμα επιβεβαιωμένο εάν η κλοπιδογρέλη και οι μεταβολίτες της διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό ή αν απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Το χαμηλό μοριακό βάρος του φαρμάκου είναι σαφώς υπέρ του ότι κάποια ποσότητα του ανευρίσκεται και στο έμβρυο και στο γάλα. Τα δεδομένα που έχουμε, βέβαια, μέχρι στιγμής δεν συνάδουν με την ύπαρξη κάποιου ιδιαίτερου κινδύνου ούτε για το έμβρυο ούτε για το νεογνό που θηλάζει. Έτσι, η κλοπιδογρέλη μπορεί ασφαλώς να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

ΔΙΠΥΡΙΔΑΜΟΛΗ

Η διπυριδαμόλη δρα αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του cAMP, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση της θρομβοξανθίνης A₂ ενώ παράλληλα ενισχύει τη δράση της προστακυκλίνης (PGI₂). Με τους μηχανισμούς αυτούς μειώνει τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων.

Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα (ποντίκια, αρουραίοι, κουνέλια) με δόσεις φαρμάκου πολύ μεγαλύτερες από τη μέγιστη προτεινόμενη για τον άνθρωπο, δεν φάνηκε να υπάρχει κανένας κίνδυνος για το έμβρυο. Η διπυριδαμόλη έχει χρησιμοποιηθεί και σε έγκυες γυναίκες. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη για την πρόληψη της προεκλαμψίας, έγινε σύγκριση μεταξύ της ομάδας υψηλού κινδύνου γυναικών που ελάμβαναν θεραπεία με διπυριδαμόλη και ασπιρίνη και της ομάδας που δεν ελάμβανε (control group). Τα αποτελέσματα ήταν σαφώς βελτιωμένα στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε διπυριδαμόλη όσον αφορά στην εμφάνιση προεκλαμψίας, τα ποσοστά εμβρυικού ή νεογνικού θανάτου και τη γέννηση νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (IUGR). Σε κανένα από τα δυο group δεν παρατηρήθηκαν δυσμορφίες ή ανωμαλίες στα γεννηθέντα νεογνά. Συμπερασματικά, η διπυριδαμόλη ενδείκνυται να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, αφού από τη βιβλιογραφία δεν φαίνεται να ασκεί καμία βλαπτική επίδραση στο έμβρυο και νεογνό.

Τέλος, το συγκεκριμένο φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, αλλά οι επιδράσεις από τη χρήση του κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν έχουν μελετηθεί.

ΤΙΚΛΟΠΙΔΙΝΗ

Η τικλοπιδίνη δρα αναστέλλοντας την οδό του ADP, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων.

Σε ότι αφορά στη χορήγησή της κατά τη διάρκεια της κύησης, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα δεν ανέδειξαν καμία τερατογόνο ή μεταλλαξιογόνο επίδραση του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, δεν φάνηκε να αυξάνει την θνησιμότητα ή την επίπτωση καρκινογένεσης στα ζώα αυτά.

Μέχρι στιγμής, δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένο εάν η τικλοπιδίνη διαπερνά τον πλακούντα ή αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το μοριακό της βάρος, βέβαια, είναι αρκετά χαμηλό ώστε να μπορεί να μεταφερθεί θεωρητικά και δια του πλακούντα και στο γάλα.

Ελάχιστες είναι οι έρευνες που περιγράφουν τη χρήση της τικλοπιδίνης σε έγκυες γυναίκες. Σε όλες τις κυήσεις, εκτός από μια, που έληξε λόγω αυτόματης αποβολής, το αποτέλεσμα ήταν το επιθυμητό, με τη γέννηση υγιών νεογνών χωρίς συγγενείς ανωμαλίες ή άλλα προβλήματα. Είναι όμως γνωστό ότι η τικλοπιδίνη προκαλεί πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, και κυρίως αιματολογικές δυσκρασίες, όπως είναι η ουδετεροπενία, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα και η απλαστική αναιμία. Για τους λόγους αυτούς, και υπό τη θεώρηση ότι το φάρμακο φτάνει ως το έμβρυο και το μητρικό γάλα, συνίσταται να μην χορηγείται τικλοπιδίνη κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας ώστε να αποφευχθούν οι ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανταυτού, μπορούμε να χορηγούμε άλλα σκευάσματα με ανάλογη δράση που έχουν αποδειχθεί πιο ασφαλή, όπως είναι η κλοπιδογρέλη ή η διπυριδαμόλη.

ΘΡΟΜΒΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι θρομβολυτικές ουσίες δρουν είτε άμεσα είτε έμμεσα μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, μια πρωτεάση που με τη σειρά της υδρολύει το ινώδες, διαλύοντας έτσι το θρόμβο. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν κυρίως για τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και της σοβαρής πνευμονικής εμβολής. Πλέον, οι κύριες ενδείξεις χορήγησης τους είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και η περιφερική αρτηριακή θρόμβωση και εμβολή.

ΑΛΤΕΠΛΑΣΗ

Η αλτεπλάση, γνωστή και ως ανασυνδυσασμένος ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (rt-PA), δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε γυναίκες που χρειάζονταν θρομβολυτική θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης. Έτσι, τα δεδομένα που έχουμε στα χέρια μας είναι περιορισμένα.

Οι μελέτες στα πειραματόζωα δεν έδειξαν ουδεμία τοξικότητα και κανένα ιδιαίτερο κίνδυνο από τη χορήγηση αλτεπλάσης κατά την κύηση, ούτε όσον αφορά στο έμβρυο ούτε στη μητέρα.

Δεν ξεπερνούν τις 15 οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία σε γυναίκες που ενώ ήταν έγκυες χρειάστηκε να λάβουν αλτεπλάση. Οι λόγοι για τους οποίους τους χορηγήθηκε θρομβολυτική αγωγή ποικίλουν. Μερικοί από αυτούς ήταν η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας λόγω καθετήρα παρεντερικής διατροφής, η θρομβωμένη προσθετική καρδιακή βαλβίδα και η θρόμβωση της νεφρικής αρτηρίας κ.α. Το αποτέλεσμα όλων των κυήσεων ήταν η γέννηση υγιών νεογνών, χωρίς καμία υποκείμενη ανωμαλία ή νόσημα. Επιπροσθέτως, οι επιπλοκές που είχαν εμφανίσει οι μητέρες αντιμετωπίστηκαν ασφαλώς και επαρκώς με τη συγκεκριμένη θρομβολυτική αγωγή. Επίσης, λόγω του υψηλού μοριακού της βάρους, η αλτεπλάση πιθανολογείται

ότι δεν διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό, χωρίς να είναι επιβεβαιωμένο, και αυτό την καθιστά ιδιαίτερα ασφαλή στη χρήση. Η μόνη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ενδέχεται να προκύψει είναι η αιμορραγία. Παρόλα αυτά, ένας συχνός και προσεκτικός έλεγχος τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου μπορεί να προλάβει μια τέτοια κατάσταση.

Έτσι, η αλτεπλάση θεωρείται ότι μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, όταν και εάν χρειαστεί. Τα ίδια δεδομένα ισχύουν και για ανάλογα φάρμακα, όπως η ρετεπλάση και η τενεκτεπλάση.

ΣΤΡΕΠΤΟΚΙΝΑΣΗ

Η στρεπτοκινάση, όπως και η ουροκινάση, αποτέλεσαν τις πρώτες θρομβολυτικές ουσίες που εγκρίθηκαν. Έχουν όμως το μειονέκτημα ότι προκαλούν μια γενικότερη κατάσταση ινωδόλυσης στον οργανισμό (απ'ότι το rt-PA), με έντονες επακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως αιμορραγία).

Η στρεπτοκινάση έχει αποδειχθεί ότι δεν εισέρχεται στον πλακούντα, αλλά τα αντισώματα έναντι αυτής διέρχονται τον φραγμό και φτάνουν στο έμβρυο. Έχουν καταγραφεί πολλές μελέτες σχετικά με τη χορήγηση στρεπτοκινάσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι έγκυες αυτές είχαν ανάγκη θρομβολυτικής αγωγής είτε λόγω μαζικής πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει θρόμβωσης των φλεβών των κάτω ή άνω άκρων είτε λόγω θρομβωμένων προσθετικών βαλβίδων της καρδιάς. Το αποτέλεσμα στην πλειοψηφία αυτών των κυήσεων ήταν η γέννηση υγιών νεογνών, χωρίς να προκύψει ουδεμία επιπλοκή ούτε στη μητέρα ούτε στο νεογνό. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ορισμένες επιπλοκές. Αυτές περιελάμβαναν σοβαρή αιμορραγία της εγκύου μετά τον τοκετό, πρόωρη ρήξη μεμβρανών, αποκόλληση του πλακούντα με επακόλουθο εμβρυικό θάνατο, αυτόματη αποβολή και γέννηση πρόωρων νεογνών ή νεογνών με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Από την άλλη, δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση ή αιμορραγία στο έμβρυο ως αποτέλεσμα της στρεπτοκινάσης. Έτσι θεωρητικά, το έμβρυο δεν διατρέχει κάποιο άμεσο ή έμμεσο κίνδυνο από τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου κατά την κύηση. Επειδή όμως οι επιπλοκές που δύναται να επισυμβούν στην έγκυο είναι καταγεγραμμένες και δεν μπορούμε να τις παραβλέψουμε, συνίσταται η χορήγηση στρεπτοκινάσης μόνο όταν η κατάσταση της εγκύου είναι επείγουσα και απειλητική για τη ζωή της και πάντα υπό στενή παρακολούθηση της ασθενούς.

ΟΥΡΟΚΙΝΑΣΗ

Για την ουροκινάση ισχύει σχεδόν ότι ισχύει και για τη στρεπτοκινάση. Το φάρμακο αυτό, βέβαια, δεν είναι γνωστό αν διαπερνά τον πλακούντα, αλλά γνωρίζουμε ότι ο πλακουντιακός ιστός περιέχει πρωτεϊνικούς αναστολείς που απενεργοποιούν την ουροκινάση.

Τα πειράματα που έχουν διεξαχθεί σε ζώα έχουν δείξει ότι η ουροκινάση δεν προκαλεί καμία εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση. Αρκετές αναφορές, επίσης, υπάρχουν όσον αφορά στη χορήγηση ουροκινάσης σε γυναίκες που χρειάστηκε να λάβουν θρομβολυτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε όλες τις κυήσεις, το αποτέλεσμα ήταν η γέννηση υγιών νεογνών, χωρίς καμία επιπλοκή. Έτσι, η χρήση της ουροκινάσης δεν φαίνεται να παρουσιάζει κανένα κίνδυνο για το έμβρυο. Η μόνη επιπλοκή που καταγράφηκε σε μια περίπτωση ήταν μικρή αιμορραγία της μήτρας κατά το 3^ο τρίμηνο της κύησης λόγω μερικής αποκόλλησης του πλακούντα. Συμπερασματικά, η ουροκινάση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θρομβολυτική αγωγή

κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά πάντα με σύνεση και συνεχή έλεγχο της εγκύου ώστε να αποφευχθεί τυχόν αιμορραγία.

ΑΝΤΙΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα στοχεύουν στην αντιμετώπιση του προβλήματος των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και λιπιδίων του ορού. Μερικές από τις ουσίες αυτές μειώνουν την παραγωγή των λιποπρωτεϊνών που μεταφέρουν τη χοληστερόλη και την τριακυλογλυκερόλη, άλλες αυξάνουν την αποδόμηση των λιποπρωτεϊνών ενώ άλλες αυξάνουν άμεσα την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τον οργανισμό. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, αλλά πάντα συνοδεύονται από τη σύσταση ότι η διαιτητική πρόσληψη λιπιδίων πρέπει να είναι σημαντικά χαμηλή.

ΡΗΤΙΝΕΣ

Οι ρητίνες, όπως η κολεστιπόλη και η χολεστυραμίνη, δεσμεύουν αρνητικά φορτισμένα χολικά οξέα και άλατα στο λεπτό έντερο. Το σύμπλοκο ρητίνης-χολικού οξέος απεκκρίνεται στα κόπρανα, εμποδίζοντας την επιστροφή των χολικών οξέων στο ήπαρ. Συνεπώς, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της χοληστερόλης και η LDL στο πλάσμα μειώνονται.

Οι ρητίνες αποτελούν ασφαλή φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς πολύ μικρό ποσοστό της χορηγούμενης δόσης (<0,17%) απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Έτσι, δεν αναμένεται να ενέχουν κανένα κίνδυνο για το έμβρυο, τόσο κατά την κύηση όσο και κατά τη γαλουχία. Το μόνο μειονέκτημα τους είναι ότι η παρατεταμένη χρήση τους μπορεί να μειώσει την εντερική απορρόφηση των λιποδιαλυτών πρωτεϊνών A,D,K και E, κάτι που θα έχει αντίκτυπο και στο έμβρυο.

ΦΙΒΡΑΤΕΣ

Οι φιβράτες, στις οποίες περιλαμβάνονται η κλοφιβράτη, η φαινοφιβράτη και η γεμφιβροζίλη, δρουν διεγείροντας τη δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Αυτή με τη σειρά της προκαλεί υδρόλυση της τριακυλογλυκερόλης που βρίσκεται στα χυλομικρά και την VLDL, επιταχύνοντας έτσι την απομάκρυνση των σωματιδίων αυτών από το πλάσμα.

Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμα έρευνες όσον αφορά στη χρήση των φαρμάκων αυτών κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο. Οι μόνες διαθέσιμες πληροφορίες προέρχονται από πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα. Η χορήγηση, λοιπόν, φιβράτης σε αρουραίους και κουνέλια κατά την κύηση απέδειξε ότι το συγκεκριμένο φάρμακο είναι εμβρυοτοξικό και προκαλεί τερατογενέσεις. Πιο συγκεκριμένα, σε μεγάλο ποσοστό των κνήσεων παρατηρήθηκαν αδυναμία επιτυχούς εμφύτευσης της βλάστης, και κατά συνέπεια αποβολή του εμβρύου, μειωμένος αριθμός γεννηθέντων ζώων και ζώακια με μειωμένο μέγεθος και χαμηλό βάρος γέννησης. Επιπροσθέτως, μεγάλο ήταν και το ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών και δυσμορφιών. Σε αυτές περιλαμβάνονται το ανώμαλο σχήμα κεφαλής, οι κυφωτικοί ώμοι, η αποστρογγυλοποίηση του σώματος, οι επιμηκυμένες και υπεράριθμες πλευρές, οι παραμορφωμένοι σπόνδυλοι και η κύφωση, το επιπλέον τμήμα στην υπερώα και το ανώμαλο σχήμα του στέρνου. Τέλος, οι φιβράτες φάνηκε ότι προκαλούν και καρκινογένεση στα πειραματόζωα.

Δεν είναι ακόμα αποδεδειγμένο εάν οι φιβράτες διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό και αν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το χαμηλό μοριακό βάρος του

φαρμάκου και ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής του συνηγορούν υπέρ της δόσου του. Από την άλλη, λόγω του υψηλού ποσοστού σύνδεσης του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, πιθανόν να περιορίζεται η ποσότητα η διαθέσιμη για μεταφορά. Όπως και να έχει πάντως, λόγω των ανησυχητικών δεδομένων που έχουμε στα χέρια μας από τις μελέτες στα πειραματόζωα, συνίσταται οι φιβράτες να μην χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

ΕΞΕΤΙΜΙΜΠΗ

Η εξετιμίμπη αναστέλλει την εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης και των συναφών φυτικών στερολών. Χρησιμοποιείται ως επικουρικό φάρμακο της διαιτητικής αγωγής των υπερλιπιδαιμιών, είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με μια στατίνη.

Και εδώ, δεν υπάρχουν έρευνες που να μελετούν τον ρόλο της εξετιμίμπης στην κύηση στον άνθρωπο. Τα δεδομένα που έχουμε από πειράματα σε ζώα είναι ενθαρρυντικά, καθώς το φάρμακο αυτό αποδείχθηκε ότι δεν έχει καμία μεταλλαξιογόνο ή εμβρυοτοξική δράση αν χορηγηθεί σε αρουραίους και κουνέλια κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επίσης, δεν είναι γνωστό εάν η εξετιμίμπη εισέρχεται στον πλακούντα ή στο μητρικό γάλα, αλλά το μοριακό του βάρος και η μεγάλη διάρκεια ημίσειας ζωής του φαρμάκου αυξάνουν τις πιθανότητες. Εφόσον όμως, από τις μελέτες στα ζώα δεν έχει φανεί να υπάρχει κανένας ιδιαίτερος κίνδυνος για το έμβρυο, η εξετιμίμπη θεωρείται ασφαλής για να χορηγηθεί σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Κύριοι εκπρόσωποι της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων είναι η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη κ.α. Οι στατίνες δρουν αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή, το περιοριστικό της ταχύτητας ένζυμο στη σύνθεση χοληστερόλης, εξαντλώντας έτσι το ενδοκυττάριο απόθεμα της.

Τόσο η σιμβαστατίνη όσο και η λοβαστατίνη, που έχουν μελετηθεί εκτενέστερα, δεν φάνηκε να έχουν τερατογόνο δράση στα πειραματόζωα.

Μεγάλες και πολυετείς μελέτες όμως έχουν διεξαχθεί και όσον αφορά στη χορήγηση στατινών σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης. Η χορήγηση τόσο της λοβαστατίνης όσο και της σιμβαστατίνης συσχετίστηκαν με αυξημένη επίπτωση αυτόματων αποβολών, εμβρυικών ή και νεογνικών θανάτων. Μεγάλος ήταν επίσης ο αριθμός των συγγενών ανωμαλιών που εμφάνισαν τα νεογνά εγκύων που είχαν λάβει κάποια στατίνη στην κύηση. Οι κυριότερες δυσμορφίες λόγω χρήσης σιμβαστατίνης ήταν η πολυδακτυλία στην έσω επιφάνεια του βραχίονα, η χειλεοσχιστία, ο υποσπαδίας, η τρισωμία 18 με πολλαπλές ανωμαλίες στο νεκρό έμβρυο, η ατρησία του δωδεκαδακτύλου και η μετάθεση ανάμεσα στα χρωμοσώματα 1 και 2. Αυτές που σχετίστηκαν κατά κύριο λόγο με τη λοβαστατίνη ήταν η μεσοκοιλιακή ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία, η υποπλασία της αορτής, η δισχιδής ράχη, υπολειμματική ανάπτυξη του αντίχειρα και του κρανίου, ελλείμματα ανοιχτού νευρικού σωλήνα, διπλασιασμός του Νωτιαίου Μυελού, υπερωιοσχιστία, παραμορφωμένο ους και μικροωτία, και τέλος, ένα σύνολο ανωμαλιών γνωστό υπό τον όρο VATER. Αυτό περιλαμβάνει ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, ατρησία του πρωκτού, τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, με ατρησία οισοφάγου και δυσπλασία του νεφρού και της κερκίδας. Σε άλλες σειρές γυναικών που είχαν επίσης λάβει λοβαστατίνη, η τελευταία συσχετίστηκε με εμφάνιση ολικής προσεγκεφαλίας, στένωση του

υδραγωγού του Sylvius με επακόλουθο υδροκέφαλο και ελλείμματα μελών (π.χ. άνισο μήκος μεταξύ κνήμης και περόνης ή μεταξύ αριστερού και δεξιού μηριαίου οστού, απλασία μεταταρσίων οστών, φαλάγγων, κερκίδας ή αντίχειρα κ.α.).

Το αν τα αποτελέσματα των ανωτέρω ερευνών σχετίζονται σίγουρα με τη χρήση στατινών κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι πλήρως εξακριβωμένο. Μια αιτιολογική όμως σχέση μεταξύ τους είναι πάρα πολύ πιθανόν να υπάρχει. Για τους λόγους αυτούς, οι στατίνες πρέπει να αποφεύγονται αυστηρώς κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [Vucić N](#), [Frleta M](#), [Petrović D](#), [Ostojić V](#) Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications *Acta Med Croatica* 2009 Oct;63(4):297-305
- Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med*. 1989 Oct;149(10):2233-6.
- Griffiths HT, Liu DT. Severe heparin osteoporosis in pregnancy. *Postgrad Med J*. 1984 Jun;60(704):424-5.
- [Andersen AS](#), [Berthelsen JG](#), [Bergholt T](#). Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(1):15-21.
- [Mitić G](#), [Povazan L](#), [Lucić AM](#). Treatment of pregnancy related venous thromboembolism *Med Pregl*. 2009 Jul-Aug;62(7-8):346-51.
- Ellison J, Walker ID, Greer IA [Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy](#). *BJOG*. 2000 Sep;107(9):1116-21.
- [Schaefer C](#), [Hannemann D](#), [Meister R](#), [Eléfant E](#), [Paulus W](#), [Vial T](#), [Reuvers M](#), [Robert-Gnansia E](#), [Arnon J](#), [De Santis M](#), [Clementi M](#), [Rodriguez-Pinilla E](#), [Dolivo A](#), [Merlob P](#) Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006 Jun;95(6):949-57.
- [Salazar E](#), [Izaguirre R](#). Heart disease, anticoagulants and pregnancy *Rev Esp Cardiol*. 2001;54 Suppl 1:8-16.
- [Clark SL](#), [Porter TF](#), [West FG](#). Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):938-40
- [Sathienkijkanchai A](#), [Wasant P](#) Fetal warfarin syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov;88 Suppl 8:S246-50.
- [Masamoto H](#), [Uehara H](#), [Mekaru K](#), [Uezato T](#), [Sakumoto K](#), [Aoki Y](#). Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage in woman with mitral valve replacements: a case report. *Am J Perinatol*. 2009 Sep;26(8):597-600. Epub 2009 Apr 29
- [Hou JW](#). Fetal warfarin syndrome. *Chang Gung Med J*. 2004 Sep;27(9):691-5

- [Mak A](#), [Cheung MW](#), [Cheak AA](#), [Ho RC](#). Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2009 Dec 4. [Epub ahead of print]
- [Mo D](#), [Saravolos S](#), [Metwally M](#), [Makris M](#), [Li TC](#). Treatment of recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome with low-dose enoxaparin and aspirin. [prod Biomed Online](#). 2009 Aug;19(2):216-20
- [Risser A](#), [Donovan D](#), [Heintzman J](#), [Page T](#). NSAID prescribing precautions. [m Fam Physician](#). 2009 Dec 15;80(12):1371-8.
- [Lambers MJ](#), [Groeneveld E](#), [Hoozemans DA](#), [Schats R](#), [Homburg R](#), [Lambalk CB](#), [Hompes PG](#). Lower incidence of hypertensive complications during pregnancy in patients treated with low-dose aspirin during in vitro fertilization and early pregnancy. [m Reprod](#). 2009 Oct;24(10):2447-50. Epub 2009 Jul 16.
- [Bavoux F](#). Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents [Presse Med](#). 1992 Nov 28;21(40):1909-12.
- [Schoenfeld A](#), [Bar Y](#), [Merlob P](#), [Ovadia Y](#). NSAIDs: maternal and fetal considerations. [Am J Reprod Immunol](#). 1992 Oct-Dec;28(3-4):141-7.
- [James AH](#), [Brancazio LR](#), [Price T](#). Aspirin and reproductive outcomes. [Obstet Gynecol Surv](#). 2008 Jan;63(1):49-57.
- [Duley L](#), [Henderson-Smart DJ](#), [Meher S](#), [King JF](#). Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2007 Apr 18;(2):CD004659.
- [Klinzing P](#), [Markert UR](#), [Liesaus K](#), [Peiker G](#). [Case report: successful pregnancy and delivery after myocardial infarction and essential thrombocythemia treated with clopidrogel](#). [Clin Exp Obstet Gynecol](#). 2001;28(4):215-6.
- [Sebastian C](#), [Scherlag M](#), [Kugelmass A](#), [Schechter E](#). Primary stent implantation for acute myocardial infarction during pregnancy: use of abciximab, ticlopidine, and aspirin. [Cathet Cardiovasc Diagn](#). 1998 Nov;45(3):275-9.
- [Ueno M](#), [Masuda H](#), [Nakamura K](#), [Sakata R](#). [Antiplatelet therapy for a pregnant woman with a mechanical aortic valve: report of a case](#). [Surg Today](#). 2001;31(11):1002-4.
- [Johnson DM](#), [Kramer DC](#), [Cohen E](#), [Rochon M](#), [Rosner M](#), [Weinberger J](#). Thrombolytic therapy for acute stroke in late pregnancy with intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator. [Stroke](#). 2005 Jun;36(6):e53-5.
- [Ahearn GS](#), [Hadjiiladis D](#), [Govert JA](#), [Tapson VF](#). Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. [Arch Intern Med](#). 2002 Jun 10;162(11):1221-7.
- [Goh KY](#), [Hsiang JN](#), [Zhu XL](#), [Poon WS](#). Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for treatment of spontaneous intraventricular haemorrhage in pregnancy. [Clin Neurosci](#). 1999 Mar;6(2):158-9.
- [Fleyfel M](#), [Bourzoufi K](#), [Huin G](#), [Subtil D](#), [Puech F](#). Recombinant tissue type plasminogen activator treatment of thrombosed mitral valve prosthesis during pregnancy. [Can J Anaesth](#). 1997 Jul;44(7):735-8.

- [Kukla P, Borowicz J, Szczuka K, Malarczyk B, Janowski M, Plato A](#). Massive pulmonary embolism during pregnancy treated with streptokinase and complicated by massive haemorrhage--a case report. [Cardiol Pol](#). 2004 May;60(5):505-9; discussion 509.
- [Anbarasan C, Kumar VS, Latchumanadhas K](#), Mullasari AS. Successful thrombolysis of prosthetic mitral valve thrombosis in early pregnancy. [Heart Valve Dis](#). 2001 May;10(3):393-5.
- [Henrich W, Schmider A, Henrich M, Dudenhausen JW](#). Acute iliac vein thrombosis in pregnancy treated successfully by streptokinase lysis: a case report. [J Perinat Med](#). 2001;29(2):155-7.
- [Usta IM, Abdallah M, El-Haji M, Nassar AH](#). Massive subchorionic hematomas following thrombolytic therapy in pregnancy. [Obstet Gynecol](#). 2004 May;103(5 Pt 2):1079-82.
- [Murugappan A, Coplin WM, Al-Sadat AN, McAllen KJ, Schwamm LH, Wechsler LR, Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, Gobin YP, Duckwiler G, Krueger M, Rordorf G, Broderick JP, Tietjen GE, Levine SR](#). Thrombolytic therapy of acute ischemic stroke during pregnancy. [Neurology](#). 2006 Mar 14;66(5):768-70.
- [La Valleur J, Molina E, Williams PP, Rolnick SJ](#). Use of urokinase in pregnancy. Two success stories. [Postgrad Med](#). 1996 May;99(5):269-70, 272-3.
- [Glazier JJ, Eldin AM, Hirst JA, Dougherty JE, Mitchel JF, Waters DD, .](#) Primary angioplasty using a urokinase-coated hydrogel balloon in acute myocardial infarction during pregnancy. [Cathet Cardiovasc Diagn](#). 1995 Nov;36(3):216-9.
- [Kramer WB, Belfort M, Saade GR, Surani S, Moise KJ Jr](#). Successful urokinase treatment of massive pulmonary embolism in pregnancy. [Obstet Gynecol](#). 1995 Oct;86(4 Pt 2):660-2.
- Edison RJ, Muenke M. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly. [N Engl J Med](#). 2005 Jun 30;352(26):2759.
- Lankas GR, Cukierski MA, Wise LD. [The role of maternal toxicity in lovastatin-induced developmental toxicity](#). [Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol](#). 2004 Jun;71(3):111-23.
- Ghidini A., [Sicherer S, Willner J](#). Congenital abnormalities (VATER) in baby born to mother using lovastatin. [Lancet](#). 1992 Jun 6;339(8806):1416-7.
- Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME. [Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin](#). [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol](#). 2005 Nov;73(11):888-96.
- Edison RJ, Muenke M. [Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure](#). [N Engl J Med](#). 2004 Apr 8;350(15):1579-82.
- Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. [Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach](#). [Am J Med Genet A](#). 2008 Oct 15;146A(20):2701-5.

- [Manson JM](#), [Freyssinges C](#), [Ducrocq MB](#), [Stephenson WP](#). Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. Merck & Co., Inc., West Point, Pennsylvania 19486, USA.
- Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, Φαρμακολογία. 2^η έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2000
- Page, Curtis, Sutter, Walker, Hoffman, Φαρμακολογία. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα 2000

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι ομάδα χημικώς διαφορετικών παραγόντων που διαφέρουν στην αντιπυρετική, αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση τους. Δρουν κυρίως αναστέλλοντας τα ένζυμα της κυκλο-οξυγενάσης, αλλά όχι τα ένζυμα της λιπο-οξυγενάσης. Η ασπιρίνη είναι το πρωτότυπο αυτής της ομάδας: είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο με το οποίο συγκρίνονται όλοι οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Ορισμένα από τα νεότερα ΜΣΑΦ είναι σημαντικά ανώτερα της ασπιρίνης, γιατί έχουν μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δράση ή/και προκαλούν μικρότερο γαστρικό ερεθισμό ή μπορούν να ληφθούν λιγότερο συχνά. Ωστόσο, τα νεότερα ΜΣΑΦ είναι ακριβότερα από την ασπιρίνη και μερικά έχουν αποδειχθεί πιο τοξικά.

Τα ΜΣΑΦ (π.χ. Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Sulindac, Diclofenac®) έχουν μελετηθεί εκτενώς λόγω της τοκολυτικής τους δράσης. Αναστέλλουν τη συνθετάση των προσταγλανδικών και καταστέλλουν τις πρόωρες συστολές της μήτρας. Η έκθεση του εμβρύου για διάστημα μεγαλύτερο από 24 ώρες έχει σαν αποτέλεσμα την πρόωμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου και ως επακόλουθο την πνευμονική υπέρταση στο έμβρυο. Επίσης, τα ΜΣΑΦ έχουν ενοχοποιηθεί για μείωση του αμνιακού υγρού. Τα παραπάνω είναι αναστρέψιμα εφ' όσον διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου έγκαιρα.

Η εμπειρία με τα περισσότερα ΜΣΑΦ είναι περιορισμένη στους ανθρώπους, αλλά δεν πρέπει να λησμονούνται οι παρενέργειες που προκαλούν όλοι οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών. Πρέπει, λοιπόν, να χρησιμοποιούνται με πολύ μεγάλη προσοχή στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο της κύησης και να μη χορηγούνται καθόλου στο 3^ο τρίμηνο της κύησης.

Στη συνέχεια ακολουθεί αναφορά στα ευρέως χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ και στις διάφορες μελέτες και αναφορές που σχετίζονται με αυτά.

ΑΣΠΙΡΙΝΗ (κατηγορία φαρμάκου C*).

(*D αν χρησιμοποιείται σε μεγάλες δόσεις στο 3^ο τρίμηνο).

Η ασπιρίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην κύηση είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Έχει αποδειχθεί ότι το 61% των εγκύων έχουν λάβει ασπιρίνη κάποια στιγμή στη διάρκεια της κύησης, αν και οι αναλυτές θεωρούν πως το ποσοστό είναι ακόμη υψηλότερο. Η εκτίμηση των επιπλοκών στο έμβρυο είναι δύσκολη, καθώς η χρήση της ασπιρίνης είναι τόσο συχνή και πολλές φορές μη συνειδητή από την έγκυο. Ωστόσο, κάποιες από τις τοξικές συνέπειες μεγάλων δόσεων ασπιρίνης τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο, είναι γνωστές από το 1893.

Η ασπιρίνη διαπερνά τον πλακούντα και έτσι η χρήση της κατά την διάρκεια της κύησης – ειδικά σε χρόνιες ή συνεχώς υψηλές δόσεις – θα πρέπει να αποφεύγεται. Το φάρμακο επηρεάζει τον μητρικό και τον εμβρυϊκό μηχανισμό αιμόστασης. Υψηλές δόσεις σχετίζονται με αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, η οποία οφείλεται σε εγκεφαλική αιμορραγία του νεογνού. Σε περιπτώσεις υποψίας θρομβοπενίας του εμβρύου επιβάλλεται ο προσδιορισμός των αιμοπεταλίων του εμβρύου που λαμβάνονται με ομφαλιδόκνηση υπό την καθοδήγηση υπερήχων. Μελέτες έδειξαν ότι η εγκεφαλική αιμορραγία έχει αυξημένη επίπτωση στα πρόωρα.

Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ως τοκολυτικός παράγοντας, ωστόσο πρέπει να συνεκτιμάται ο κίνδυνος αιμορραγίας του νεογνού, έχει βρεθεί ότι παρατείνει τη διάρκεια κύησης και τον τοκετό, καθώς και ότι οι γυναίκες υπό αγωγή γεννούν ελαφρώς βαρύτερα νεογνά.

Πολυάριθμες αναδρομικές μελέτες δημοσιεύτηκαν και οι οποίες ερευνούσαν τις πιθανές τερατογόνους δράσεις της ασπιρίνης. Τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Σαν γενικό συμπέρασμα έχει εξαχθεί το εξής: δεν έχει αποδειχθεί τερατογόνος δράση της ασπιρίνης, όταν χορηγείται σε μικρές ποσότητες, χωρίς όμως να αποκλείεται τερατογόνος επίδραση, όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις του φαρμάκου.

Χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (80mg/day) φαίνονται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις σε κύσεις επιπεπλεγμένες με συστηματικό ερυθματώδη λύκο με αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα. Επίσης, σε κύσεις με υπέρτασης ή προεκλαμψίας και σε έμβρυα με IUGR, χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (40-150 mg/day) ίσως δρουν ευεργετικά. Όμως, θα πρέπει πάντα να συνεκτιμάται η σχέση κινδύνου-οφέλους τόσο για την έγκυο, όσο και για το έμβρυο.

Η χρήση ασπιρίνης κατά την 34^η εβδομάδα κύησης μπορεί να προκαλέσει πρόιμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου και ως παθοφυσιολογικό επακόλουθο να οδηγήσει σε μόνιμη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (persistent pulmonary hypertension of the newborn - PPHN).

Σαν συμπέρασμα, η χρήση της ασπιρίνης θα πρέπει να περιορίζεται και όταν είναι επιθυμητή η αντιπυρετική ή η αναλγητική δράση της να αντικαθίσταται με ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη).

ΑΚΕΤΑΜΙΝΟΦΑΙΝΗ (ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ). Κατηγορία φαρμάκου B.

Η ακεταμινοφαίνη χρησιμοποιείται συχνά σε όλα τα στάδια της κύησης. Όλες οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα πως το φάρμακο είναι ασφαλές για το έμβρυο, όταν χορηγείται εντός των θεραπευτικών ορίων. Η φαρμακοκινητική της ακεταμινοφαίνης στην κύηση δεν μεταβάλλεται. Χρησιμοποιείται από τις εγκύους για την ανακούφιση από τον πόνο και ως αντιπυρετικό, συνήθως σε βραχυχρόνιες δόσεις. Παρ' όλα αυτά σε συνεχείς, υψηλές καθημερινές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία στη μητέρα και θανατηφόρα ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια στο νεογνό. Αυτό είναι σχετικά σπάνιο, καθ' όσον έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις (case reports).

Η ακεταμινοφαίνη χρησιμοποιείται ως αντιπυρετικό πριν τον τοκετό σε γυναίκες με πυρετό λόγω χορειοαμνιονίτιδας. Μετά την ομαλοποίηση της θερμοκρασίας της μητέρας παρατηρείται σημαντική βελτίωση στην αιμοδυναμική κατάσταση του εμβρύου και νεογνού, όπως προσδιορίζεται από το καρδιοτοκογράφημα και τα αέρια αίματος του νεογνού.

ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ (Κατηγορία φαρμάκου C_M).

Η αλλοπουρινόλη χρησιμοποιείται στη θεραπεία πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς υπερουριχαιμίας, κυρίως κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας. Επειδή αυτές οι συνθήκες είναι σχετικά σπάνιες σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, υπάρχουν λίγες αναφορές που περιγράφουν τη χρήση αλλοπουρινόλης κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν έχουν παρατηρηθεί επιπτώσεις σε έμβρυα ή νεογνά που να αποδίδονται στο φάρμακο. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι προκαλούνται σκελετικές ανωμαλίες και υπερωισχιστία στα νεογνά μετά παό χορήγηση αλλοπουρινόλης.

ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ (Κατηγορία φαρμάκου D_M).

Οι ενδείξεις θεραπείας με κολχικίνη κατά την κύηση είναι λίγες και ως εκ τούτου οι εκθέσεις στο φάρμακο είναι επίσης λίγες. Παρ' όλο που δεν έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική αύξηση στην επίπτωση τερατογένεσης ή χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο έμβρυο, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά την κύηση, λόγω των λιγοστών πληροφοριών από μελέτες σε ανθρώπους και της τερατογόνου δράσης του φαρμάκου σε πειραματόζωα. Συστήνεται αμνιοπαρακέντηση σε περιπτώσεις που η μητέρα είναι υπό αγωγή.

ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ (Κατηγορία φαρμάκου B_M*).

(*D αν χρησιμοποιείται στο 3^ο τρίμηνο ή περί τον τοκετό).

Η ιβουπροφαίνη ανήκει στην κατηγορία των παραγόντων του προπιονικού οξέος, όπως και η φενοπροφαίνη, η φλουρμπιπροφαίνη, η κετοπροφαίνη, η ναπροξένη και η οξαπροζίνη. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ανωμαλίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, όπως έδειξαν μελέτες σε πειραματόζωα, στα οποία χορηγήθηκε η μέγιστη ανθρώπινη θεραπευτική δόση.

Πρώιμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου είναι μια κοινή συνέπεια της χορήγησης των ΜΣΑΦ στην κύηση, η οποία ακολουθείται από μόνιμη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι προκαλεί παράταση κύησης και τοκετού και ότι σχετίζεται με καρδιακές ανωμαλίες, σχιστίες και γαστροσχίση. Τέλος, επισημαίνεται πως γυναίκες που επιθυμούν να κυοφορήσουν δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ιβουπροφαίνη, καθώς αναστέλλει την εμφύτευση της βλαστοκύησης στο ενδομήτριο.

ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗ (Κατηγορία φαρμάκου B*).

(*D αν χρησιμοποιείται για περισσότερο από 48 h ή μετά την 34^η εβδομάδα κύησης ή περί τον τοκετό).

Η ινδομεθακίνη έχει ένδειξη στη μέτρια και σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, την οστεοαρθρίτιδα, την ουρινή αρθρίτιδα, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και στις τενοντίτιδες. Ανήκει στην ίδια υποκατηγορία με την δικλοφενάκη, την σουλινδάκη και την τολμετίνη.

Η χρήση της ινδομεθακίνης ως τοκολυτικού παράγοντα στο δεύτερο ήμισυ της κύησης προκαλεί πρώιμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου με ή χωρίς ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Αυτές οι πειπτώσεις είναι αναστρέψιμες, αν η θεραπεία διακοπεί έγκαιρα. Η πρώιμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου, όπως έχει προαναφερθεί, οδηγεί σε μόνιμη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN). Μειωμένο ισοζύγιο ουρίας στο έμβρυο αναμένεται, όταν η μητέρα είναι υπό αγωγή. Αυτό μπορεί να είναι θεραπευτικό σε περιπτώσεις συμπτωματικού πολυϋδραμνίου, αλλά οι επιπλοκές της θεραπείας ίσως είναι σοβαρές. Ολιγουρική και νεφρική ανεπάρκεια και αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε πρόωρα νεογνά που εκτέθηκαν στην ινδομεθακίνη περί τον τοκετό. Με μικρές δόσεις του φαρμάκου (24-48 ώρες) με χρονική απόσταση τουλάχιστον 24 ωρών από την τελευταία δόση μέχρι τον τοκετό, μπορούν να αποφευχθούν αυτές οι επιπλοκές.

Άλλες χρήσεις της ινδομεθακίνης (αναλγησία, αντιπυρετική δράση) θα πρέπει να γίνονται με προσοχή ή καλύτερα να αποφεύγονται, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από μελέτες που να τεκμηριώνουν την ασφάλεια του φαρμάκου. Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση τους από γυναίκες που επιθυμούν να κυοφορήσουν θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς εμποδίζουν την εμφύτευση της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο.

ΠΙΡΟΞΙΚΑΜΗ (Κατηγορία φαρμάκου C_M).

Η πιροξικάμη είναι ένα ΜΣΑΦ με ένδειξη την ανακούφιση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας. Στην ίδια φαρμακευτική υποκατηγορία ανήκει και η μελοξικάμη.

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν δείχνουν συσχέτιση της πιροξικάμης με εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση. Ωστόσο, επηρεάζεται η ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου σε ορισμένα είδη. Η πιροξικάμη, όπως και τα λοιπά ΜΣΑΦ, προκαλεί πρώιμη σύγκλιση του βοτάλειου πόρου με επακόλουθη πνευμονική υπέρταση του νεογνού (PPHN). Επίσης, εμποδίζει την εμφύτευση της τροφοβλάστης στο ενδομήτριο (βλ. ινδομεθακίνη).

Βιβλιογραφία:

1. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. Br Med J 2001; 322:266-70.
2. Ericson A, Kallen BAJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001; 15:371-5.
3. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. Br Med J 2003; 327:368-71.
4. Shepard Th. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore, MD: John's Hopkins University Press, 1989: 164-6.
5. Berenstadt M, Welsz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicines treated familial Mediterranean fever. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:1513-6.
6. Product information. Motrin. McNeil Consumer, 2000.
7. Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. Am J Med 1984;77(1A):35-9.
8. Kallen BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003; 17:255-61.
9. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996; 54:84-92.
10. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. Birth Defects Res (Part B) 2006; 77:268-79.

Εμβόλια

Ως γενική αρχή ο εμβολιασμός είναι προτεινόμενο να γίνεται πριν την κύηση. Σε όλες τις περιπτώσεις, και ειδικότερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης οι εμβολιασμοί πρέπει να αποφεύγονται και να περιορίζονται στους απολύτως απαραίτητους. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου υπάρχει υψηλός κίνδυνος λοίμωξης της μητέρας, χωρίς να έχει προηγηθεί ανοσοποίηση της, ο εμβολιασμός πρέπει να διενεργείται προς όφελος τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Σε καμία περίπτωση δεν συνίσταται η διακοπή της κύησης λόγω της χορήγησης κάποιου εμβολίου στην έγκυο.

Οι λόγοι για τους οποίους συστήνεται η αποφυγή εμβολιασμού στη διάρκεια της κύησης είναι ο θεωρητικός κίνδυνος λοίμωξης του εμβρύου από τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια, ο κίνδυνος αντίδρασης υπερθερμίας της μητέρας στο εμβόλιο (ο κίνδυνος είναι μέτριος αλλά συχνός για όλα τα εμβόλια και η αντιμετώπιση του γίνεται με παρακεταμόλη), ενώ τέλος υπάρχει και ο κίνδυνος το νεογνό να μην αναγνωρίσει ως ξένο το αντιγόνο ενός εμβολίου που χορηγήθηκε στη μητέρα του στα τελευταία στάδια της κύησης.

Στη περίοδο της γαλουχίας οι πλειοψηφία των εμβολίων, ζώντων εξασθενημένων και αδρανοποιημένων, κρίνεται ασφαλής και προτείνεται ο εμβολιασμός όσων γυναικών δεν είχαν εμβολιασθεί πλήρως πριν ή στη διάρκεια της κύησης.

Εμβόλιο γρίπης

Influenza Vaccine (INFL)

Τα εμβόλια γρίπης περιέχουν είτε αδρανοποιημένους ιούς γρίπης ή τμήματα του ιού. Είναι συνήθως τριδύναμο και περιέχει συνήθως δύο υπότυπους του ιού τύπου Α και ένα του ιού τύπου Β. Το είδος των στελεχών που περιέχει το εμβόλιο προσαρμόζεται κάθε χρόνο από τον ΠΟΥ ανάλογα με τα στελέχη που προκάλεσαν γρίπη τον προηγούμενο χειμώνα.

Κύηση: Συστήνεται να εμβολιάζονται μόνο οι έγκυοι με σοβαρό υποκείμενο νόσημα. Προτιμάται ο εμβολιασμός πριν την κύηση αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από εμβολιασμό στη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία: Και οι δύο τύποι του εμβολίου θεωρούνται ασφαλείς. Το ζων εξασθενημένο είναι ευαίσθητο στη θερμότητα και δεν επιβιώνει στο πλάσμα και το μητρικό γάλα.

Εμβόλιο Διφθερίτιδας – Τετάνου Τύπου Ενηλίκου Προσροφημένο

Diphtheria-Tetanus, adsorbed Vaccine, adult type (Td)

Περιέχει κεκαθαρμένη διφθεριτική και τετανική ανατοξίνη (τοξοειδές) προσροφημένες σε φωσφορικό αργίλιο.

Κύηση: Δεν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας του εμβολίου. Σε περίπτωση που δεν έχει χορηγηθεί επαναληπτική δόση του εμβολίου στην έγκυο, μπορεί να της χορηγηθεί στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης. Επί ενδείξεων, μπορεί να γίνει ο εμβολιασμός και στο πρώτο τρίμηνο.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Εμβόλιο Τετάνου Προσροφημένο

Tetanus adsorbed Vaccine

Περιέχει τετανικό αντιγόνο (τοξοειδούς) προσροφημένου με φωσφορικό αργίλιο.

Κύηση: Δεν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας του εμβολίου. Σε περίπτωση που δεν έχει χορηγηθεί επαναληπτική δόση του εμβολίου στην έγκυο, μπορεί να της χορηγηθεί στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της κύησης. Επί ενδείξεων, μπορεί να γίνει ο εμβολιασμός και στο πρώτο τρίμηνο.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Εμβόλιο Διφθερίτιδας – Τετάνου – Ακκυταρικό Κοκκύτη προσροφημένο **Diphtheria – Tetanus - acellular Pertussis adsorbed Vaccine (DTaP)**

Περιέχει κεκαθαρμένη διφθεριτική και τετανική ανατοξίνη και κοκκυτική αδρανοποιημένη τοξίνη.

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Ο εμβολιασμός των έφηβων εγκύων προτείνεται να γίνεται όπως και στις μη έγκυες εφήβους, πριν την 36^η εβδομάδα κύησης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Εμβόλιο Διφθερίτιδας – Τετάνου – Πολιομυελίτιδας Τύπου Ενηλίκου **Diphtheria - Tetanus – Polyomyelitis Vaccine, for adults (TDaP)**

Περιέχει κεκαθαρμένη διφθεριτική και τετανική ανατοξίνη και αδρανοποιηθέντες ιούς πολιομυελίτιδας.

Κύηση: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Ο εμβολιασμός των έφηβων εγκύων προτείνεται να γίνεται όπως και στις μη έγκυες εφήβους, πριν την 36^η εβδομάδα κύησης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Εμβόλιο Ηπατίτιδας Α **Hepatitis A Vaccine (Hep A)**

Προέρχεται από κυτταροκαλιέργεια του ιού της ηπατίτιδας Α σε ανθρώπινους διπλοειδείς ινοβλάστες. Πρόκειται για στείρο εναιώρημα που περιέχει αδρανοποιηθέντα με φορμαλδεΰδη ιό της ηπατίτιδας Α προσροφημένο σε υδροξείδιο του αργιλίου.

Κύηση: Η χρήση του στην κύηση δεν έχει μελετηθεί συστηματικά, αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας. Έγκυες που πρόκειται να ταξιδέψουν σε αναπτυσσόμενες χώρες και δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως μπορούν να εμβολιαστούν ή να λάβουν γ-σφαιρίνη για την πρόληψη της ηπατίτιδας Α. Πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι ο εμβολιασμός προσφέρει πιο ολοκληρωμένη και παρατεταμένη προστασία.

Γαλουχία: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του στη περίοδο της γαλουχίας αλλά δεν θεωρείται πιθανό να προκαλέσει κάποιο πρόβλημα και για τον λόγο αυτό δεν αντενδείκνυται.

Εμβόλιο Ηπατίτιδας Β **Hepatitis B Vaccine (Hep B)**

Στείρο εναιώρημα κεκαθερμένου αδρανοποιημένου επιφανειακού αντιγόνου του ιού της ηπατίτιδας Β (HBsAg) που παρασκευάζεται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA και είναι προσροφημένο σε υδροξείδιο του αργιλίου.

Κύηση: Δεν έχει αναφερθεί κανένας κίνδυνος για το έμβryo μετά από εμβολιασμό της εγκύου και προτείνεται ο εμβολιασμός των υψηλού κινδύνου εγκύων, κατά προτίμηση μετά την 12^η εβδομάδα κύησης. Ο εμβολιασμός της εγκύου μπορεί να

προσφέρει επαρκή προστασία και στο νεογνό, μέχρι αυτό να εμβολιαστεί μέσω της μεταφοράς των αντισωμάτων της μητέρας.

Γαλουχία: Θεωρείται ασφαλές στη διάρκεια της γαλουχίας.

Εμβόλιο Ερυθράς

Rubella Vaccine

Στείρο λυόφιλο παρασκεύασμα ζωντανών εξασθενημένων ιών ερυθράς, που αναπτύχθηκαν σε καλλιέργειες ανθρώπινων διπλοειδών κυττάρων σε συνδυασμό με μικρή ποσότητα αντιμικροβιακού, συνήθως νεομυκίνης.

Κύηση: Ο εμβολιασμός πρέπει να αποφεύγεται στα αρχικά στάδια της κύησης καθώς και να αποφεύγεται η σύλληψη για τουλάχιστον ένα μήνα μετά από εμβολιασμό γιατί υπάρχει ο θεωρητικός κίνδυνος συγγενούς ερυθράς, αν και δεν έχει παρατηρηθεί καμία περίπτωση πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο. Η χορήγηση του εμβολίου δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης ή διενέργειας επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων. Όλες οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να ελέγχονται ως προς την ανοσολογική τους κατάσταση έναντι της ερυθράς με ορολογικές αντιδράσεις. Όσες έγκυες έχουν βρεθεί να είναι οροαρνητικές στη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να εμβολιάζονται μετά τον τοκετό, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση anti-D σφαιρίνης δεν αποτελεί αντένδειξη για τον εμβολιασμό.

Γαλουχία: Οι μητέρες τελειόμηνων νεογνών μπορούν να εμβολιάζονται στη περίοδο της γαλουχίας καθώς ο κίνδυνος για το νεογνό είναι ελάχιστος. Ο ιός εμφανίζεται στο μητρικό γάλα αλλά λόγω των συγχρονών τεχνικών παρασκευής του εμβολίου τα συμπτώματα στα νεογνά είναι σπάνια.

Εμβόλιο Ιλαράς - Παρωτίτιδας - Ερυθράς

Measles-Mumps-Rubella Vaccine (MMR)

Σκεύασμα που περιέχει ζώντες εξασθενημένους ιούς ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς.

Κύηση: Αντενδείκνυται.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα.

Εμβόλιο Μηνιγγιτιδοκόκκου Πολυσακχαριδικό Τετραδύναμο

Meningococcal Polysaccharide Tetravalent Vaccine

Παρασκευάζεται από πολυσακχαρίτες του περιβλήματος του μηνιγγιτιδόκοκκου. Περιέχει αντιγόνο των οροτύπων των ομάδων A, C, Y, W135.

Κύηση: Ο κίνδυνος για το έμβρυο μετά από εμβολιασμό της εγκύου είναι άγνωστος. Δεν έχουν δεν έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο. Θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης ένδειξης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Εμβόλιο Μηνιγγιτιδοκόκκου Οροομάδας C συζευγμένο με πρωτεΐνη

Meningococcal Group C Conjugate Vaccine (MCC)

Παρασκευάζεται από ολιγοσακχαρίτη του περιβλήματος του μηνιγγιτιδόκοκκου του οροτύπου της ομάδας C που είναι συζευγμένος με διφθεριτική ανατοξίνη μη παθογόνου στελέχους ή τετανική ανατοξίνη.

Κύηση: Ο κίνδυνος για το έμβρυο μετά από εμβολιασμό της εγκύου είναι άγνωστος. Δεν έχουν δεν έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις πρόκλησης βλάβης στο έμβρυο. Θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις απόλυτης ένδειξης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Εμβόλιο Πνευμονιοκόκκου Πολυσακχαριδικό 23-Δύναμο

Pneumococcal Polysaccharide 23-valent Vaccine (PPV)

Περιέχει πολυσακχαριδικό αντιγόνο του περιβλήματος 23 οροτύπων πνευμονιόκοκκου που είναι κυρίως υπεύθυνοι για τις πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις.

Κύηση: Η χορήγηση τους δεν φαίνεται να είναι επιβλαβής για το έμβρυο.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα. Τα μητρικά αντισώματα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Εμβόλιο Πνευμονιοκόκκου συζευγμένο Πολυσακχαριδικό 7-Δύναμο

Pneumococcal Polysaccharide Conjugated 7-valent Vaccine (PCV)

Περιέχει ποσότητα του περιβλήματος πολυσακχαριδικών αντιγόνων 7 οροτύπων πνευμονιόκοκκου συζευγμένων με διφθεριτική τοξίνη και προσροφημένων σε φωσφορικό αργίλιο.

Κύηση: Η χορήγηση τους δεν φαίνεται να είναι επιβλαβής για το έμβρυο.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα. Τα μητρικά αντισώματα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα.

Εμβόλιο Φυματίωσης

Bacillus Calmette - Guerin vaccine (BCG)

Εναιώρημα εξασθενημένων στελεχών του βάκιλλου φυματίωσης *M.bovis*.

Κύηση: Ο κίνδυνος για το έμβρυο μετά από εμβολιασμό της εγκύου είναι άγνωστος.

Θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου άμεσης έκθεσης που δεν μπορεί να αποφευχθεί.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Εμβόλιο Ανεμευλογιάς

Varicella Vaccine (Var)

Λυοφιλοποιημένο παρασκεύασμα ζώντων εξασθενημένων ιών ανεμευλογιάς.

Κύηση: Ο εμβολιασμός στη διάρκεια της κύησης πρέπει να αποφεύγεται, αλλά σε περίπτωση τυχαίου εμβολιασμού δεν φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος για το έμβρυο και δεν απαιτείται παρέμβαση.

Γαλουχία: Επιτρέπεται ο εμβολιασμός γυναικών που θηλάζουν σε περιπτώσεις κινδύνου λόγω έκθεσης στον ιό. Ο ιός δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Εμβόλιο Πολιομυελίτιδας από τον στόματος (SABIN)

Oral Polio Vaccine ή OPV (Sabin)

Τριδύναμο εμβόλιο από ζώντες εξασθενημένους ιούς των τριών οροτύπων 1, 2, 3.

Κύηση: Ο εμβολιασμός στη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται, αλλά σε περίπτωση εμβολιασμού δεν απαιτείται παρέμβαση ή τερματισμός της κύησης.

Γαλουχία: Δεν πρέπει να χορηγείται στη μητέρα μέχρι το νεογνό να εμβολιαστεί καθώς έχουν αναφερθεί 2 περιπτώσεις λοίμωξης του εμβρύου από μετάδοση του ιού από τη μητέρα μετά τον εμβολιασμό της. Στην ανοσοποιημένη μητέρα, αντισώματα μπορούν να βρεθούν στο μητρικό γάλα σε υψηλούς τίτλους γεγονός που θεωρητικά μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική αντίδραση του νεογνού που θηλάζει στον εμβολιασμό, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί.

Εμβόλιο Πολιομυελίτιδας Αδρανοποιημένο

Inactivated Polio Vaccine ή IPV (Salk)

Τριδύναμο εμβόλιο από νεκρών ιών των τριών οροτύπων 1, 2, 3. Περιέχει μικρές ποσότητες στρεπτομυκίνης και νεομυκίνης.

Κύηση: Ο εμβολιασμός στη διάρκεια της κύησης συνιστάται μόνο σε απόλυτη ένδειξη. Σε περίπτωση εμβολιασμού δεν απαιτείται παρέμβαση ή τερματισμός της κύησης.

Γαλουχία: Μπορεί να χορηγηθεί την περίοδο του θηλασμού στις περιπτώσεις που είναι αναγκαία η έγκαιρη ανοσοποίηση της μητέρας. Στην ανοσοποιημένη μητέρα, αντισώματα μπορούν να βρεθούν στο μητρικό γάλα σε υψηλούς τίτλους γεγονός που θεωρητικά μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική αντίδραση του νεογνού που θηλάζει στον εμβολιασμό, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί.

Εμβόλιο Κίτρινου Πυρετού

Yellow Fever Vaccine

Στείρο λυόφιλο σκεύασμα ζώντων εξασθενημένων ιών κίτρινου πυρετού.

Κύηση: Δεν υπάρχουν ενδείξεις εμβρυοτοξικότητας ή τερατογόνου δράσης μετά από εμβολιασμό στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Έχει αναφερθεί μία περίπτωση συγγενούς λοίμωξης μετά από εμβολιασμό στο πρώτο τρίμηνο αλλά καμία άλλη αναφορά δεν έχει επιβεβαιώσει την πιθανότητα αυτού του κινδύνου. Δεν έχει παρατηρηθεί δίοδος του ιού διαμέσου του πλακούντα ενώ τα παραγόμενα αντισώματα της μητέρας μεταφέρονται στο νεογνό. Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός θα πρέπει να αποφεύγεται στη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση όμως ταξιδιού σε ενδημική περιοχή και καθότι ο κίτρινος πυρετός μπορεί να είναι απειλητικός για τη ζωή, η έγκυος πρέπει να εμβολιάζεται ακόμη και στον πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα.

Εμβόλιο Λύσσας

Rabies Vaccine

Εξασθενημένοι ιοί λύσσας από καλλιέργεια σε διπλοειδή κύτταρα (HDCV) ή διπλοειδή κύτταρα πιθήκου Rhesus (RVA).

Κύηση: Καθότι η λύσσα είναι λοίμωξη με θανατηφόρες επιπλοκές, η έγκυος γυναίκα πρέπει να ανοσοποιείται τόσο ενεργητικά όσο και παθητικά αμέσως μετά από ύποπτο δείγμα ζώου. Δεν έχουν φανεί επιπλοκές μετά τη χορήγηση του εμβολίου, ενώ τα νεογνά είχαν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων μέχρι την ηλικία των 3 μηνών.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα. Εφόσον όμως πρόκειται για εξασθενημένους ιούς, ακόμα και αν απεκκρίνονταν στο μητρικό γάλα δεν θα αποτελούσαν απειλή για το νεογνό.

Εμβόλιο Τυφοειδούς

Typhoid Vaccine

Υπάρχουν τρεις τύποι εμβολίου τυφοειδούς: α) εναιώρημα νεκρών βακτηριδίων σαλμονέλλας τύφου και παρατύφου Α και Β για υποδόρια ή ενδοδερμική χορήγηση, β) ζώντα εξασθενημένα βακτηρίδια σαλμονέλλας τύφου του στελέχους Ty21a για χορήγηση από το στόμα και γ) πολυσακχαριδικό εμβόλιο που περιέχει Vi αντιγόνο.

Κύηση: Η λοίμωξη από τύφο στη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για πρόκληση αυτόματης αποβολής, για τον λόγο αυτό κανένα από τα εμβόλια δεν αντενδείκνυται πλήρως ενώ δεν υπάρχουν γνωστές παρενέργειες από αυτά. Προτιμάται το από το στόμα χορηγούμενο εμβόλιο καθώς έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και συγκεκριμένα την πρόκληση πυρετού.

Γαλουχία: Αν και οι πιθανότητες πρόκλησης νόσου στο νεογνό από τα ζώοντα εξασθενημένα βακτηρίδια είναι μάλλον μικρές, δεν είναι γνωστό αν τα βακτηρίδια ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Ο εμβολιασμός στη γαλουχία δεν συνιστάται. Η ενέσιμη μορφή του εμβολίου που περιέχει νεκρά βακτηρίδια προτιμάται για την ανοσοποίηση των γυναικών που θηλάζουν.

Εμβόλιο Χολέρας **Cholera Vaccine**

Υδατικό εναιώρημα το οποίο περιέχει αδρανοποιηθέντα βακτήρια χολέρας.

Κύηση: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη χρήση του στη διάρκεια της κύησης. Έγκυες γυναίκες που πρέπει να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές πρέπει να ενημερώνονται για τη σωστή τήρηση των κανόνων υγιεινής και παράλληλα να εμβολιάζονται. Η προστασία από τον εμβολιασμό δεν είναι πλήρης και είναι μικρής διάρκειας.

Γαλουχία: Σε εμβολιασμό της μητέρας παρατηρείται έκκριση αντισωμάτων στο μητρικό γάλα. Δεν αντενδείκνυται.

Εμβόλιο HPV **HRV Vaccine**

Περιέχει τμήματα του καψιδίου του ιού της που παρασκευάζονται με την τεχνική του ανασυνδυασμένου DNA.

Κύηση: Ο εμβολιασμός στη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται. Σε περίπτωση κύησης ενώ το εμβολιαστικό σχήμα δεν έχει ολοκληρωθεί, προτείνεται η καθυστέρηση των υπολειπόμενων δόσεων και η χορήγηση τους αφού ολοκληρωθεί η κύηση. Η χορήγηση του εμβολίου όμως δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης.

Γαλουχία: Δεν υπάρχουν δεδομένα και δεν είναι γνωστό αν τα μητρικά αντισώματα απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Ο εμβολιασμός της μητέρας θεωρείται ασφαλής.

Εμβόλιο H1N1

H1N1 Vaccine (Pandemrix, Focetria)

Περιέχει τμήμα του ιού, αδρανοποιημένο σε συνδυασμό με ανοσοενισχυτικό.

Κύηση: Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση τους κατά την εγκυμοσύνη. Τα δεδομένα από έγκυες γυναίκες οι οποίες εμβολιάστηκαν με διαφορετικά μη ανοσοενισχυμένα εποχικά εμβόλια δεν υποδηλώνουν δυσπλασίες ή τοξικότητα για το έμβρυο ή το νεογνό. Ο εμβολιασμός δεν αντενδείκνυται κατά την κύηση.

Γαλουχία: Το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί κατά το θηλασμό.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ACOG. Immunization during pregnancy. Technical Bulletin October 1991, No. 160. Intl J Gynecol Obstet 1993; 40: 69–79.
2. American Academy of Pediatrics. 2006 Report of Committee on Infectious Diseases, 27 edn, p. 124. Am. Acad. Ped. Elk Grove Village, IL.
3. Anonymous. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. MMWR 2006 (55. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01385.html).

4. Ayoola EA, Johnson AO. Hepatitis B in pregnancy: immunogenicity, safety and the transfer of antibodies to infants. *Intl J Gynecol Obstet* 1987; 25: 297–301.
5. Best JM. Rubella vaccines: past, present and future. *Epidemiol Infect* 1991; 107: 17–30.
6. Bigham M, Copes R. Thiomersal in vaccines: balancing the risk of adverse effects with the risk of vaccine-preventable disease. *Drug Saf* 2005; 28: 89–101.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th edn. Baltimore, MD: Lippicott, Williams & Wilkins, 2005.
8. Castleman B, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital.
10. Case 47–1964. Presentation of Case. *N Engl J Med* 1964; 271: 676–82.
11. CDC. Rubella vaccination in pregnancy. United States, 1971–1988. *MMWR* 1989;38: 289–93.
12. CDC. Notice to readers: revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. *MMWR* 2001; 50: 1117.
13. Chabala S, Williams M, Amenta R et al. Confirmed rabies exposure during pregnancy: treatment with human rabies immune globulin and human diploid cell vaccine. *Am J Med* 1991; 91: 423–41.
14. Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S et al. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CDC004903.
15. Chutivongse S, Wilde H, Benjavongkulchai M et al. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: effect on 202 women and their infants. *Clin Infect Dis* 1995;20: 818–20.
16. Czeizel AE, Rockenbauer M. Tetanus toxoid and congenital anomalies. *Intl J Gynecol Obstet* 1999; 64: 253–8.
17. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J et al. Consequences of varicella zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1547–50.
18. Enders G. Accidental rubella vaccination at the time of conception and in early pregnancy [in German]. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2005; 48: 685–6.
19. Fescharek R, Quast U, Dechert G. Postexposure rabies vaccination during pregnancy: experience from post-marketing surveillance with 16 patients. *Vaccine* 1989;7: 546–8.
20. Fleet WF Jr, Benz EW Jr, Karzon DT et al. Fetal consequences of maternal rubella immunization. *J Am Med Assoc* 1974; 227: 621–7.
21. Geelen SP. Adjustment of the hepatitis-B vaccination scheme for newborns born to hepatitis-B virus carriers as of 1 January 2006 [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(8): 415–18.
22. Hamkar R, Jalilvand S, Abdolbaghi MH et al. Inadvertent rubella vaccination of pregnant women: evaluation of possible transplacental infection with rubella vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 3558–63.
23. Harjulehto-Mervaala T, Hovi T, Aro T et al. Oral poliovirus vaccination and pregnancy complications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 262–5.
24. Hartret T, Neuzil K, Shintani A et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1705–12.
25. Heinonen OP, Slone S, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

26. Heyne K. Paralytic poliomyelitis following vaccination contact in the 1st trimenon of an infant {in German}. Med Welt 1977; 28: 1439–41.
27. Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B et al. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. J Med Virol 2000;61: 155–8.
28. Ingardia CJ, Kelley L, Lerer T et al. Correlation of maternal and fetal hepatitis B antibody titers following maternal vaccination in pregnancy. Am J Perinatol 1999; 16(3): 129–32.
29. Isacson P, Kehrer AF, Wilson H et al. Comparative study of live, attenuated rubella virus vaccines during the immediate puerperium. Obstet Gynecol 1971; 31: 332–7.
30. JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunity) UK 2006 (www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/mins-flu-090306.htm).
31. Josefson D. Rubella vaccine may be safe in early pregnancy. Br Med J 2001;322: 695.
32. Landes RD, Bass JW, Millunchick EW et al. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr 1981; 98: 668–9.
33. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and metaanalysis. Br Med J 2006; 332: 328–36.
34. Letson GW, Little JR, Ottman J. Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 261–3.
35. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. Am J Perinatol 1991; 8: 227–32.
36. Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J et al. Effect of immunization against rubella on lactation products. I. Development and characterization of specific immunologic reactivity in breast milk. J Infect Dis 1982; 145: 654–60.
37. Mertens T, Schürmann W, Gruppenbacher J et al. Problems of live virus vaccine associated poliomyelitis. Med Microbiol Immunol 1983; 172: 13–21.
38. Mazzone T, Celestini E, Fabi R et al. Oral typhoid vaccine and pregnancy. Reprod Toxicol 1994; 8: 278–9.
39. Miller RK, Mace K, Polliotti B, DeRita R, Hall W, Treacy G. Marginal transfer of ReoPro™ (Abciximab) compared with Immunoglobulin G (F105), insulin and water in the perfused human placenta *in vitro*. Placenta 2003; 24: 727–38.
40. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 2001; 15:253–71.
41. Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1098–106.
42. Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. Epidemiol Rev 2006; 28: 47–53.
43. Nasidi A, Monath TP, Vanderberg J et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 337–9.
44. Nishioka SDA, Nunes-Araujo FRF, Pires WP et al. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. Trop Med Intl Health 1998; 3: 29–33.
45. Ornoy A, Arnon J, Feingold M et al. Spontaneous abortions following oral poliovirus vaccination in first trimester {Letter}. Lancet 1990; 31(335): 800.

46. Ornoy A, Ben Ishai P. Congenital anomalies after oral poliovirus vaccination during pregnancy {Letter}. *Lancet* 1993; 1(341): 1162.
47. Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 446–57.
48. Reddy PA, Gupta I, Ganguly NK. Hepatitis-B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20: 361–5.
49. Robert E, Vial T, Schaefer C et al. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17: 283–5.
50. Roberts RM. Fetal effects from varicella-zoster. In: ML Buyse (ed.), *Birth Defects Encyclopedia*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1990, pp. 708–10.
51. Ross LJ. Dermatoglyphics in offspring of women given gamma globulin prophylaxis during pregnancy. *Teratology* 1996; 53: 285–9.
52. Shahid NS, Steinhoff MC, Hogue SS et al. Serum, breast milk, and infant antibody after maternal immunisation with pneumococcal vaccine. *Lancet* 1995; 346: 1252–7.
53. Shahid NS, Steinhoff MC, Roy E. Placental and breast transfer of antibodies after maternal immunization with polysaccharide meningococcal vaccine: a randomized, controlled evaluation. *Vaccine* 2002; 20: 2404–9.
54. Shields KE, Galil K, Seward J et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 14–19.
55. Sudarshan MK, Madhusudana SN, Mahendra BJ. Post-exposure prophylaxis with purified vero cell rabies vaccine during pregnancy – safety and immunogenicity. *J Commun Dis* 1999; 31: 229–36.
56. Tanaka I, Shima M, Kubota Y et al. Vertical transmission of hepatitis A virus. *Lancet* 1995; 345: 397.
57. Tookey P, Jones G, Miller BH et al. Rubella vaccination in pregnancy. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991; 1: R86–88.
58. Tookey P. Pregnancy is contraindication for rubella vaccination still. *Br Med J* 2001; 322: 1489.
59. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC et al. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis* 1993; 168: 1520–23.

Κινιδίνη:

Θεωρείται σχετικά ασφαλές φάρμακο στην κύηση. Το φάρμακο διαπερνά τον πλακούντα και επιτυγχάνει επίπεδα ορού στο έμβρυο παρόμοια με της μητέρας. Δεν υπάρχουν αναφορές που να συσχετίζουν τη χορήγηση κινιδίνης με συγγενείς ανωμαλίες. Έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τη διγοξίνη για τη θεραπεία εμβρυϊκής υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας. Έχει ελαφρά ωκυτόκο δράση στο μυομήτριο αλλά σε θεραπευτικά επίπεδα είναι εξαιρετικά σπάνιο να εκδηλωθεί. Σε υψηλές δόσεις και παρατεταμένη χορήγηση ωστόσο μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τόκετο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις βλάβης της 8^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας καθώς και νεογνικής θρομβοπενίας μετά από χρήση κινιδίνης από τη μητέρα. Τέλος, σε *in vitro* μελέτη αποδείχθηκε ότι η κινιδίνη αναστέλλει τη δράση της ψευδοχολινεστεράσης του πλάσματος, ένζυμο το οποίο είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της σουκινυλοχολίνης και διαφόρων τοπικών αναισθητικών όπως προκαΐνη, κοκαΐνη κλπ. Η αναστολή αυτού του ενζύμου θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε τοξικότητα αν χορηγηθούν αυτές οι ουσίες σε έγκυο που λαμβάνει κινιδίνη. Η κινιδίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής κατατάσσει την κινιδίνη στα φάρμακα συμβατά με γαλουχία.

Προκαϊναμίδη:

Η χρήση προκαϊναμίδης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει συσχετισθεί με συγγενείς ανωμαλίες ή άλλες επιπτώσεις στο έμβρυο. Έχει αναφερθεί περιστατικό με επιτυχημένη καρδιομετατροπή σε εμβρυϊκή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία που παρουσιάστηκε στις 30 εβδομάδες κύησης, η οποία δεν ανταποκρίθηκε σε χορήγηση διγοξίνης και διγοξίνης σε συνδυασμό με προπρανολόλη. Τελικά, με συνδυασμό διγοξίνης και προκαϊναμίδης επιτεύχθηκε ανάταξη της αρρυθμίας και αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού.

Η προκαϊναμίδη και ο ενεργός μεταβολίτης N-ακετυλπροκαϊναμίδη εκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Θεωρείται συμβατό με γαλουχία ωστόσο οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της έκθεσης του νεογνού στο φάρμακο δεν είναι γνωστές, ιδιαίτερα όσον αφορά στις πιθανές παρενέργειες του. (π.χ. φαρμακευτικός λύκος)

Δισοπυραμίδη:

Δεν υπάρχουν αναφορές που να συσχετίζουν τη χρήση δισοπυραμίδης με συγγενείς ανωμαλίες σε ανθρώπους ή πειραματόζωα. Έχει αναφερθεί πρόωρη έναρξη φαινομένων τοκετού σε ασθενή στην οποία χορηγήθηκε την 32^η εβδομάδα κύησης σε δόση 300 mg per os και στη συνέχεια σε δόση 150mg ανά 6ωρο. Συστολές της μήτρας χωρίς κολπική αιμόρροια ή μεταβολές στον τράχηλο, και κοιλιακός πόνος παρατηρήθηκε 1-2 ώρες μετά από κάθε δόση. Με την διακοπή της χορήγησης δισοπυραμίδης τα συμπτώματα υποχώρησαν και μετά από μία εβδομάδα η γυναίκα γέννησε υγιές νεογνό με πρόκληση τοκετού με ωκυτοκίνη. Η ωκυτόκος δράση της δισοπυραμίδης μελετήθηκε σε 10 γυναίκες με τελειόμηνες κυήσεις. 8 από τις 10 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε 150mg ανά 6ωρο για 48 ώρες, γέννησαν μέσα σε 48 ώρες σε αντίθεση με καμία στην ομάδα που χορηγήθηκε placebo. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν ότι η χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση είναι μάλλον ασφαλής αλλά υπαάρχουν επιφυλάξεις όσον αφορά στην ωκυτόκο δράση του.

Η δισοπυραμίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Θεωρείται συμβατό με την γαλουχία από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής.

Λιδοκαΐνη:

Η λιδοκαΐνη χρησιμοποιείται ως αντιαρρυθμικό φάρμακο καθώς και ως τοπικό αναισθητικό. Τα περισσότερα στοιχεία για το φάρμακο προκύπτουν από τη χρήση του ως τοπικό αναισθητικό κατά τον τοκετό. Μελέτες σε πειραματόζωα με υψηλές δόσεις δεν έχουν δείξει βλάβη στο έμβρυο και δεν έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες από τη χορήγηση της. Το έμβρυο και το νεογνό είναι ικανά να μεταβολίσουν τη λιδοκαΐνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής σε νεογνά μετά από επισκληρίδιο αναισθησία της μητέρας κατά τον τοκετό είναι περίπου 3 ώρες. Μετά από τοπική διήθηση του περινέου για περινεοτομή, η λιδοκαΐνη ανιχνεύεται στα ούρα του νεογνού για τουλάχιστον 48 ώρες. Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί έχουν πραγματοποιηθεί όσον αφορά στη επίδραση της χρήσης λιδοκαΐνης για επισκληρίδιο αναισθησία στα νεογνά χωρίς να καταδεικνύονται επιπτώσεις. Σε υψηλές δόσεις ωστόσο οδηγεί σε χαμηλό Apgar score στο νεογνό. Αναφέρεται μεγάλο ποσοστό βραδυκαρδίας σε έμβρυα μετά από παρατραχηλικό αποκλεισμό με χρήση λιδοκαΐνης. Επίσης μελέτες όσον αφορά στην χορήγηση λιδοκαΐνης κατά το 1^ο και 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έδειξαν επιπτώσεις. Συμπερασματικά, η λιδοκαΐνη θεωρείται ασφαλές φάρμακο στην εγκυμοσύνη και κατατάσσεται στην κατηγορία Β σύμφωνα με το FDA.

Όσον αφορά στη γαλουχία, η λιδοκαΐνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά θεωρείται μάλλον ασφαλές αν και τα στοιχεία είναι περιορισμένα.

Προπαφαινόνη:

Σε μελέτη σε πειραματόζωα δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση από τη χορήγηση προπαφαινόνης κατά την εγκυμοσύνη αλλά σε δόσεις πολλαπλάσιες της συνιστώμενης παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα. Η χρήση της έχει περιγραφεί σε διάφορες περιπτώσεις στο τέλος της εγκυμοσύνης χωρίς να αναφέρονται ανεπιθύμητες ενέργειες για το έμβρυο ή νεογνό ωστόσο δεν υπάρχει εμπειρία χορήγησης του φαρμάκου κατά το 1^ο τρίμηνο.

Η προπαφαινόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη χορήγηση του κατά τη γαλουχία, ωστόσο μάλλον είναι ασφαλές.

Φλεκαϊνίδα:

Η φλεκαϊνίδα σε μελέτες σε πειραματόζωα, με δόσεις πολλαπλάσιες της συνήθους χορηγούμενης σε ανθρώπους, έχει συσχετισθεί με τερατογένεσεις και εμβρυοτοξικότητα. Στον άνθρωπο δεν υπάρχουν στοιχεία όσον αφορά στη χρήση της κατά το 1^ο τρίμηνο. Έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε αρκετές περιπτώσεις για τη θεραπεία εμβρυϊκής ταχυκαρδίας ανθεκτικής στη διγοξίνη χωρίς να εμφανιστούν σημαντικές παρενέργειες από τη χορήγηση της.

Τα στοιχεία για τη χορήγηση φλεκαϊνίδης κατά τη γαλουχία είναι περιορισμένα ωστόσο θεωρείται σχετικά ασφαλές.

Αμιωδαρόνη:

Η χρήση αμιωδαρόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνιστάται και ανήκει στην κατηγορία D σύμφωνα με την ταξινόμηση του FDA. Έχουν παρατηρηθεί σοβαρές παρενέργειες για το έμβρυο σε κήσεις στις οποίες έχει χορηγηθεί το φάρμακο οι οποίες έχουν συσχετισθεί ευθέως με τη χορήγησή του. Έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες σε ανθρώπους καθώς και σε πειραματόζωα συγγενής βρογχοκήλη-υποθυρεοειδισμός, υπερθυρεοειδισμός, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, παράταση του διαστήματος QT, εμβρυϊκή βραδυκαρδία κ.α. Γι' αυτούς

τους λόγους η αμιοδαρόνη θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητη. Ακόμη, σε περίπτωση μακροχρόνιας χορήγησης σε γυναίκα που επιθυμεί να κυοφορήσει, θα πρέπει η διακοπή του φαρμάκου να γίνει πολλούς μήνες πριν τη σύλληψη ώστε να αποφευχθεί η έκθεση του εμβρύου καθώς η αμιοδαρόνη έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής.

Η αμιοδαρόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν συνίσταται ο θηλασμός σε περίπτωση λήψης του κυρίως λόγω κινδύνου ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού στο νεογνό.

Ιβουτιλίδη:

Η χορήγηση ιβουτιλίδης σε πειραματόζωα οδήγησε σε τερατογένεση, ενδομήτριο θάνατο και τοξικότητα του εμβρύου, παρενέργειες οι οποίες όμως παρατηρήθηκαν κυρίως σε πολλαπλάσιες δόσεις της συνιστώμενης. Δεν υπάρχουν αναφορές και μελέτες με το συγκεκριμένο φάρμακο σε ανθρώπους, ωστόσο θεωρείται ότι η χορήγηση του φαρμάκου ιδιαίτερα μετά το 1^ο τρίμηνο μπορεί να γίνει σε περιπτώσεις που έχει ένδειξη από τη στιγμή που έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής (περίπου 6 ώρες), η χορήγηση του ενδείκνυται σε σοβαρή ασθένεια της μητέρας (ανάταξη φλεβοκομβικού ρυθμού σε κολπική μαρμαρυγή ή περυγισμό πρόσφατης έναρξης) και η θεραπεία με ιβουτιλίδη θα ήταν μόνο για μικρό χρονικό διάστημα και υπό επίβλεψη σε νοσοκομειακό περιβάλλον.

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χορήγηση του φαρμάκου σε θηλάζουσες μητέρες. Ωστόσο, επειδή το φάρμακο έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα per os (3%), το νεογνό θα απορροφά ελάχιστες μόνο ποσότητες του φαρμάκου.

Αδενοσίνη:

Η χρήση της αδενοσίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας δεν αντενδείκνυται και όλες οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανωμαλιών στο έμβρυο ή νεογνό με την χορήγηση της.

β – Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές:

Οι β – αδρενεργικοί ανταγωνιστές αποτελούν μία κατηγορία φαρμάκων με μεγάλη ετερογένεια. Δεν συνδέονται με τερατογενέσεις και θεωρούνται σχετικά ασφαλή στην κύηση. Η χορήγηση όλων των β – ανταγωνιστών συνδέεται με μειωμένο βάρος γέννησης και βάρος πλακούντα, παρενέργεια η οποία παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό σε θεραπεία κατά το 2^ο τρίμηνο και με β – ανταγωνιστές οι οποίοι στερούνται εγγενούς συμπαθητικομιμητικής δράσης (ΕΣΔ). Η θεραπεία που περιορίζεται στο 3^ο τρίμηνο κατά κύριο λόγο επηρεάζει το βάρος του πλακούντα χωρίς σημαντική διαφορά στο βάρος γέννησης. Σε μελέτες που συνέκριναν την χορήγηση **ατενολόλης** (καρδιοεκλεκτικού β₁ ανταγωνιστή χωρίς ΕΣΔ) με **πινδολόλης** (μη εκλεκτικού β ανταγωνιστή με ΕΣΔ) κατά το 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε έγκυες με υπέρταση κύησης δεν υπήρξαν διαφορές στο βάρος γέννησης, ωστόσο το βάρος πλακούντα των γυναικών που έλαβαν ατενολόλη ήταν σημαντικά μικρότερο σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν πινδολόλη. Ακόμη, σε σύγκριση των δύο αυτών β – ανταγωνιστών διαπιστώθηκε μόνο με την ατενολόλη μείωση του καρδιακού ρυθμού των εμβρύων.

Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί η **λαβεταλόλη**, η οποία παρουσιάζει δράση α₁/β ανταγωνιστή ενώ παρουσιάζει δράση μερικού β₂ αγωνιστή. Χορηγείται σε υπέρταση της κύησης και μάλιστα μία μετα-ανάλυση συμπέρανε ότι η χορήγηση λαβεταλόλης σε υπέρταση κύησης με όψιμη έναρξη ήταν ανώτερη της χορήγησης υδραλαζίνης ή διαζοξιδης. Ακόμη, η λαβεταλόλη φαίνεται να μειώνει την επίπτωση συνδρόμου

αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών, αυξάνοντας την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα πιθανώς μέσω της δράσης του ως β_2 αγωνιστή. Γι' αυτό προτιμάται σε θεραπεία υπέρτασης εγκύου με επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό. Τα νεογνά γυναικών που έλαβαν β – ανταγωνιστή οποιασδήποτε κατηγορίας σε μικρή χρονική απόσταση από τον τοκετό θα πρέπει να παρακολουθούνται για 24 – 48 ώρες για βραδυκαρδία, υπογλυκαιμία καθώς και άλλα συμπτώματα β αδρενεργικής αναστολής όπως αναπνευστική δυσχέρεια. Το παραπάνω προφυλακτικό μέτρο θα πρέπει να γίνει και σε νεογνά γυναικών που έλαβαν β – αναστολέα με ΕΣΔ παρ' όλο που δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από αναστολή β - αδρενεργικών υποδοχέων σε αυτήν την κατηγορία.

Όσον αφορά στη γαλουχία, η χορήγηση β – ανταγωνιστών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και προτιμότερο είναι να αποφεύγονται. Υπάρχει αναφορά βραδυκαρδίας, υπότασης και κυάνωσης σε τελειόμηνο νεογνό το οποίο θήλαζε και του οποίου η μητέρα λάμβανε ατενολόλη. Σε περίπτωση θηλασμού θα πρέπει τα νεογνά να παρακολουθούνται για συμπτώματα β αδρενεργικού αποκλεισμού. (βραδυκαρδία, υπόταση κλπ.)

Υδραλαζίνη:

Η υδραλαζίνη χορηγείται ευρέως κατά τη κύηση για την αντιμετώπιση υπέρτασης. Διέρχεται τον πλακούντα και επιτυγχάνει στο έμβρυο συγκεντρώσεις στον ορό ίσες με αυτές στη μητέρα. Δεν υπάρχουν αναφορές που να συνδέουν τη χρήση υδραλαζίνης με συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεογνικής θρομβοπενίας και αιμορραγίας λόγω μητρικής χρήσης υδραλαζίνης καθημερινώς κατά τη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης ωστόσο δεν είναι σαφές αν η επιπλοκή αυτή οφείλεται στο φάρμακο ή στη νόσο (υπέρταση). Ακόμη υπάρχει αναφορά πρόκλησης φαρμακευτικού λύκου σε έγκυο γυναίκα την 28^η εβδομάδα κύησης μετά από χορήγηση για μία περίοδο 5 ημερών. Η μητέρα εμφάνισε εξάνθημα, αρθραλγία και αμφοτερόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή. Έγινε πρόκληση τοκετού λόγω εμβρυϊκής δυσφορίας και το νεογνό βάρους 780g απεβίωσε μετά από 36 ώρες λόγω περικαρδιακής συλλογής που οδήγησε σε επιπωματισμό, επιπλοκή που αποδόθηκε στον φαρμακευτικό λύκο.

Η υδραλαζίνη θεωρείται συμβατή με το θηλασμό.

Μεθυλντόπα:

Η μεθυλντόπα χορηγείται ευρέως κατά τη κύηση για αντιμετώπιση υπέρτασης. Διέρχεται τον πλακούντα και επιτυγχάνει συγκεντρώσεις στον όρο του εμβρύου παρόμοιες με της μητέρας. Σε μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους η μεθυλντόπα δεν έχει συσχετισθεί με βλάβες του εμβρύου αυξημένες συγγενείς ανωμαλίες. Έχει αναφερθεί μείωση της συστολικής πίεσης σε νεογνά μητέρων που λάμβαναν μεθυλντόπα 4-5mmHg για 1-2 μέρες, ωστόσο η μείωση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Η μεθυλντόπα μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια κατά το θηλασμό.

Διαζοξίδη:

Η διαζοξίδη έχει χρησιμοποιηθεί κατά την εγκυμοσύνη για περιπτώσεις σοβαρής υπέρτασης. Η χορήγηση σε πειραματόζωα συνδέθηκε με μειωμένη εμβρυϊκή – νεογνική επιβίωση καθώς και εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης. Έχει συνδεθεί με παροδική εμβρυϊκή ταχυκαρδία λόγω της ταχείας μείωσης της αρτηριακής πίεσης της εγκύου. Ακόμη, η διαζοξίδη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μυοχάλαση στο μυομήτριο και μπορεί να αναστέλλει τις συστολές της μήτρας κατά τον τοκετό.

Συμπερασματικά, η διαζοξίδη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά την κύηση και κυρίως αφού αποτύχουν θεραπείες με πιο ασφαλή φάρμακα για τον έλεγχο της υπέρτασης.

Λοσαρτάνη:

Η χρήση της κατά την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα το 2^ο και 3^ο τρίμηνο μπορεί να προκαλέσει τερατογενέσεις και σοβαρή εμβρυϊκή και νεογνική τοξικότητα παρόμοια με αυτή που προκαλείται από τους αναστολείς ΜΕΑ. (νεφρικές ανωμαλίες και δομικές ανωμαλίες των οστών του κρανίου, νεφροτοξικότητα που καταλήγει σε ανουρία και oligάμνιο, πνευμονική υποπλασία, υποπλασίες άκρων, ανοικτό βοτάλειο πόρο, νεογνικό θάνατο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, προωρότητα, σοβαρή νεογνική υπόταση κ.α.) Γι' αυτό η χορήγηση της πρέπει να αποφεύγεται.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση της λοσαρτάνης κατά τη γαλουχία, ωστόσο οι αναστολείς ΜΕΑ, οι οποίοι συγγενεύουν όσον αφορά το μηχανισμό δράσης με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, ταξινομούνται ως ασφαλή από την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής.

ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΝΙΤΡΩΔΗ

Νιτρογλυκερίνη:

Στην αντιμετώπιση της στηθάγχης. Λόγω της ταχείας έναρξης αγγειοδιαστολής που προκαλεί έχει χρησιμοποιηθεί και στην σοβαρού βαθμού υπέρταση κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής. Επίσης, ως υπογλωσσίως κατά την εγκυμοσύνη, χωρίς αναφορές για τοξική δράση στο έμβρυο. Ερευνάται η πιθανότητα για χρήση της ως τοκολυτικός παράγων. Γενικώς θεωρείται ασφαλής για τη μητέρα και το έμβρυο αν και η χρήση της στην εγκυμοσύνη δεν είναι αρκετά συχνή, ειδικά στο πρώτο τρίμηνο. Έρευνες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει κάποια επίδραση στο έμβρυο ή στο νεογνό. Μια έρευνα για την επίδραση των αγγειοδιασταλτικών στο πρώτο τρίμηνο κύησης δεν έδωσε σαφή αποτελέσματα. 4 από 15 έμβρυα είχαν συγγενείς ανωμαλίες, αλλά ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι πάρα πολύ μικρός και επιπλέον δεν είναι γνωστό ποιες από τις γυναίκες είχαν πάρει συγκεκριμένα νιτρογλυκερίνη. (Collaborative Perinatal Project)

Η νιτρογλυκερίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση της υπέρτασης κύησης, παρόλο που η αποτελεσματικότητά της μειώνεται όταν η ασθενής έχει συνοδό υπερφόρτωση όγκου. Σε δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε παροδική εμβρυϊκή βραδυκαρδία, η οποία τερματίστηκε με τη διακοπή του φαρμάκου και απεφεύχθη με την επαναχορήγηση του σε χαμηλότερη δοσολογία.

Σε 6 ασθενείς με σοβαρού βαθμού προεκλαμψία, η ενδοφλέβια χορήγηση νιτρογλυκερίνης, φάνηκε όχι μόνο να μειώνει την υπέρταση αλλά και τις αιμοδυναμικές αλλαγές συνεπεία της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Και στις 6 υπήρξαν αλλαγές στον καρδιακό ρυθμό του εμβρύου, καθώς και μη δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία και έμετος.

Σε 1 γυναίκα 25 ετών με έμφραγμα μυοκαρδίου στις 26 εβδομάδες κύησης, η χρήση νιτρογλυκερίνης από το στόμα και ενδοφλεβίως δεν προκάλεσε σημαντική υπόταση, και δεν φάνηκε να επηρεάζει το έμβρυο. Η γυναίκα γέννησε στις 35 εβδομάδες και το

νεογνό ήταν ζων και αρτιμελές. Το ίδιο για άλλα 3 περιστατικά τα οποία αναφέρονται στη βιβλιογραφία, ένα εκ των οποίων επί τριδύμου κυήσεως.

Δύο περιπτώσεις καταγράφονται όπου η νιτρογλυκερίνη χρησιμοποιείται σε καισαρική τομή με συνεσπασμένη μήτρα για την παράδοση των εμβρύων. Το ίδιο σε ανώμαλα σχήματα, με ισχιακές προβολές, όπου η χορήγηση βοήθησε στην αποπεράτωση φυσιολογικών τοκετών.

Η νιτρογλυκερίνη έχει χορηγηθεί ως τοκολυτικό, με τη μορφή διαδερμικών επιθεμάτων όπου ο τοκετός καθυστέρησε κατά μέσο όρο 59 ημέρες, σε περιπτώσεις εμβρυικής δυσφορίας όπου επηρέασε το Apgar score στο πρώτο λεπτό αλλά όχι στο πέμπτο, και σε περιπτώσεις κατακράτησης πλακούντα.

Νιτροπρωσσικό:

Στην εγκυμοσύνη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση σοβαρής υπέρτασης, και κατά τη διάρκεια χειρουργείων για ανευρύσματα. Δεν έχει συνδεθεί με συγγενείς ανωμαλίες. Έχει σε μερικές περιπτώσεις παρατηρηθεί παροδική εμβρυική βραδυκαρδία.

Δινιτρικός Ισοσορβίτης:

Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της στηθάγχης και της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε πειραματόζωα προκαλεί δοσοεξαρτώμενες βλάβες στο έμβρυο, αλλά σε δόσεις πολλαπλάσιες (35-150 φορές) των ανώτερων που χορηγούνται στον άνθρωπο.

Έρευνες υποστηρίζουν ότι στην προεκλαμψία όχι μόνον μειώνει την υπέρταση, αλλά δρα και αναστρέφοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στο επίπεδο της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας.

Λόγω του μοριακού του βάρους απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, χωρίς αναφορές για τοξική δράση.

Μονονιτρικός Ισοσορβίτης:

Ο κύριος μεταβολίτης του δινιτρικού ισοσορβίτη, χωρίς ενδείξεις για τοξική δράση κατά την εγκυμοσύνη.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Μ.Ε.Α.

Καπτοπρίλη:

Ανταγωνιστικός αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, χρησιμοποιείται στην υπέρταση και στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε έρευνες με πειραματόζωα έχει συνδεθεί με ενδομήτριο θάνατο, εμβρυική υποξία, και τερατογενέσεις. Και στους ανθρώπους φαίνεται ότι έχει τερατογενετικές ιδιότητες, ειδικά όταν χρησιμοποιείται στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο, προκαλώντας νεφρικές ανωμαλίες και δομικές ανωμαλίες των οστών του κρανίου. Επίσης, νεφροτοξικότητα που καταλήγει σε ανουρία και ολιγάμνιο, πνευμονική υποπλασία, υποπλασίες άκρων,

ανοικτό βοτάλειο πόρο, νεογνικό θάνατο, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, προωρότητα, σοβαρή νεογνική υπόταση.

Η αιτία της τοξικής δράσης των α-MEA πιθανόν είναι η εμβρυική υπόταση και μειωμένη νεφρική αιμάτωση, επειδή το έμβρυο χρειάζεται τα σχετικά υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II για να διατηρήσει ικανοποιητικά επίπεδα νεφρικής κάθαρσης και σπειραματικής διήθησης.

Πολλές μελέτες

Επομένως, οι α-MEA αντενδείκνυνται στην κύηση. Αν είναι απολύτως απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν λόγω ασθένειας της μητέρας, θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση σε συνδυασμό με στενή παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και του αμνιακού υγρού. Αν παρουσιαστεί ολιγοάμνιο, διακοπή του φαρμάκου ίσως διορθώσει το πρόβλημα αλλά μπορεί να έχει γίνει ήδη μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη στο έμβρυο που να το οδηγήσει στο θάνατο. Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας στις οποίες συνταγογραφούνται α-MEA θα πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές τερατογενετικές του ιδιότητες.

Η καπτοπρίλη δεν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και μπορεί να χορηγείται με ασφάλεια κατά τον θηλασμό.

Εναπρίλη:

Ως ανωτέρω, η εναλαπρίλη είναι ένας α-MEA που φαίνεται να είναι τερατογόνος για το ανθρώπινο έμβρυο, ιδιαίτερα στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο.

Η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής ταξινομεί την εναλαπρίλη ως ένα φάρμακο ασφαλές κατά την γαλουχία, αφού τα επίπεδα αυτού και των μεταβολιτών του που ανιχνεύονται στο μητρικό γάλα είναι αμελητέα.

Λυσινοπρίλη, Κουιναπρίλη:

Ως ανωτέρω.

Φοσινοπρίλη:

Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για την συγκεκριμένη ουσία και την επίδραση της στην κύηση, πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως τα υπόλοιπα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Φουροσεμίδη:

Ισχυρό διουρητικό. Σε πειραματόζωα σε πολύ μεγάλες δόσεις προκαλεί θάνατο μητέρας και εμβρύου, ενώ σε μικρότερες έχει σημειωθεί μια αύξηση στα ποσοστά υδρονέφρωσης και σκελετικών ανωμαλιών.

Οι μόνες ενδείξεις χορήγησης της στην κύηση θα πρέπει να είναι καρδιαγγειακές διαταραχές όπως το πνευμονικό οίδημα, η σοβαρή υπέρταση και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η φουροσεμίδα διαπερνά τον πλακούντα. Έχει παρατηρηθεί αυξημένη παραγωγή ούρων από το έμβρυο μετά από χορήγηση της στη μητέρα. Δεν της έχουν αποδοθεί

τερατογενετικές ιδιότητες, παρόλαυτα υπάρχει ο κίνδυνος μείωσης του όγκου του πλάσματος και μειωμένης αιμάτωσης του πλακούντα άρα αποφεύγεται στην υπέρταση της κύησης. Δεν προκαλεί θρομβοκυτταροπενία όπως τα θειαζιδικά διουρητικά. Στην τοξιναιμία της κύησης αυξάνει περαιτέρω τα επίπεδα του ουρικού οξέος στο πλάσμα.

Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά φαίνεται να είναι ασφαλές.

Βουμετανίδη:

Είναι ένα διουρητικό της αγκύλης, παρόμοιο με την φουροσεμίδη σε δράση, ενδείξεις και αντενδείξεις.

Κατά το θηλασμό πρέπει να χορηγείται με προσοχή καθώς κάποια διουρητικά καταστέλλουν την παραγωγή γάλακτος.

Χλωροθειαζίδη:

Διουρητικό της κατηγορίας των θειαζιδών. Η κατηγορία αυτή δεν έχει συνδεθεί με τερατογόνο δράση, και πέρα από τις συνήθεις αντενδείξεις των διουρητικών οι κίνδυνοι που παρουσιάζει για το έμβryo είναι : υπογλυκαιμία, θρομβοκυτταροπενία, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, και θάνατος από επιπλοκές στη μητέρα. Πιθανόν επίσης να δρουν στις λείες μυικές ίνες και να καθυστερούν τον τοκετό.

Στη γαλουχία αν και η χορήγηση τους θεωρείται ασφαλής, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θρομβοκυτταροπενίας του νεογνού και ίσως καταστολή της παραγωγής γάλακτος.

Σπιρονολακτόνη:

Καλιοσυντηρητικό διουρητικό, έχει επίσης αντιανδρογονικές ιδιότητες και προγεσταγονική δράση. Δεν έχει συνδεθεί με τερατογενέσεις, αλλά μια επιπλέον αντένδειξη σε σχέση με τα άλλα διουρητικά ίσως είναι η θηλεοποίηση που προκαλεί σε έμβρυα πειραματοζώων.

Είναι συμβατή με τη γαλουχία.

Τριαμετερένη:

Καλιοσυντηρητικό διουρητικό και ασθενής ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος. Ενδείξεις και αντενδείξεις ως ανωτέρω.

Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλεια του.

ΙΝΟΤΡΟΠΑ

Δακτυλίτιδα:

Δεν υπάρχουν αναφορές για καμία από τις καρδιακές γλυκοσίδες που να τις συνδέουν με συγγενείς ανωμαλίες, ενώ και έρευνες σε πειραματόζωα δεν έχουν καταδείξει κάποια τερατογόνο δράση.

Περνάνε ταχέως στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και συσσωρεύονται κυρίως στην εμβρυική καρδιά η οποία όμως έχει μειωμένη δεσμευτική ικανότητα για τις ουσίες αυτές. Όσο πιο προχωρημένη η κύηση τόσο περισσότερο περνάει η ουσία στο έμβρυο.

Η διγοξίνη έχει χρησιμοποιηθεί για παθήσεις της μητέρας και του εμβρύου χωρίς πρόκληση εμβρυικής βλάβης. Σε περιπτώσεις υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας του εμβρύου που δεν ανταποκρινόταν στην έμμεση χορήγηση μέσω της μητέρας, χορηγήθηκε απευθείας στο έμβρυο με καλά αποτελέσματα.

Μια περίπτωση αναφέρεται όπου σε υπερδοσολογία της μητέρας, ο τοκετός έγινε 4 μέρες μετά και το νεογνό κατέληξε σε 3 ημέρες.

Η διγοξίνη απεκκρίνεται σε αμελητέα και ασφαλή ποσά στο μητρικό γάλα.

Δοβουταμίνη:

Συμπαθομιμητικό που προσομοιάζει δομικά στη ντοπαμίνη. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν κανένα κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη γαλουχία.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ

Αμρινόνη:

Ινότροπο και αγγειοδιασταλτικό, χρησιμοποιείται κυρίως στην βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε πειραματόζωα έχει τερατογόνο δράση σε ορισμένα είδη μόνο και προκαλεί κυρίως σκελετικές ανωμαλίες.

Λόγω του μοριακού της βάρους πιθανόν απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία για την δράση της.

Μιλρινόνη:

Ινότροπο, για την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν κατέδειξαν καμία σύνδεση με συγγενείς ανωμαλίες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον θηλασμό.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

Βεραπαμίλη:

Η βεραπαμίλη χρησιμοποιείται κυρίως ως αντιαρρυθμικό.

Έρευνες σε πειραματόζωα δεν την έχουν συνδέσει με συγγενείς ανωμαλίες, αν και σε πολύ μεγάλες δόσεις πιθανόν να προκαλεί καθυστέρηση της ανάπτυξης έως και ενδομήτριο θάνατο λόγω τοξικότητας στη μητέρα.

Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της εμβρυικής ταχυκαρδίας, εμμέσως με χορήγηση στη μητέρα, αλλά και ενδομητρίως. Τα αποτελέσματα ήταν καλά, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο ή νεογνό.

Μία μόνο περίπτωση αναφέρεται στη βιβλιογραφία, όπου η χορήγηση βεραπαμίλης κατά την κύηση πιθανόν συνδέεται με την ανάπτυξη συγγενούς υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

Άλλοι κίνδυνοι από τη χρήση της είναι η εκσεσημασμένη υπόταση μετά από ταχεία χορήγηση της και η μειωμένη πλακουντιακή αιμάτωση.

Η βεραπαμίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, χωρίς να έχει κάποια δράση στο νεογνό.

Διλτιαζέμη:

Αναστολέας διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιείται κυρίως στην στηθάγχη. Σε πειραματόζωα προκαλεί αυξημένη εμβρυική και νεογνική θνησιμότητα καθώς και σκελετικές ανωμαλίες.

Στους ανθρώπους τα αντίστοιχα δεδομένα είναι ανεπαρκή. Σε μία γυναίκα 34 ετών, άρχισε η χορήγηση διλτιαζέμης και διντρικού ισοσορβίτη από τον πρώτο μήνα μέχρι και τον τοκετό στις 37 εβδομάδες, λόγω ισχαιμίας μυοκαρδίου. Η κύηση ήταν δίδυμος, και τα δύο νεογνά ήταν ζώντα και αρτιμελές. Άλλες έρευνες δεν έχουν συνδέσει την διλτιαζέμη με τερατογόνο δράση στο ανθρώπινο έμβρυο.

Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικός παράγων.

Απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, και παρά τα ελλειπή δεδομένα η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής καταχωρεί το φάρμακο αυτό ως συμβατό με τη γαλουχία.

Νιφεδιπίνη:

Η χρήση της στην εγκυμοσύνη είναι αμφιλεγόμενη.

Αφενός έχει αποδειχθεί τερατογόνο σε κάποια είδη ζώων, όπου προκάλεσε σκελετικές ανωμαλίες, λυκόστομα, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη και ενδομήτριο θάνατο. Αν και τα δεδομένα αυτά δεν έχουν επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο η χρήση της πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις που τα άλλα αντιυπερτασικά έχουν αποτύχει.

Η νιφεδιπίνη είναι αποτελεσματική στην προεκλαμψία αλλά δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται με θεϊκό μαγνήσιο καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εκσεσημασμένης υπότασης και πλήρους νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Για τη γαλουχία, ως ανωτέρω.

Νιμοδιπίνη:

Χρησιμοποιείται για να μειώσει την συχνότητα και βαρύτητα των συνεπειών μετά από υπαραχνοειδή αιμορραγία λόγω ρήξης ανευρυσμάτων.

Σε πειραματόζωα έχει αποδειχθεί τερατογόνος και εμβρυοτοξική, αν και στον άνθρωπο δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής τέτοια δεδομένα.

Για τη γαλουχία, ως ανωτέρω.

Νισολδιπίνη:

Αναστολέας διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιυπερτασική του δράση.

Δεν έχει τερατογόνο δράση, και εμβρυοτοξική δράση παρουσιάζει μόνο σε δόσεις που είναι τοξικές και για τη μητέρα.

Για τη γαλουχία, ως ανωτέρω.

Νικαρδιπίνη:

Στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, της στηθάγχης, και ως τοκολυτικό.

Τερατογόνες ιδιότητες δεν της έχουν αποδοχεί, αν και θεωρείται εμβρυοτοξικό σε υψηλές δοσολογίες.

Φελοδιπίνη:

Κυρίως ως αντιυπερτασικό.

Σε πειραματόζωα προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες, κυρίως στην ανάπτυξη των άκρων με υποπλασία των φαλάγγων κ.α. Η τερατογόνος δράση φαίνεται ότι είναι δόσοεξαρτώμενη.

Στους ανθρώπους δεν έχουν αναφερθεί παρόμοιες περιπτώσεις.

Στον θηλασμό στα πειραματόζωα προκαλεί σε μερικά είδη υπερπλασία των μαζικών αδένων, κάτι το οποίο δεν έχει σημειωθεί σε ανθρώπινα νεογνά.

Αμλοδιπίνη:

Αναστολέας διαύλων ασβεστίου που χρησιμοποιείται ως αντιυπερτασικό και στην αντιμετώπιση της στηθάγχης.

Σε πειραματόζωα δεν έχει αποδειχθεί τερατογόνο ή εμβρυοτοξικό και στον άνθρωπο τα δεδομένα είναι ανεπαρκή.

**ΦΑΡΜΑΚΑ
ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ,
ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΟΥΣΙΩΝ	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	Κοντοπίδης Ιωάννης	200400082
ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	Κορδίνας Βασίλειος	200400227
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	Κορδίνας Βασίλειος	200400227
ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ	Κοντόκωστας Κίμωνας	200400081
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	Κοντόκωστας Κίμωνας	200400081
ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑΣ	Κοντοπίδης Ιωάννης	200400082
ΑΛΚΟΟΛ	Κολοβού Αντωνία	200400077
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ	Κοντογεωργάκη Όλγα	200400080

Τα περισσότερα φάρμακα που επηρεάζουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) δρουν μεταβάλλοντας κάποιο στάδιο στη διεργασία της νευροδιαβίβασης. Τα φάρμακα που επιδρούν στο ΚΝΣ μπορεί να δρουν προσυναπτικά επηρεάζοντας την παραγωγή, την αποθήκευση ή τον τερματισμό της δράσης των νευροδιαβιβαστών. Άλλες ουσίες μπορεί να ενεργοποιούν ή να αποκλείουν τους μετασυναπτικούς υποδοχείς.

ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η πιθανότητα μιας υγιούς γυναίκας να γεννήσει ένα νεογνό με συγγενείς ανωμαλίες είναι περίπου 4% και ο κίνδυνος αυξάνει στο 6% για τις εγκύους που λαμβάνουν ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο. Ο μέγιστος κίνδυνος για το έμβρυο είναι στη διάρκεια της οργανογένεσης (1ο τρίμηνο). Η τερατογόνος δράση αυξάνεται όταν γίνεται χρήση 2 ή περισσότερων φαρμάκων. Οι γυναίκες που έχουν ανάγκη αντιεπιληπτικής αγωγής πρέπει να παίρνουν το πιο αποτελεσματικό σκεύασμα στη μικρότερη δυνατή δοσολογία. Οι γενικευμένοι σπασμοί μπορούν να προκαλέσουν είτε αυτόματη αποβολή είτε βλάβη στο έμβρυο λόγω παρατεταμένης υποξίας. Υπάρχουν αναφορές ακόμα και για ενδομήτριο θάνατο μετά από ένα μόνο επεισόδιο σπασμών.

Αμινογλουτεθιμίδη (φάρμακο κατηγορίας D)

Η αμινογλουτεθιμίδη είναι ένα ήπιο αντιεπιληπτικό που χρησιμοποιείται και για φαρμακευτική επινεφριδεκτομή. Δεν υπάρχουν έρευνες που να περιγράφουν τη διαπλακουντιακή μεταφορά της αμινογλουτεθιμίδης. Έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση αρρενοποίησης στο έμβρυο, αν και δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από χορήγηση στο 1ο ή νωρίς στο 2ο τρίμηνο της κύησης. Η αρρενοποίηση μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων.

Βρωμίδια (φάρμακα κατηγορίας D)

Έχει αναφερθεί σημαντικός κίνδυνος από τη χρήση τους κατά την εγκυμοσύνη.

Καρβαμαζεπίνη, Οξκαρβαζεπίνη (φάρμακα κατηγορίας D και C αντίστοιχα)

Η χρήση των φαρμάκων αυτών στην εγκυμοσύνη έχει συνδυαστεί με αυξημένη επίπτωση μειζόνων και ελασσόνων ανωμαλιών, με συχνότερα αναφερόμενες τις ανωμαλίες του νευρικού, του καρδιαγγειακού, του ουροποιητικού καθώς και την υπερωϊοσχιστία. Ένα σύνολο ανωμαλιών οφειλόμενων στην καρβαμαζεπίνη είναι γνωστό ως εμβρυϊκό σύνδρομο καρβαμαζεπίνης και αποτελείται από ελάχιστονες κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, ονυχοδακτυλική υποπλασία και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η παρουσία διανοητικών διαταραχών είναι αμφιλεγόμενη. Η μείωση του φυλλικού οξέος επίσης μπορεί να προκαλέσει διαμαρτίες διάπλασης του νευρικού σωλήνα. Γι' αυτό και πρέπει να γίνεται έλεγχος της aFP και να χορηγείται συμπληρωματικά φυλλικό οξύ. Παρ' όλο που οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται και να συμβουλευονται για τις πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις, αν η χρήση της καρβαμαζεπίνης κρίνεται αναγκαία, δεν θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς τα οφέλη από την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων υπερτερούν έναντι των πιθανών εμβρυϊκών βλαβών.

Κλοναζεπάμη (φάρμακο κατηγορίας D)

Από δημοσιευμένες μελέτες χορήγησης κλοναζεπάμης στο 1ο τρίμηνο, παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση μείζονος αναπτυξιακής ανωμαλίας. Παρόλο που η αληθής επίπτωση της τερατογονικότητας και τοξικότητας δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα υπάρχοντα μέχρι τώρα στοιχεία, ο κίνδυνος ανεπιθύμητης έκβασης στην εγκυμοσύνη φαίνεται να είναι μικρός. Το πιο σωστό είναι να αποφεύγεται η χρήση της κλοναζεπάμης κατά το 1ο τρίμηνο, αλλά αν αυτή κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να χορηγείται ακόμα και κατά την περίοδο της κύησης.

Εθοσουξιμίδη, Φαινσουξιμίδη (φάρμακα κατηγορίας C)

Μικρός ο κίνδυνος από τη χρήση τους κατά την εγκυμοσύνη.

Φελβαμάτη (φάρμακο κατηγορίας C)

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη λήψη του φαρμάκου κατά την εγκυμοσύνη. Από δεδομένα σε αρουραίους και κουνέλια προκύπτει αυξημένος κίνδυνος.

Γκαμπαπεντίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Τα περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του φαρμάκου στις έγκυες μας περιορίζουν από το να κάνουμε μία πλήρη αξιολόγηση του εμβρυϊκού/νεογνικού κινδύνου. Επειδή η ουσία συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά, ο πραγματικός κίνδυνος πρόκλησης ανωμαλιών δεν μπορεί να υπολογιστεί με σιγουριά. Σε έρευνες με χρήση μονοθεραπείας γκαμπαπεντίνης παρατηρήθηκε μια αναπτυξιακή ανωμαλία που ίσως να σχετίζεται με τη χρήση του φαρμάκου. Εάν η χορήγησή της κρίνεται απαραίτητη σε μία έγκυο, θα πρέπει να χορηγείται, καθώς τα οφέλη υπερτερούν έναντι των πιθανών κινδύνων.

Λαμοτριγίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Από τα στοιχεία κλινικών μελετών χορήγησης λαμοτριγίνης στην εγκυμοσύνη, προκύπτει σχετικά αυξημένος κίνδυνος για το έμβρυο. Σημαντική αύξηση του κινδύνου παρουσιάζεται όταν η λαμοτριγίνη συνδυάζεται με βαλπροϊκό. Οι έγκυες που κάνουν χρήση λαμοτριγίνης πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιστιών στο έμβρυο. Επίσης, επιβεβλημένη είναι και η επιβεβαίωση του αν η λαμοτριγίνη αποτελεί μία ακόμη εξαίρεση στην παρατήρηση ο, τι όλα τα γνωστά ανθρώπινα τερατογόνα προκαλούν τερατογένεση και σε διάφορα άλλα είδη ζώων.

Λεβετιρακετάμη (φάρμακο κατηγορίας C)

Τα δεδομένα από πειραματόζωα υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αλλά τα περιορισμένα στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους δεν δείχνουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών. Παρά την ανάγκη για επιβεβαίωση, σοβαρή αναστολή της ανάπτυξης έχει επίσης παρατηρηθεί. Δεν είναι γνωστό επίσης εάν η λεβετιρακετάμη προκαλεί ανεπάρκεια φυλλικού οξέος αλλά σε περίπτωση που συνδυαστεί με άλλα αντιεπιληπτικά, μπορεί εκείνα να προκαλέσουν αυτή την ανεπάρκεια.

Θεικό Μαγνήσιο (φάρμακο κατηγορίας B)

Η χορήγηση θεικού μαγνησίου στην έγκυο για αντιεπιληπτική ή τοκολυτική δράση δεν θέτει συνήθως το έμβρυο ή το νεογνό σε κινδύνους. Παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να συσχετιστεί με υποκαλιαιμία στο έμβρυο η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ραχίτιδα. Νεογνική καταστολή του νευρικού μπορεί επίσης να παρουσιαστεί, με αναπνευστική καταστολή, μυϊκή αδυναμία και απώλεια αντανακλαστικών.

Μεθοβαρβιτάλη (φάρμακο κατηγορίας D)

Η μεθοβαρβιτάλη είναι ένα βαρβιτουρικό με ηρεμιστικές, υπνωτικές και αντιεπιληπτικές δράσεις. Τα βαρβιτουρικά περνούν τον πλακούντα με μεγαλύτερη συγκέντρωση στον πλακούντα, το ήπαρ και τον εγκέφαλο του εμβρύου. Η χρήση της μεθοβαρβιτάλης είναι συμβατή σε αναγκαίες περιπτώσεις με την κύηση, καθώς τα πλεονεκτήματα για τη μητέρα υπερτερούν έναντι του εμβρυϊκού/νεογνικού κινδύνου.

Μεθοσουξιμίδη (φάρμακο κατηγορίας C)

Δεν υπάρχουν στοιχεία δυσμενούς επίδρασης στο έμβρυο.

Παραμεθαδιόνη, Τριμεθαδιόνη (φάρμακα κατηγορίας D)

Εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου για το έμβρυο σε σύγκριση με άλλα αντιεπιληπτικά, τα φάρμακα αυτά αντενδείκνυνται κατά την εγκυμοσύνη, ιδίως κατά τη διάρκεια του 1ου τριμήνου.

Φαινοτοΐνη, Φαινοβαρβιτάλη, Πριμιδόνη (φάρμακα κατηγορίας D)

Η θεραπεία με αυτά τα φάρμακα στην επιληπτική έγκυο θέτει το έμβρυο σε κίνδυνο μειζόνων και ελασσόνων ανωμαλιών, αιμορραγιών στον τοκετό και εξάρτησης (κυρίως από τη φαινοβαρβιτάλη). Έχει υπολογιστεί ο, τι το 7–10% των εμβρύων που εκτίθενται στη φαινοτοΐνη θα αναπτύξουν υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), θα έχουν δυσμορφίες στο πρόσωπο, ανωμαλίες στα άκρα, καθώς και κινητική και αναπτυξιακή καθυστέρηση στην παιδική ηλικία. Το 3% θα εμφανίσουν λαγώχειλο, λυκόστομα ή μικροκεφαλία. Επίσης πιθανόν να παρουσιάσουν στη νεογνική περίοδο διαταραχές των παραγόντων πήξης που σχετίζονται με τη βιταμίνη Κ. Αυτό μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση βιταμίνης Κ στη μητέρα στο 3ο τρίμηνο και κατά τη γέννηση στο νεογνό. Ανεπιθύμητες επιπτώσεις στη νευροσυμπεριφορική ανάπτυξη έχουν επίσης αναφερθεί. Συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των επιπέδων φυλλικού οξέος κατά τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων στην εγκυμοσύνη και η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος, ακόμα και πριν τη σύλληψη, στις γυναίκες που παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα στο αίμα. Ο κίνδυνος όμως για την έγκυο από τον μη έλεγχο της επιληψίας είναι σημαντικότερος από τον κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο. Συνιστάται επομένως να συνεχίζεται η χορήγηση τους και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Πρεγκαμπαλίνη, Τιαγκαμπίνη, Τοπιραμάτη, Ζονισαμίδα (φάρμακα κατηγορίας C)

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των φαρμάκων αυτών στην κύηση. Καλό θα ήταν λοιπόν να αποφεύγονται και αν αυτό δεν είναι εφικτό να χορηγούνται στη μικρότερη αποτελεσματική δόση και να συγχορηγείται φυλλικό οξύ.

Βαλπροϊκό οξύ (φάρμακο κατηγορίας D)

Το βαλπροϊκό οξύ προκαλεί τερατογένεση στον άνθρωπο. Ο απόλυτος κίνδυνος γέννησης ενός παιδιού με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα όταν το βαλπροϊκό οξύ χορηγηθεί μεταξύ 17ης και 30ης ημέρας από τη γονιμοποίηση είναι 1-2%. Ένα μοντέλο εμφάνισης ανωμαλιών του προσώπου, του εγκεφάλου, των δακτύλων, του ουρογεννητικού συστήματος και της νοητικής και φυσικής ανάπτυξης, έχει συσχετιστεί επίσης με το βαλπροϊκό οξύ. Μία συσχέτιση της δόσης χορήγησης και της εμφάνισης όλων αυτών των ανωμαλιών έχει επίσης αναφερθεί. Τέλος, άλλα προβλήματα όπως η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR), η υπερχολερυθριναιμία, η ηπατοτοξικότητα και η εμβρυϊκή και νεογνική δυσχέρεια απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Από τα αγχολυτικά φάρμακα ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η κατηγορία των βενζοδιαζεπινών. Τα βαρβιτουρικά δεν χρησιμοποιούνται πλέον.

BENZODIAZEPINES

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στη θεραπεία της κατάθλιψης που έχει επιπλακεί με δευτεροπαθές άγχος, της διαταραχής πανικού αλλά και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής. Οι γυναίκες που υποφέρουν από αγχώδεις διαταραχές κινδυνεύουν να εμφανίσουν υποτροπή ή επιδείνωση των συμπτωμάτων τους σε καταστάσεις όπως είναι η πρόκληση τοκετού, ο πρόωρος τοκετός, η αφαίρεση του πλακούντα καθώς και η καισαρική τομή. Αν και οι περισσότεροι υποστηρίζουν πως οι βενζοδιαζεπίνες δεν πρέπει να συνταγογραφούνται για περισσότερο από δύο εβδομάδες, ώστε να αποφεύγετε ο κίνδυνος εθισμού, στην πράξη οι ασθενείς πολύ συχνά καταναλώνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα αφού απαιτείτε περισσότερος χρόνος ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Έχει υπάρξει στο παρελθόν πολύ έντονη υποψία πως η έκθεση του εμβρύου που βρίσκετε στο πρώτο τρίμηνο σε βενζοδιαζεπίνες μπορεί να προκαλέσει χειλεοσχιστίες, υπερωιοσχιστίες, καθώς και πολλές ακόμη συγγενείς ανωμαλίες. Η επίσημη άποψη όμως της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας είναι πως τα συγκεκριμένα σκευάσματα δεν έχουν τερατογόνο δράση. Η έκθεση όμως από την άλλη του εμβρύου σε βενζοδιαζεπίνες πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα και σύνδρομο στέρησης στο νεογνό, άπνοια, υποθερμία, προβλήματα σίτισης καθώς και υπερτονία ευερεθιστότητα και τρόμο.

Διαζεπάμη (φάρμακο κατηγορίας D)

Όταν κάποιος προσπαθήσει να μελετήσει τη διεθνή βιβλιογραφία με σκοπό να αποφανθεί για την ασφάλεια λήψης της διαζεπάμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαπιστώνει πως η απάντηση δεν είναι και τόσο εύκολο να δοθεί. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί πάνω στο συγκεκριμένο θέμα είναι μεμονωμένες, μικρές σε έκταση και με αντιφατικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα μία έρευνα του 1989 υποστήριξε πως οχτώ νήπια γεννήθηκαν με ανωμαλίες του ΚΝΣ και αναπτυξιακή καθυστέρηση μετά από την έκθεση της μητέρας σε 30mg/ημέρα ή και περισσότερα σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παρόμοιες μελέτες μπορεί κανείς να βρει εύκολα αλλά αν από την άλλη συνεχίσει την έρευνα διαπιστώνει πως υπάρχουν και μελέτες που υποστηρίζουν το ακριβώς αντίθετο. Για παράδειγμα, τα βρέφη πέντε γυναικών που κατανάλωσαν μεγάλες ποσότητες διαζεπάμης με σκοπό να αυτοκτονήσουν γεννήθηκαν απολύτως φυσιολογικά. Εκτός όμως από τις διάφορες μελέτες πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη βάση σε ορισμένα επιβεβαιωμένα χαρακτηριστικά που αφορούν το συγκεκριμένο φάρμακο. Τόσο η διαζεπάμη όσο και ο μεταβολίτης της, η δυσμεθυλδιαζεπάμη, μπορεί να διαπεράσει ελεύθερα τον πλακούντα και να αποκτήσει στην εμβρυική κυκλοφορία μία συγκέντρωση που έχει και τριπλάσια τιμή συγκριτικά με αυτήν της μητρικής κυκλοφορίας. Η αυξημένη εμβρυική συγκέντρωση της διαζεπάμης έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε πολύ μικρές ηλικίες του κυήματος, όπως για παράδειγμα από τις έξι εβδομάδες. Με άλλα λόγια το φάρμακο μπορεί να βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον αναπτυσσόμενο οργανισμό την περίοδο της οργανογένεσης και αυτό είναι ένα γεγονός το οποίο δε μπορεί κανείς να παραβλέψει τόσο εύκολα.

Εκεί που φαίνεται πως οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν μεταξύ τους είναι πως η διαζεπάμη γίνεται επικίνδυνη όταν λαμβάνεται για παρατεταμένη χρονική περίοδο σε μεγάλη συγκέντρωση (περισσότερο από 30-40 mg/ημέρα) ή όταν λαμβάνεται πολύ κοντά στο χρόνο έναρξης τοκετού. Τα προβλήματα που μπορούν να παρουσιαστούν στις περιπτώσεις αυτές είναι δύο. Είτε το floppy infant syndrome (σε ελεύθερη μετάφραση σύνδρομο υποτονικού νεογνού) που χαρακτηρίζεται από υποτονία,

ληθαργικότητα και δυσκολία στο θηλασμό, είτε το το στερητικό σύνδρομο του νεογνού που εμφανίζει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ευερεθιστότητα, τρόμο, υπέρτονια, διάρροια/εμετό.

Συνοψίζοντας, τα δεδομένα για τη χρήση διαζεπάμης στην κύηση είναι αντιφατικά. Λόγω της άθροισης του φαρμάκου τόσο στην εμβρυική κυκλοφορία όσο και στο μητρικό γάλα η χρήση της συγκεκριμένης ουσίας είναι καλό να αποφεύγεται ή έστω να χορηγείται σε όσο το δυνατόν μικρότερες δόσεις. Δεν πρέπει επίσης κανείς να ξεχνάει πως αν μία μητέρα είναι εθισμένη στη διαζεπάμη δεν είναι σωστό να επιχειρείτε απότομη διακοπή τους αφού το πιθανότερο είναι ότι θα παρατηρηθούν πολλές σωματικές και ψυχολογικές συνέπειες.

Τριαζολάμη (φάρμακο κατηγορίας X)

Η τριαζολάμη είναι μία βενζοδιαζεπίνη βραχείας δράσης που χορηγείται κυρίως για τη θεραπεία της αμνησίας. Αν και το συγκεκριμένο σκεύασμα δεν έχει ενοχοποιηθεί για κάποια τερατογένεση, το γεγονός πως υπάρχει έντονη υποψία για πολλές από τις ουσίες της κατηγορίας των βενζοδιαζεπινών καθιστά απαραίτητη τη μελέτη της χορήγησης της τριαζολάμης κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία για το εάν η τριαζολάμη μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα. Κάτι τέτοιο όμως πρέπει να θεωρηθεί αναμενόμενο μιας και άλλες βενζοδιαζεπίνες όπως η διαζεπάμη μπορούν να περάσουν ανενόχλητες στην εμβρυική κυκλοφορία. Κάτι παρόμοιο πρέπει να ισχύει και για την άθροιση της τριαζολάμης στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για το ανθρώπινο γάλα αλλά πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει πως η τριαζολάμη περνάει με ευκολία στο γάλα των συγκεκριμένων ζώων.

Οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί για τη δράση της τριαζολάμης στο έμβρυο είναι πραγματικά πολύ λίγες και οι περισσότερες από αυτές δε μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια αφού εμπεριέχουν πολλά διαπλεκόμενα στοιχεία. Για παράδειγμα κάποιες από τις έρευνες έχουν διεξαχθεί από την ίδια την εταιρεία παραγωγής της τριαζολάμης ενώ κάποιες άλλες αφορούσαν γυναίκες που κατανάλωναν πολλά ακόμη φάρμακα πέραν της τριαζολάμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Με άλλα λόγια ασφαλές συμπέρασμα για τη χρήση της συγκεκριμένης φαρμακευτικής ουσίας δε μπορεί να βγει αλλά οι ιατροί που παρακολουθούν μία εγκυμοσύνη οφείλουν να είναι πολύ προσεκτικοί στη συνταγογράφηση της τριαζολάμης.

Λοραζεπάμη (φάρμακο κατηγορίας D)

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γενικευμένης επιληπτικής κατάστασης καθώς και ως ηρεμιστικό πριν από την αναισθησία. Έρευνες για τη χρήση της ουσίας στην εγκυμοσύνη έχουν διεξαχθεί σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το φάρμακο είναι ικανό να προκαλέσει αρκετές συγγενείς ανωμαλίες όπως παραμορφωμένο κρανίο ή/και άκρα, μικροφθαλμία, γαστροσχισση και άλλα. Στον άνθρωπο είναι ικανή να διαπεράσει τον πλακούντα χωρίς ιδιαίτερες δυσκολίες αν και δεν το πραγματοποιεί στον ίδιο βαθμό με αυτόν της διαζεπάμης. Στο μητρικό γάλα επίσης η έκκριση της γίνεται σε μικρές συγκεντρώσεις.

Τα ελάχιστα πειράματα που έχουν διεξαχθεί για τη χρήση του φαρμάκου σε ανθρώπινα έμβρυα έχουν αποδώσει πολύ λίγα αξιόπιστα αποτελέσματα. Σε μία μελέτη κατά την οποία η μητέρα λάμβανε λοραζεπάμη σε ολόκληρη την εγκυμοσύνη

παρουσίασε ένα ήπιο floppy infant syndrome. Επίσης κάποιοι άλλοι ερευνητές συνδέουν τη χρήση του φαρμάκου με ατρησία πρωκτού και αυξημένη επίπτωση αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνού. Πολλές ακόμη και μεγαλύτερες έρευνες απαιτούνται ώστε να βγει ένα ασφαλές συμπέρασμα.

Μιδαζολάμη (φάρμακο κατηγορίας D)

Η μιδαζολάμη είναι μία βενζοδιαζεπίνη βραχείας δράσεως που χρησιμοποιείται στην αναισθησία. Μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια δεν κατάφεραν να δείξουν πως το φάρμακο έχει τερατογόνο δράση. Η ουσία διαπερνάει τον πλακούντα αν και με πολύ πιο αργό ρυθμό συγκριτικά με μερικές άλλες βενζοδιαζεπίνες. Πρέπει επίσης να τονιστεί πως παρατηρείται και έκκριση της στο μητρικό γάλα αν και οι λεπτομέρειες της μέγιστης συγκέντρωσης που μπορεί να παρατηρηθεί καθώς και τα αποτελέσματα αυτής παραμένουν άγνωστα.

Σε μία από τις ελάχιστες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί και αφορούν τη χρήση της μιδαζολάμης, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της σε γυναίκες που ετοιμάζονταν να υποβληθούν σε καισαρική τομή. Σε πολλά παιδιά παρατηρήθηκε αναπνευστική δυσχέρεια, μειωμένος μυϊκός τόνος, ενώ την τρίτη ημέρα υπογλυκαιμία και ίκτερος. Αν και τα συμπτώματα αυτά δε μπορούν να χαρακτηριστούν ως floppy infant syndrome υποδηλώνουν πως η χρήση της μιδαζολάμης πριν τον τοκετό απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν ασχοληθεί με την έκθεση του βρέφους σε μιδαζολάμη κατά τη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης.

ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η κατάθλιψη αποτελεί αναμφισβήτητα μία πολύ σοβαρή κατάσταση, ο επιπολασμός της οποίας ολοένα και αυξάνεται ανά τον κόσμο. Ιδιαίτερα οι εγκυμονούσες γυναίκες αποτελούν μία ιδιαίτερα ευπαθή και ευαίσθητη ομάδα γεγονός που πρέπει να καθιστά τον θεράποντα ιατρό πολύ ευαισθητοποιημένο, ώστε να αναγνωρίζει άμεσα μία ενδεχόμενη καταθλιπτική διάθεση. Εάν μία γυναίκα παρουσιάσει κατάθλιψη κατά την κύηση ή απλά αφήσει μία παλαιότερη χρονίζουσα κατάσταση να υποτροπιάσει οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι για την ίδια και το έμβρυο αυξάνονται ραγδαία εάν δε λάβει άμεσα θεραπεία.

Η φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία της κατάθλιψης περιλαμβάνει μία πληθώρα φαρμάκων τα οποία μπορούν να τοποθετηθούν σε έξι βασικές κατηγορίες. Αυτές είναι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα τετρακυκλικά, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRIs), οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (αναστολείς MAO) και στην τελευταία κατηγορία τοποθετούνται οι ουσίες εκείνες που δε μπορούν να τοποθετηθούν σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες και ονομάζονται άτυπα αντικαταθλιπτικά. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν ορισμένοι χαρακτηριστικοί αντιπρόσωποι από κάθε φαρμακευτική κατηγορία αναλύοντας το κατά πόσο κάθε σκεύασμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΙ ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Αμιτριπυλίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Αν και έχουν κατά καιρούς υπάρξει αρκετές αναφορές που συσχετίζουν τη χρήση αυτού του τρικυκλικού με ορισμένες συγγενείς ανωμαλίες, ο μεγαλύτερος όγκος των δεδομένων καθιστά το φάρμακο ασφαλές για την εγκυμοσύνη. Κάποιοι μάλιστα υποστηρίζουν πως γενικά τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πρέπει να είναι φάρμακα πρώτης επιλογής στην κύηση, λόγω της εμπειρίας που υπάρχει με αυτά. Επιπρόσθετα, από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πολλοί προτιμούν τη χρήση της ντεσιπραμίνης και της νοτριπυλίνης στην κύηση γιατί έχουν μικρότερη κατασταλτική δράση και λιγότερα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στη μητέρα. Η ουσία ανευρίσκεται και στο μητρικό γάλα.

Ιμιπραμίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Είναι ένα τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η χορήγηση της έχει συσχετιστεί με πλήθος ανωμαλιών τόσο σε πειραματικά μοντέλα ζώων όσο και σε ανθρώπους σε πολύ μικρό όμως ποσοστό. Αυτή η σπανιότητα των συγγενών ανωμαλιών τοποθετεί το φάρμακο στην κατηγορία του χαμηλού κινδύνου. Ενδεικτικά, μερικές από τις ανωμαλίες που έχουν παρατηρηθεί σε πειραματικό επίπεδο είναι η υποπλασία των επινεφριδίων, καρδιαγγειακές ανωμαλίες, δισχιδής ράχη και υποσπαδίας. Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί πως έχει παρατηρηθεί στερητικό σύνδρομο στα νεογνά, κολικοί, κυάνωση, και ευερεθιστότητα. Επίσης αν και σε μικρές συγκεντρώσεις η ουσία ανευρίσκεται και στο μητρικό γάλα. Συμπερασματικά, μπορεί να έχουν παρατηρηθεί αρκετά και διαφορετικά προβλήματα σε νεογνά λόγω της χρήσης της ιμιπραμίνης η συχνότητα εμφάνισης τους όμως είναι εξαιρετικά μικρή.

Μαπροτιλίνη (φάρμακο κατηγορίας B)

Ανήκει στην κατηγορία των τετρακυκλικών αντικαταθλιπτικών. Υπάρχουν ελάχιστα πειραματικά δεδομένα με αποτέλεσμα να μη μπορεί να βγει ασφαλές συμπέρασμα. Πειράματα σε ζωικά μοντέλα δε μπόρεσαν να συνδέσουν τη χρήση της με αύξηση της συχνότητας των συγγενών ανωμαλιών. Ανευρίσκεται και στο μητρικό γάλα.

Αμοξαπίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Ανήκει στα τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά. Τα πειραματικά δεδομένα είναι πραγματικά ελάχιστα αλλά αυτά τα πρώτα στοιχεία δείχνουν πως το φάρμακο ενδεχομένως προκαλεί σοβαρά προβλήματα στο έμβρυο. Εκκρίνεται και στο μητρικό γάλα.

SSRIs ΚΑΙ SNRIs

Φλουοξετίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από πειράματα σε ζώα και ανθρώπους καταδεικνύουν πως η φλουοξετίνη, ένα φάρμακο της κατηγορίας των SSRIs, δεν είναι κάποιο εξαιρετικά ισχυρό τερατογόνο. Υπάρχουν όμως πολύ ισχυρές υποψίες πως το φάρμακο ίσως να επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρυϊκού εγκεφάλου. Άλλες ανωμαλίες με τις οποίες έχει συσχετιστεί κατά καιρούς το φάρμακο είναι το χαμηλό βάρος γέννησης, η προωρότητα, η ανώμαλη νευροαισθητηριακή συμπεριφορά κατά τη νεογνική περίοδο και η επίμονη βρεφική πνευμονική υπέρταση. Το φάρμακο επίσης ανευρίσκεται και στο μητρικό γάλα. Η απάντηση για τη χρήση του σκευάσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι τόσο απλή όσο ένα ναι ή ένα όχι. Το μόνο δεδομένο είναι πως χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη συνταγογράφηση του ιδιαίτερα όταν η μητέρα βρίσκεται στο τελευταίο τρίμηνο.

Παροξετίνη (φάρμακο κατηγορίας D)

Είναι ένα αντικαταθλιπτικό της τάξεως των SSRIs και ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά του είναι πως το 95% περίπου της συγκέντρωσης του ενώνεται με την αλβουμίνη του πλάσματος ενώ μεταβολίζεται σε ουσίες οι οποίες είναι ανενεργές στον ανθρώπινο οργανισμό. Το 1985 ο οργανισμός φαρμάκων της Αμερικής (FDA) βασισμένος σε δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες εξέδωσε μία ανακοίνωση όσων αφορά τη χρήση της παροξετίνης. Σύμφωνα με το υπόμνημα αυτό η κατανάλωση του φαρμάκου από έγκυες μητέρες που βρίσκονται στο πρώτο τρίμηνο σχετίζεται με αυξημένη (σχεδόν διπλάσια) επίπτωση συγγενών ανωμαλιών από τις οποίες οι συχνότερες είναι οι καρδιαγγειακές. Ο οργανισμός συνέχισε λέγοντας πως αν είναι δυνατόν η παροξετίνη πρέπει να αποφεύγεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Στη συνέχεια αρκετοί ακόμη ερευνητές κατάφεραν να συσχετίσουν την παροξετίμη με την εμφάνιση πολλών ακόμη συγγενών ανωμαλιών όπως είναι η κρανιοσυνοστέωση, η ανεγκεφαλία, η γαστροσχισση, η ομφαλοκήλη και αρκετές ακόμη. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα οι περισσότεροι υποστηρίζουν πως η παροξετίνη, και ιδιαίτερα οι μεγάλες δόσεις αυτής καλό είναι να αποφεύγονται στην εγκυμοσύνη. Πάντα βέβαια ο θεράπων ιατρός πρέπει να ζυγίσει την ασφάλεια του εμβρύου με μία μη θεραπευμένη ή ατελώς θεραπευμένη καταθλιπτική κατάσταση. Για το λόγο αυτό η χρήση ή όχι του σκευάσματος πρέπει να γίνεται ανάλογα με την κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Το φάρμακο μπορεί να βρεθεί και στο μητρικό γάλα.

Σερτραλίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Ανήκει στα SSRIs. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους και ζώα είναι αρκετά περιορισμένες και δείχνουν πως η συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία δεν είναι κάποιο ισχυρό τερατογόνο. Δύο μεγάλες έρευνες κατάφεραν να συσχετίσουν τη σερτραλίνη με ορισμένες συγγενείς ανωμαλίες αλλά ο απόλυτος κίνδυνος φαίνεται πως είναι μικρός. Επειδή όμως η συγκεκριμένη κατηγορία αντικαταθλιπτικών έχει ενοχοποιηθεί για πολλά προβλήματα καλό είναι να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική φειδώ. Μπορεί να ανιχνευθεί και στο μητρικό γάλα.

Βενλαφαζίνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Είναι ένα φάρμακο που ανήκει στους SNRIs και χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της πολύ βαριάς κατάθλιψης. Τόσο τα πειράματα σε ζωικά μοντέλα όσο και οι μελέτες σε ανθρώπους απέτυχαν να αποδείξουν πως η βενλαφαζίνη αποτελεί ισχυρό κίνδυνο για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Όπως όμως και οι SSRIs έτσι και το συγκεκριμένο φάρμακο έχει εγείρει υποψίες πως μπορεί να προκαλέσει

πολλά προβλήματα όπως σύνδρομο στέρησης, αναπνευστική δυσχέρεια, ανώμαλη νευροαναπτυξιακή εξέλιξη και άλλα. Στο ίδιο κλίμα βρίσκεται η γνώμη της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας και άλλα SNRIs όπως για παράδειγμα είναι η ντουλοξετίνη η οποία επίσης ανήκει στην κατηγορία C. Για το λόγο αυτό χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στο χρόνο χορήγησης, τη διάρκεια αλλά και τη δοσολογία.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΑΟ

Οι αναστολείς της μονοαμινο-οξειδάσης είναι φάρμακα τα οποία δεν είναι προτιμητέα στην περίοδο της εγκυμοσύνης. Τα δεδομένα που υπάρχουν για τον άνθρωπο είναι πραγματικά πενιχρά αλλά σε ζωικά μοντέλα έχειδειχθεί πως προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης του εμβρύου γεγονός που αρκεί ώστε οι θεράποντες ιατροί να επιλέγουν σκευάσματα που ανήκουν σε άλλη κατηγορία για τη θεραπεία των καταθλιπτικών γυναικών που κυοφορούν. Επίσης οι αναστολείς ΜΑΟ πολύ συχνά αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα ή με ουσίες που βρίσκονται στις τροφές (π.χ. τυραμίνη) και προκαλούν υπερτασικές κρίσεις γεγονός που μπορεί να αποβεί μοιραίο τόσο για τη μητέρα όσο και για το παιδί. Για τους λόγους αυτούς οι αναστολείς ΜΑΟ είναι σκευάσματα που αποτελούν μία από τις τελευταίες επιλογές για την αντικαταθλιπτική θεραπεία της εγκύου. Φάρμακα της ομάδας αυτής είναι ουσίες όπως η ισοκαρβοξαζίδη, η τρανυλκυπρομίνη, η φενελζίνη και άλλα. Οι ουσίες που μόλις αναφέρθηκαν ανήκουν στην κατηγορία C.

ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται όλες εκείνες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης αλλά δε μπορούν να ενταχθούν σε καμία από τις κατηγορίες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Στη συνέχεια θα γίνει μια σύντομη παρουσίαση μερικών σημαντικών εκπροσώπων της κατηγορίας αυτής και μία προσπάθεια να αναλυθεί εάν τα σκευάσματα αυτά είναι ασφαλή ώστε να χρησιμοποιηθούν στην εγκυμοσύνη.

Trazodone (φάρμακο κατηγορίας C)

Κάποιοι ερευνητές υποστήριζαν πως προκαλεί τερατογενέσεις σε ζωικά μοντέλα όταν χορηγηθεί σε πολύ υψηλές δόσεις. Το σύνολο των πειραμάτων όμως καταδεικνύουν πως ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών είναι μικρός αν και απαιτούνται πολλές παραπάνω έρευνες αφού τα δεδομένα για τα ανθρώπινα έμβρυα παραμένουν λιγοστά. Ανιχνεύετε και στο μητρικό γάλα.

Nefazodone (φάρμακο κατηγορίας C)

Η νεφαζοδόνη έχει παρόμοια χημική δομή με αυτήν της τραζοδόνης. Αν και απαιτούνται παραπάνω μελέτες τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν πως ο κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών από τη χρήση του σκευάσματος είναι πολύ μικρός. Εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Bupropion (φάρμακο κατηγορίας B)

Σχεδόν όλες οι μελέτες υποδεικνύουν πολύ μικρό κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών. Το γεγονός όμως πως κάποιοι ερευνητές συσχέτισαν την κατανάλωση

βουπροπιόνης με αυξημένο επιπολασμό αυτόματων εκτρώσεων δείχνει πως η χρήση του φαρμάκου απαιτεί προσοχή. Επιπλέον αν και η βουπροπιόνη δεν έχει συσχετιστεί με συγκεκριμένες παραμορφώσεις-ανωμαλίες, δεν έχουν μέχρι σήμερα πραγματοποιηθεί μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες ώστε να βγει ένα ασφαλές συμπέρασμα για τη χρήση του σκευάσματος στην εγκυμοσύνη. Η βουπροπιόνη ανιχνεύεται και στο μητρικό γάλα

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ

Στην κατηγορία αυτή φαρμάκων, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων, της διπολικής διαταραχής και σε επιλεγμένες περιπτώσεις μείζονος κατάθλιψης, συμπεριλαμβάνεται το λίθιο και η καρβαμαζεπίνη (βλ. στην κατηγορία των αντιεπιληπτικών).

Λίθιο

Το λίθιο χρησιμοποιείται στη θεραπεία των οξέων μανιακών επεισοδίων και της χρονίας διπολικής διαταραχής με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα' ως φαρμακοτεχνική σύνθεση είναι διαθέσιμο υπό τη μορφή καρβονικού και κιτρικού λιθίου.

Η χρήση του λιθίου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα συγγενών διαταραχών του εμβρύου, κυρίως αφορουσών το καρδιαγγειακό σύστημα. Το λίθιο διαπερνά πλήρως τον πλακούντα, η δε συγκέντρωσή του στο αμνιακό υγρό είναι εφάμιλλη αυτής στο μητρικό πλάσμα.

Σε μία εκτενή έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στη Δανία από το 1968 έως και το 1977, περιλαμβάνουσα 183 νεογνά τα οποία είχαν εκτεθεί στο λίθιο κατά την διάρκεια της κύησης, παρατηρήθηκε ότι το 20% αυτών είχαν πολύ σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες με το 77% αυτών να αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Από τα συνολικά 22 παιδιά με τις καρδιαγγειακές διαταραχές, 5 έφεραν την εξαιρετικώς σπάνια ανωμαλία Ebstein. Το 1995 ολοκληρώθηκε μία ακόμη μεγαλύτερη έρευνα η οποία στόχευε στη διερεύνηση των κινδύνων τερατογένεσης από λίθιο κατά το πρώτο τρίμηνο της κυοφορίας. Μελετήθηκαν 207 κύσεις γυναικών που ελάμβαναν αγωγή με λίθιο σε ελεγχόμενες δόσεις καθώς και 398 μάρτυρες. Από τα δεδομένα προέκυψε ότι ο κίνδυνος τερατογένεσης δεν είναι τόσο μεγάλος όσο είχε υπολογιστεί από τις προηγούμενες έρευνες. Συγκεκριμένα εξήχθη το συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών είναι μικρός όταν η αγωγή της μητέρας είναι συστηματικά ελεγχόμενη και το φάρμακο διακόπτεται κατά τη φάση της οργανογένεσης (μεταξύ 2^{ου} και 4^{ου} μήνα κύησης). Από την προαναφερθείσα έρευνα προέκυψε ότι πέρα των συγγενών ανωμαλιών μπορεί να προκύψουν κάποιες παροδικές παρενέργειες στο εκτεθειμένο νεογνό με σημαντικότερες τις εξής: κυάνωση, υποτονία, βραδυκαρδία, ηπατομεγαλία, ΗΚΓ διαταραχές όπως κύμα T και αιμορραγία από το γαστρεντερικό. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι το λίθιο θα ήταν προτιμότερο να μην χορηγείται κατά την κύηση, εάν όμως η κατάσταση της μητέρας το επιβάλλει συνίσταται ο συχνός υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου και ο συχνός προσδιορισμός των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα της κυοφορούσας ασθενούς ώστε να διαγνωστούν εγκαίρως τυχόν ανωμαλίες. Επίσης η χρήση του φαρμάκου προς το τέλος της κύησης μπορεί να προκαλέσει στο νεογνό πλέον κάποιες

ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες όμως είναι αναστρέψιμες βάσει της μέχρι τώρα ερευνητικής εμπειρίας.

ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΑΤΥΠΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ

Τα άτυπα αντιψυχωσικά συνιστούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα σκευάσματα στη θεραπεία των ψυχωσικών και ψυχωσικόμορφων διαταραχών, με πολύ καλά αποτελέσματα στον έλεγχο τόσο των οξέων παραγωγικών όσο και των χρονίων αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Δυστυχώς η εμπειρία γύρω από τη χορήγησή τους κατά την κύηση είναι πολύ περιορισμένη· ακολούθως αναλύονται τα πιο δημοφιλή, από τη κατηγορία αυτή, φάρμακα (ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και κλοζαπίνη).

Ρισπεριδόνη (κατηγορία φαρμάκου C_M)

Η ρισπεριδόνη δεν συνιστά τερατογόνο ουσία στα θηλαστικά, παρόλα αυτά περιπτώσεις ενδομητρίου θανάτου, αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας και εμβρυϊκής τοξικότητας, έχουν σποραδικά περιγραφεί σε κύσεις κατά τις οποίες η μητέρα ελάμβανε αγωγή με ρισπεριδόνη (ακόμη και σε χαμηλές δόσεις). Μέχρι και σήμερα μόνο 11 περιπτώσεις επιπλεγμένης κυοφορίας κατά τη χρήση ρισπεριδόνης είναι γνωστές· ως εκ τούτου είναι ιδιαίτερος δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα περί των παρενεργειών του φαρμάκου στην κύηση και επομένως μέχρι νεοτέρων δεδομένων συνίσταται η συνέχιση της χορήγησης της ρισπεριδόνης καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ώστε να προληφθούν υποτροπές της ψυχικής νόσου.

Ολανζαπίνη (κατηγορία φαρμάκου C_M)

Η ολανζαπίνη σε πειραματικό επίπεδο δοκιμών (ποντίκια και κουνέλια) δεν θεωρείται τερατογόνος όμως η πιθανότητα δόσοεξαρτώμενης τοξικότητας στα ανθρώπινα έμβρυα βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα. Παρά το γεγονός ότι περιπτώσεις συγγενών δυσπλασιών σε έμβρυα γυναικών που ελάμβαναν ολανζαπίνη κατά την περίοδο της κύσεως δεν έχουν αναφερθεί, τα στατιστικά δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα περί του εμβρυϊκού κινδύνου. Μία περίπτωση μόνο ανεπιθύμητης κύσεως έχει περιγραφεί η οποία και συνοδεύτηκε από τη διαταραχή των επιπέδων προλακτίνης στη μητέρα που βρισκόταν υπό αγωγή με ολανζαπίνη· η διαταραχή της προλακτίνης κυρίως μέσω της οδού της υπερπρολακτιναιμίας, έχει συνδεθεί μέσω ποικίλων μελετών με τη χρήση ολανζαπίνης. Ταυτοχρόνως η εταιρεία παραγωγής του φαρμάκου έχει προτείνει τη στενή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος των εγκύων που

λαμβάνουν ολανζαπίνη, καθώς η ουσία έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένη τοξικότητα σε περιπτώσεις απορυθμισμένου διαβήτη. Καθότι όμως η ολανζαπίνη έχει αναμφίβολα ευεργετική δράση στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής, τα πλεονεκτήματα για τη ψυχικά ασθενή μητέρα υπερκεράζουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο, σε τέτοιο σημείο ώστε να συνίσταται η συνέχιση της αγωγής κατά την κυοφορία. Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την ταυτόχρονη χορήγηση φυλικού οξέος, 4mg/ημέρα ώστε να προληφθούν οι νευρολογικές επιπλοκές.

Κουετιαπίνη (κατηγορία φαρμάκου C_M)

Η κουετιαπίνη συνιστά αντιψυχωσικό φάρμακο της κατηγορίας των άτυπων και ευθύνεται για τη σαφή βελτίωση ασθενών με σχιζοφρενικόμορφα συμπτώματα. Η ύφεση των συμπτωμάτων αυτών είναι σίγουρο ότι βελτιώνει τις πιθανότητες μίας ασθενούς να προβεί σε μία φυσιολογική εγκυμοσύνη, οι πιθανοί όμως κίνδυνοι για το έμβρυο δεν έχουν εκτενώς μελετηθεί. Ελάχιστες έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί σε πειραματόζωα (ποντίκια και κουνέλια) σε δόσεις όμως σαφώς μικρότερες των αντίστοιχων ανθρωπίνων· όπως και στη περίπτωση της προαναφερθείσας ολανζαπίνης δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τερατογένεσης στις χαμηλές αυτές δόσεις.

Κλοζαπίνη (κατηγορία φαρμάκου B_M)

Η κλοζαπίνη συνιστά αντιψυχωτικό φάρμακο της κατηγορίας των νεότερων ή άτυπων αντιψυχωτικών. Συγκεκριμένα, είναι ανταγωνιστής σεροτονίνης και ντοπαμίνης και χρησιμοποιείται μόνο στη θεραπεία της ανθεκτικής μορφής της σχιζοφρένειας ως φάρμακο τελικής επιλογής λόγω του σημαντικού ενδεχόμενου ανάπτυξης πολύ σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Στις συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονται οι επιληπτικές κρίσεις, τα συγκοπτικά επεισόδια, η ταχυκαρδία, η υπόταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και η βαριάς μορφής ακοκκιοκυτταραιμία· οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί δυνητικά να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες για μια κυοφορούσα γυναίκα· σε μελέτες όμως ελεγχόμενης αναπαραγωγής που έχουν γίνει σε ποντίκια και κουνέλια με χορηγούμενες δόσεις κλοζαπίνης διπλάσιες έως και τετραπλάσιες της συνήθους ανθρώπινης δόσης (που είναι 900mg ημερησίως ως ανώτατη δόση) δεν προέκυψε κανένα στοιχείο που να συνηγορεί υπέρ προκύπτουσών βλαβών στο έμβρυο. Το 1993 σε μια μικρού εύρους κλινική μελέτη παρουσιάστηκε η περίπτωση μιας γυναίκας η οποία είχε λάβει αγωγή με κλοζαπίνη για τη θεραπεία ανθεκτικής αδιαφοροποίητης μορφής σχιζοφρένειας πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της κυοφορίας. Η ασθενής γέννησε τελικά ένα άρρεν αρτιμελές και απολύτως υγιές νεογνό βάρους 3689gr. Στην ίδια σειρά της μελέτης οι συγγραφείς παραθέτουν τις περιπτώσεις 14 ακόμη γυναικών οι οποίες ελάμβαναν κλοζαπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης χωρίς να αναφέρεται καμία παρενέργεια στην έγκυο ή στο έμβρυο.

Ακόμη μια αναφορά χρήσης κλοζαπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ανάγεται στο 1994. Μια γυναίκα ελάμβανε 100mg/ημέρα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μέχρι και την ηλικία κύησης των 32 εβδομάδων, οπότε και η δόση μειώθηκε στα 50mg/ημέρα έως ότου γέννησε ένα φυσιολογικό θήλυ νεογνό στις 41 εβδομάδες κύησης. Το νεογνό παρακολουθείτο εντατικά για τους πρώτους 6 μήνες

και δεν παρουσίασε καμιά διαταραχή στην ψυχοκινητική του ανάπτυξη. Τα επίπεδα κλοζαπίνης στο πλάσμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κυοφορίας κυμαίνονταν μεταξύ 35-55ng/mL όταν η δόση ήταν 100mg ημερησίως σε 14,1-15,4ng/mL όταν η δόση μειώθηκε στα 50mg ημερησίως. Στο αμνιακό υγρό η συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν 11,6ng/mL.

Στο FDA έχουν καταγραφεί έως και σήμερα 9 διαφορετικές μεταξύ τους περιπτώσεις παρενεργειών κύησης σε εγκύους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με κλοζαπίνη. Καθώς όμως δεν έχουν εξηγηθεί παθοφυσιολογικά ούτε συσχετιστεί στατιστικά ενδέχεται να αποτελούν και μεμονωμένες τυχαίες περιπτώσεις. Τα περιστατικά ήταν τα εξής: νεογνική υποκαλιαιμία, σπασμοί, ασυμμετρία κάτω άκρων, σύνδρομο Turner, αυτόματη αποβολή, υδρωπική εκφύλιση μεμβρανών, ανωμαλίες γαστρεντερικού σωλήνα, πολλαπλές αδιευκρίνιστες συγγενείς διαταραχές, συγγενής τύφλωση, κλινοδαχτυλία, εγκεφαλική αιμορραγία στο νεογέννητο.

Σε ένα περιστατικό που περιγράφηκε το 1996, ένα κατά τα άλλα υγιές άρρεν νεογνό το οποίο είχε εκτεθεί κατά τη διάρκεια της κύησης σε κλοζαπίνη (300mg ημερησίως) και λοραζεπάμη ανέπτυξε παροδικά ηπίας μορφής υποτονία η οποία υφέθηκε σημαντικά μετά την 5^η μέρα από τη γέννησή του.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε αγωγή με άτυπα αντιψυχωτικά συνίσταται η χορήγηση φυλλικού οξέως 4mg/ημέρα κατά τη διάρκεια της κυοφορίας καθώς οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νευρολογικών διαταραχών.

Όσον αφορά το θηλασμό έχει παρατηρηθεί ότι μια μητέρα που λαμβάνει 50mg κλοζαπίνης ημερησίως έχει συγκέντρωση του φαρμάκου στο γάλα της 63,5ng/mL και επομένως ο θηλασμός δεν ενδείκνυται στις περιπτώσεις αυτές. Η Αμερικανική Ένωση Παιδιάτρων έχει χαρακτηρίσει την κλοζαπίνη ως φάρμακο που επιδρά στο νεογνό πιθανώς και επομένως πρέπει η χορήγησή του κατά την εγκυμοσύνη να είναι ιδιαίτερα προσεκτική.

ΚΛΑΣΣΙΚΑ ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ

Τα κλασσικά αντιψυχωσικά ήταν τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας η σωρεία των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν τα καθιστά ως την τελευταία λύση στον έλεγχο πολύ παραγωγικών οξέων ψυχωσικών επεισοδίων. Στη συνέχεια αναλύεται το πλέον χρησιμοποιούμενο εξ αυτών, η αλοπεριδόλη.

Αλοπεριδόλη (κατηγορία φαρμάκου C_M)

Η αλοπεριδόλη είναι μια βουτυροφαινόνη που ανήκει στην κατηγορία των κλασσικών αντιψυχωσικών (ανταγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης) και ενδείκνυται στη θεραπεία των οξέων ψυχωσικών επεισοδίων, του συνδρόμου Tourett και ορισμένων εκ των συμπεριφερειολογικών διαταραχών. Είναι διαθέσιμη σε μορφή χορήγησης per os και ενδομυϊκής.

Σε μελέτες ελεγχόμενης αναπαραγωγής με ταυτόχρονη χορήγηση αλοπεριδόλης σε ποντίκια, κουνέλια και σκύλους δεν αποκαλύφθηκε καμία τερατογόνος δράση προκαλούμενη από το συγκεκριμένο φάρμακο. Σε τρωκτικά η χορήγηση δόσεων 2 με 8 φορές μεγαλύτερων της συνήθους χορηγούμενης δόσης συνδέθηκε με μικρή μείωση γονιμότητας και αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας. Σε περιπτώσεις χορήγησης μεμονωμένων δόσεων πολύ μεγαλύτερων από τα επιτρεπτά μη τοξικά

επίπεδα, σε χάμστερ, η αλοπεριδόλη συνδέθηκε με δόσοεξαρτώμενες ανωμαλίες του εμβρύου. Η έκθεση αρρένων ποντικών ενδομητρίως στην αλοπεριδόλη στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν προκάλεσε διαταραχές στις βασικές παραμέτρους της σεξουαλικότητάς τους ως ενηλίκων.

Όσον αφορά τους ανθρώπους ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν 3 ανακοινώσεις που σχετίζονται με διαταραχές σχηματισμού των άκρων σε 3 έμβρυα κατά το πρώτο τρίμηνο και μετά από έκθεση σε αλοπεριδόλη. Ιδιαίτερα, στη μια από τις προαναφερθείσες περιπτώσεις είχαν χρησιμοποιηθεί πολύ υψηλές δόσεις του φαρμάκου (15mg/ημέρα). Στα 2 έμβρυα παρατηρήθηκε φοκομελία ενώ στο τρίτο πολλαπλές διαταραχές άνω και κάτω άκρων με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας. Το τελευταίο νεογνό απεβίωσε αμέσως μετά τον τοκετό. Η Τρίτη αυτή περίπτωση καταγράφηκε το 2005 σε μια διεθνή έρευνα κατά την οποία συγκρίθηκαν 215 εγκυμοσύνες με έκθεση σε αλοπεριδόλη ή πενφλουριδόλη με 631 μάρτυρες. Η μέση χορηγούμενη δόση αλοπεριδόλης στις μητέρες ήταν 5mg ημερησίως per os. Δεν αποδείχθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων στους τομείς της αυτόματης αποβολής των εξωμητρίων κυήσεων και των συγγενών δυσμορφισμών. Σημειώθηκαν όμως σημαντικές διαφορές στους τομείς των πρόωρων τοκετών και των λιποβαρών νεογνών με τα δεδομένα να βαραίνουν την ομάδα των ασθενών.

Σε μια παράλληλη μελέτη που διεξήχθη στην ιατρική σχολή του Michigan μεταξύ 1985 και 1992 μελετήθηκαν 56 περιπτώσεις νεογνών που είχαν εκτεθεί ενδομητρίως σε αλοπεριδόλη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τρεις περιπτώσεις (2 αναμένονταν με βάση τη στατιστική διακύμανση) εμφάνισαν σοβαρές συγγενείς διαταραχές οι δύο εκ των οποίων αφορούσαν καρδιαγγειακές και διαταραχές σχηματισμού των άκρων.

Το 1989 περιγράφηκε μια πολύ ιδιαίτερη περίπτωση νεογνού που ανέπτυξε σύνδρομο απόσυρσης από την αλοπεριδόλη καθώς η μητέρα του εφήρμοσε απότομη διακοπή του φαρμάκου δύο εβδομάδες πριν τον τοκετό. Το νεογνό μια ώρα μετά τη γέννησή του εμφάνισε μια μορφή όψιμης δυσκινησίας με τρόμο, αναστολή των καταποτικών κινήσεων, ευερεθιστότητα, χορειακές κινήσεις και δεσμιδώσεις της γλώσσας. Τα συμπτώματα υποχώρησαν 8 μέρες αργότερα εκτός από τις δεσμιδώσεις που χρειάστηκε 6 μήνες για να υφεθούν. Μια παρόμοια περίπτωση παρατηρήθηκε το 2003 με το νεογνό να παρουσιάζει όψιμη δυσκινησία σε συνδυασμό με διάρροιες και μεταβολική οξέωση. Τα φαινόμενα υφέθηκαν μετά τη χορήγηση κλοναζεπάμης.

Παρά το γεγονός ότι τα πειράματα σε ζώα αναδεικνύουν μέτριο κίνδυνο, τα περιορισμένα δεδομένα από ανθρώπινες κυοφορίες συνδεόμενες με αγωγή με αλοπεριδόλη παρουσιάζουν ένα πιο πολύπλοκο μοντέλο εμβρυϊκού-νεογνικού κινδύνου. Η νεογνική όψιμη δυσκινησία αν και σπάνια είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη κατάσταση, ενώ η καταγραφή 4 περιστατικών με διαταραχές στο σχηματισμό των άκρων ίσως να προτείνει μια υψηλή συσχέτιση μεταξύ έκθεσης σε αλοπεριδόλη και συγγενών διαταραχών αυτού του είδους. Μέχρι πάντως περισσότερα δεδομένα να είναι διαθέσιμα καλό είναι να αποφεύγεται η χορήγηση του φαρμάκου στη μητέρα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Όσον αφορά το θηλασμό, οι παιδίατροι συνιστούν την προσεκτική παρακολούθησή του μόνο όταν οι λαμβανόμενες από τη μητέρα δόσεις δεν ξεπερνούν τα 10mg ημερησίως.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ

Αλμοτριπτάνη, Ελετριπτάνη, Φροβατριπτάνη, Ζολμιτριπτάνη (φάρμακα κατηγορίας C)

Τα φάρμακα αυτά αποτελούν εκλεκτικούς αγωνιστές των σεροτονινεργικών υποδοχέων. Δεν έχουν γίνει μελέτες και αναφορές που να περιγράφουν την χρήση τους στην εγκυμοσύνη. Από στοιχεία μελετών σε αρουραίους και κουνέλια προκύπτει χαμηλός κίνδυνος για το έμβρυο. Ο πραγματικός κίνδυνος όμως δεν μπορεί να υπολογιστεί έως ότου γίνει διαθέσιμη η κλινική εμπειρία από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στις εγκύους. Επίσης, αν και το μοριακό τους βάρος (MB) είναι αρκετά μικρό, δεν είναι γνωστό αν τα φάρμακα αυτά περνούν μέσω του πλακούντα στο έμβρυο.

Διυδροεργοταμίνη (φάρμακο κατηγορίας X)

Η διυδροεργοταμίνη είναι ένα ημισυνθετικό αλκαλοειδές της εργοταμίνης που έχει συμπαθολυτική και μητροσυσπαστική δράση. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας και παράλληλα έχει πολλές δυνητικές χρήσεις στη μαιευτική και γυναικολογία (π. χ μητροσύσπαση μετά τον τοκετό, πρόκληση τοκετού κ. α), αν και δεν χρησιμοποιείται πλέον προς αυτή την κατεύθυνση. Δεν είναι γνωστό αν διαπερνά τον πλακούντα. Τα στοιχεία από τη δοκιμή του φαρμάκου στα ζώα συνιστούν έναν αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης (IUGR) ο οποίος πιθανώς προκύπτει από μειωμένη μητροπλακουντιακή ροή αίματος και/ή αυξημένο τόνο μυομητρίου. Αν και δεν υπάρχει απόδειξη για τερατογόνο δράση, η διυδροεργοταμίνη αντενδείκνυται στην κύηση, ιδιαίτερα κατά τους τελευταίους μήνες. Πρώιμη έκθεση κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί ο,τι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο.

Εργοταμίνη (φάρμακο κατηγορίας X)

Η εργοταμίνη είναι ένα φυσικό αλκαλοειδές της εργοταμίνης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ημικρανίας. Οι μητροσυσπαστικές της δράσεις είναι επίσης γνωστές αλλά δεν χρησιμοποιείται προς αυτή την κατεύθυνση λόγω αυξημένου κινδύνου νεογνικής υποξίας. Έχει αναφερθεί ο,τι μικρές ποσότητες εργοταμίνης περνούν μέσω του πλακούντα στο έμβρυο. Μικρές ή μη συνεχείς δόσεις εργοταμίνης για τη θεραπεία της ημικρανίας δεν φαίνεται να είναι εμβρυοτοξικές ή τερατογονικές. Παρ' όλα αυτά, ιδιοσυγκρασιακές απαντήσεις μπορούν να λάβουν χώρα και να θέσουν το έμβρυο σε κίνδυνο. Μεγαλύτερες ή συνεχόμενες δόσεις μπορούν να προκαλέσουν εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση που πιθανώς οφείλονται σε μητρική ή εμβρυϊκή αγγειακή κατάρριψη. Ο συνδυασμός εργοταμίνης, καφεΐνης και προπρανολόλης μπορεί να αποτελέσει πρόσθετο κίνδυνο. Συνοψίζοντας, και μιας και ο κίνδυνος δεν έχει πλήρως καθοριστεί, συνίσταται η αποφυγή της χρήσης της εργοταμίνης κατά την κύηση.

Ναρατριπτάνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Η ναρατριπτάνη δεν προκαλεί τερατογένεση στα ζώα αλλά μία δοσοεξαρτώμενη εμβρυϊκή και νεογνική αναπτυξιακή διαταραχή. Από την άλλη, η εμπειρία χορήγησης του φαρμάκου στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη είναι αρκετά περιορισμένη για να αξιολογήσει την ασφάλειά του και την πιθανότητα να προκληθεί τερατογένεση. Μία έρευνα του 1998 σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας της ημικρανίας, συνιστά την αποφυγή χορήγησης της ναρατριπτάνης κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ριζατριπτάνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Παρ' όλο που δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες δράσεις σε ζώντα νεογνά σε διάφορες προοπτικές μελέτες, ο περιορισμένος αριθμός των εκτεθειμένων εγκύων που έχουν μελετηθεί δεν είναι αρκετός για να ανιχνευθεί ο κίνδυνος για σπάνιες διαταραχές του εμβρύου και του νεογνού.

Σουματριπτάνη (φάρμακο κατηγορίας C)

Παρ' όλο που η σουματριπτάνη προκαλεί τοξικότητα και δυσμορφίες στα κουνέλια, δεν φαίνεται να αποτελεί κύριο τερατογόνο παράγοντα για τα ανθρώπινα έμβρυα. Επίσης, εκτός από τις 4 περιπτώσεις ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος που έχουν αναφερθεί, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μοντέλο μεταξύ των δημοσιευμένων εμβρυϊκών ανωμαλιών που να καταδεικνύει τη σουματριπτάνη ως κοινό αίτιο. Οι παραπάνω μελέτες υστερούν σε ευαισθησία να προσδιορίσουν ανωμαλίες περιορισμένου εύρους, λόγω της απουσίας τυποποιημένων δοκιμασιών. Κλείνοντας, αν και τα στοιχεία είναι γενικά ενθαρρυντικά, ο αριθμός και η παρακολούθηση των εκτεθειμένων κυήσεων δεν είναι ακόμα αρκετά για να αξιολογήσουμε με σιγουριά την ασφάλεια ή αντίθετα το τερατογόνο δυναμικό της σουματριπτάνης.

ΑΔΚΟΟΔ (ΑΙΘΑΝΟΛΗ) – Ουσία κατηγορίας D*

(*X αν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες για μεγάλο χρονικό διάστημα)

Οι τερατογόνες επιπτώσεις της αιθανόλης έχουν αναγνωριστεί από την αρχαιότητα. Ωστόσο, τη δεκαετία του 1940 στις ΗΠΑ, θεωρήθηκαν ως προκατάληψη. Περίπου 3 δεκαετίες αργότερα το χαρακτηριστικό πρότυπο των ανωμαλιών – το οποίο ονομάστηκε εμβρυϊκό σύνδρομο εξ οίνοπνεύματος (Fetal alcohol syndrome - FAS) – αναγνωρίστηκε εκ νέου και επαναπροσδιορίστηκε. Από τα μέσα της δεκαετίας του '70 περισσότερες από 2.000 κλινικές και ερευνητικές μελέτες έχουν δημοσιευτεί για το FAS.

Κλινική εικόνα του FAS

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του FAS αφορούν σε: α) κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, β) προγεννητική και μεταγεννητική αυξητική επιβράδυνση γ) δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος δ) ποικίλες άλλες ανωμαλίες.

α) Οφθαλμοί: στενές βλεφαρικές σχισμές, βλεφαρόπτωση, στροβιλισμός, μυωπία, μικροφθαλμία, βλεφαροφίμωση.

Ότα: δυσμορφίες περυγίου, δυσλειτουργία ευσταχιακής σάλπιγγας, ωτίτιδες.

Ρις: μικρή, υποπλασία διαφράγματος.

Στοματική κοιλότητα και γνάθος: μικρογναθία, προγναθισμός, λεπτά χείλη, μικροί οδόντες και φτωχή υποστήριξή τους.

β) Επηρεάζεται περισσότερο το ύψος παρά το βάρος. Στη νηπιακή και παιδική ηλικία οι μετρήσεις για το ύψος, το βάρος και την περίμετρο κεφαλής είναι στις κατώτερες εκατοστιαίες θέσεις (μικρότερες από την 10^η εκατοστιαία θέση).

γ) Μετρίου έως σοβαρού βαθμού διανοητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, κακή συμμόρφωση, υποτονία, ευερεθιστότητα και υπερκινητικότητα στην παιδική ηλικία.

δ) Καρδιαγγειακό: μαρμαρυγή, ελλείμματα κολπικού και κοιλιακού διαφράγματος, ανωμαλίες των μεγάλων αγγείων, τετραλογία Fallot.

Ουρογεννητικό: υποπλασία χειλέων αιδοίου, υποσπαδίας, νεφρικές ανωμαλίες, επιπτώσεις στις ωοθήκες και τη μήτρα.

Μυοσκελετικό: περιορισμός κινητικότητας αρθρώσεων, υποπλασία ονύχων, ανώμαλες παλαμιαίες πτυχές, συνοστεώσεις, ανωμαλία Klippel-Feil, σκολίωση, κήλες διαφράγματος, αιμαγγειώματα.

Παθοφυσιολογία του FAS.

Ο ακριβής μηχανισμός της τερατογενετικής δράσης της αιθανόλης είναι μέχρι στιγμής άγνωστος, όλες όμως οι μελέτες συγκλίνουν στον καθοριστικό ρόλο της ακετυλ-αλδεϋδης, ενός μεταβολικού παραπροϊόντος της αιθανόλης. Τα επίπεδα της ακετυλ-αλδεϋδης βρέθηκαν αυξημένα σε γυναίκες, οι οποίες γέννησαν παιδιά με FAS, συγκριτικά με γυναίκες που γέννησαν φυσιολογικά παιδιά.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το αλκοόλ ή παραπροϊόντα του μεταβολισμού του προκαλούν το FAS είναι πολλοί:

1. Σε κυτταρικό επίπεδο παρεμβαίνει στην πρωτεϊνσύνθεση επιβραδύνοντας τις λειτουργίες του κυττάρου, με ιδιαίτερο αντίκτυπο στα εγκεφαλικά κύτταρα.
2. Οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη πρωτεΐνης από τα κύτταρα και κυρίως της βιταμίνης B, οδηγώντας σε ανεπάρκεια θειαμίνης (B₁).
3. Σημαντικό ρόλο έχουν αποδειχθεί από μελέτες να παίζουν το γενετικό υπόστρωμα, καθώς και η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλώνεται από την έγκυο.

Αποτελέσματα από κλινικές και ερευνητικές μελέτες

- Ήπιο FAS (LBW-χαμηλό βάρος γέννησης) αποδίδεται σε καθημερινή κατανάλωση 30ml αλκοόλ (2 ποτά) στο 1^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Το πλήρες FAS (όπως αναπτύχθηκε προηγουμένως) παρατηρείται σε καθημερινή κατανάλωση 60-75ml αλκοόλ (4-5 ποτά).

Σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις του American Council on Science and Health, η ετήσια επίπτωση του FAS εκτιμάται 1/ 300 έως 1/ 2.000 γεννήσεις με το 30-40% των νεογνών αλκοολικών μητέρων να αναμένεται να αναπτύξει το πλήρες σύνδρομο. Η πραγματική επίπτωση του FAS ίσως είναι ακόμη υψηλότερη, αφού η διάγνωση του FAS σε αρκετές περιπτώσεις γίνεται καθυστερημένα (στη νηπιακή ή παιδική ηλικία). Επίσης, το ποσοστό των αλκοολικών εγκύων αυξάνει ανά 5ετία, γεγονός ιδιαίτερα ανησυχητικό.

- Δεκαετούς διάρκειας έρευνες παρακολούθησης (follow-up) παιδιών διαγνωσμένων με FAS έχουν απογοητευτικά αποτελέσματα: 20% απεβίωσαν, 40% είναι οριακής ευφυΐας και ανάπτυξης (δείκτης ευφυΐας 70) και 40% παρουσιάζουν σοβαρή διανοητική καθυστέρηση (δείκτης ευφυΐας <50), καθυστερημένη ανάπτυξη και δυσμορφικά χαρακτηριστικά.
- Η βαρύτητα του συνδρόμου FAS είναι δόσοεξαρτώμενη. Η δόσοεξαρτώμενη σχέση αφορά κυρίως στις κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες και όχι στις επιπτώσεις στο κεντρικό νευρικό, το καρδιαγγειακό και την ανάπτυξη. Γι'

αυτό και δεν μπορεί να καθοριστεί με ασφάλεια το όριο κατανάλωσης οινοπνεύματος από τις εγκύους.

- Πολυάριθμες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για τις επιπτώσεις του αλκοόλ σε κάθε σύστημα ξεχωριστά και για την συσχέτιση δόσης-ανωμαλιών. Οι περισσότερες συγκλίνουν στο παραπάνω συμπέρασμα, καθώς έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων της αιθανόλης στο αίμα και της συχνότητας εμφάνισης των ανωμαλιών, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ώστε να δύναται να καθοριστεί ασφαλές όριο κατανάλωσης.
- Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ σοβαρού βαθμού κατανάλωσης αλκοόλ (>30ml/day) και 2^{ου} τριμήνου αυτομάτων αποβολών έχει διαπιστωθεί σε αρκετές μελέτες, ειδικά όταν οι κύησεις είναι πολυδύναμες. Κατανάλωση μικρότερων ποσοτήτων (15ml την εβδομάδα) δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής.
- Αναδρομική ανάλυση 31.604 κύησεων έδειξε ότι το ποσοστό των νεογνών κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση για το βάρος αυξάνει εκθετικά, όσο αυξάνει η κατανάλωση αλκοόλ από τις μητέρες κατά τη διάρκεια της κύησης. Μια ενδιαφέρουσα επισήμανση της μελέτης είναι ότι ο κίνδυνος υπολειπόμενης ανάπτυξης δεν μειωνόταν αν οι έγκυες μείωναν την κατανάλωση στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κύησης.
- Η πιθανή σχέση μητρικής κατανάλωσης αλκοόλ κατά τη διάρκεια της κύησης και του RDS μελετήθηκε σε έρευνα του 1987. Διαπιστώθηκε μείωση της επίπτωσης του RDS στα νεογνά των αλκοολικών μητέρων, γεγονός το οποίο οι ερευνητές αποδίδουν στην επαγόμενη από το αλκοόλ πρόιμη πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου.
- Case reports:
 - γαστροσχισή σε διζυγωτικά δίδυμα νεογνά μητέρας που κατανάλωνε 150-180ml αλκοόλ τις πρώτες 10 εβδομάδες κύησης.
 - 4 νεογνά αλκοολικών μητέρων με συνδυασμό συνδρόμου FAS και συνδρόμου Di George. Οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες και οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι κοινές και στα δύο σύνδρομα. Όμως ο υποπαραθυρεοειδισμός (χαρακτηριστικό του συνδρόμου Di George) και οι σκελετικές ανωμαλίες (χαρακτηριστικό του FAS) ίσως αποδεικνύουν έναν κοινό παθογενετικό μηχανισμό των δύο αυτών συνδρόμων.
 - Ασυνήθης χρωμοσωμική ανωμαλία ανευρέθη σε 2χρονο κορίτσι του οποίου η μητέρα κατανάλωνε μεγάλες ποσότητες αλκοόλ στο 1^ο τρίμηνο της κύησης. Η καρυοτυπική ανάλυση ανέδειξε ένα ισοχρωμόσωμα για το μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 9 [46, XX-9,t(99)]. Το νήπιο είχε

πολλά από τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου FAS. Η συσχέτιση μεταξύ της χρωμοσωμικής ανωμαλίας και του αλκοόλ παραμένει άγνωστη.

- Συνδυασμός συνδρόμου έκθεσης σε φαινυλτοϊνη και FAS έχει περιγραφεί σε αρκετές αναφορές. Τα νεογνά είχαν τα χαρακτηριστικά του FAS και του συνδρόμου έκθεσης στην φαινυλτοϊνη και επιπλέον αυξημένη επίσπευση κακοήθειας: γαγγλιονευροβλάστωμα σε αγόρι 35 μηνών, λέμφωμα Hodgkin σε κορίτσι 45 μηνών. Αναδεικνύεται η αναγκαιότητα follow-up των νεογνών με FAS, ώστε να διαπιστωθεί αν η αυξημένη επίπτωση κακοήθειας σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το σύνδρομο FAS.
- Βρέφη (4-6 εβδομάδων) αλκοολικών μητέρων, χωρίς κλινικά χαρακτηριστικά FAS (δυσμορφίες, αυξητική επιβράδυνση) υποβλήθηκαν σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), στο οποίο διαπιστώθηκε μη σταθερότητα του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών κυττάρων με αποτέλεσμα την διεγερσιμότητα και τις ανώμαλες εκφορτίσεις των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Επίμονα ήταν τα ευρήματα σε βρέφη, των οποίων οι μητέρες κατανάλωναν >60ml αλκοόλ την ημέρα καθ' όλη την διάρκεια της κύησης. Αυτό το οποίο αξίζει να επισημανθεί είναι ότι τα EEG ευρήματα είναι παρόντα, ακόμη και απουσία της χαρακτηριστικής εικόνας, γεγονός που τα καθιστά αξιόπιστα για τη διάγνωση του FAS.

Συμπεράσματα

Η αιθανόλη είναι τερατογόνος, ειδικά τους 2 πρώτους μήνες της κύησης. Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων σχετίζεται με ένα φάσμα ανωμαλιών, γνωστών ως FAS. Μικρού ή μέτριου βαθμού κατανάλωση ίσως σχετίζεται με αυτόματες αποβολές και με σωματική και ψυχοκινητική επιβράδυνση της ανάπτυξης του παιδιού. Ασφαλές όριο κατανάλωσης δεν μπορεί να οριστεί. Το American Council on Science and Health συστήνει στις εγκύους να περιορίσουν την κατανάλωση αλκοόλ στα 30ml (2 ποτά) ημερησίως, αν και ασφαλέστερο μέτρο είναι η πλήρης αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ.

ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ

Τα ναρκωτικά στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζονται με ποικιλία παρενεργειών. Η βλαβερή δράση τους εξαρτάται από την ηλικία του εμβρύου, τη δόση, τον τρόπο χορήγησης και ακόμη από την συνδυασμένη λήψη ουσιών. Περισσότερο επικίνδυνη είναι η περίοδος από την τρίτη μέχρι την όγδοη εβδομάδα της κύησης. Η αποφυγή λήψης ναρκωτικών ουσιών γενικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί τον ιδεώδη τρόπο πρόληψης πιθανών βλαπτικών επιδράσεων στο έμβρυο.

Μορφίνη

Η χρήση της μορφίνης ως αναισθητικό κατά την διάρκεια του τοκετού ήταν διαδεδομένη στη δεκαετία του '40, οπότε και αντικαταστάθηκε από τη μεπεριδίνη. Η διαπλακουντιακή μεταφορά του φαρμάκου είναι ταχύτατη. Εθισμός τη μητέρας με συνεπακόλουθο στερητικό σύνδρομο στο νεογνό, είναι αποτέλεσμα της αθέμιτης χρήσεώς του. Δεδομένα σε ποντίκια δεν συσχετίζουν την εφαρμογή του με τερατογένεση, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία που να ενοχοποιούν την μορφίνη για την εμφάνιση μειζόνων ή ελασσόνων ανωμαλιών. Έχει καταγραφεί περίπτωση ενός μόνο νεογνού που εμφάνισε αμφοτερόπλευρα οριζόντιο νυσταγμό, ο οποίος επέμεινε για ένα χρόνο. Πιθανή συσχέτιση με την εμφάνιση βουβωνοκήλης έχει παρατηρηθεί, αν και απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για την επιβεβαίωση της.

Μεπεριδίνη

Η μεπεριδίνη είναι ένα οπιοειδές, με δράση παρόμοια της μορφίνης, που έχει χρησιμοποιηθεί στη μαιευτική ως αναισθητικό κατά την διάρκεια του τοκετού. Η διαπλακουντιακή μεταφορά της μεπεριδίνης είναι ταχύτατη, με αποτέλεσμα συγκεντρώσεις της να ανιχνεύονται στον ομφάλιο λώρο μέσα σε 2 λεπτά από την ενδοφλέβια (iv) χορήγηση του φαρμάκου, στη σίελο ακόμη και σε φαρυγγικά επιχρίσματα νεογνών. Έχει παρατηρηθεί αναπνευστική καταστολή σε νεογνά, μετά από εφαρμογή της κατά την διάρκεια του τοκετού, η οποία όμως είναι δοσοεξαρτώμενη. Η επίπτωση της καταστολής αυξάνει σημαντικά όταν ο τοκετός πραγματοποιηθεί μέσα σε διάστημα λίγων λεπτών από την έγχυση του φαρμάκου και συσχετίζεται με την παραμονή ποσοτήτων του φαρμάκου που δεν έχουν μεταβολιστεί. Όπως και κάθε άλλο οπιοειδές, η μεπεριδίνη κατηγορείται για την εμφάνιση εθισμού τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο, ενώ έχουν καταγραφεί αλλαγές στη συμπεριφορά (μείωση προσοχής και απάντησης) κατά την διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων ζωής, οι οποίες οφείλονται στην αργή αποβολή της μεπεριδίνης και των μεταβολιτών της από το νεογνό. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συσχετίζουν το φάρμακο με την εμφάνιση μειζόνων ή ελασσόνων ανωμαλιών.

Φεντανύλη

Η φεντανύλη είναι ένας συνθετικός ισχυρός αγωνιστής των οπιοειδών υποδοχέων. Δεν υπάρχουν αναφορές που να συσχετίζουν το φάρμακο με συγγενείς ανωμαλίες. Παρόλο που μελέτες σε ποντίκια δεν αποδεικνύουν ότι αποτελεί παράγοντα τερατογένεσης, σε iv δόσεις μικρότερες των αντίστοιχων σε ανθρώπους, κατέστη εμβρυοτοξικό και προκάλεσε υπογονιμότητα. Η διαπλακουντιακή μεταφορά της φεντανύλης πραγματοποιείται και στα τρία τρίμηνα της εγκυμοσύνης, ενώ ανιχνεύεται στο αμνιακό υγρό, στο αίμα του εμβρύου και στον ορό της μητέρας 5-22 λεπτά μετά από iv χορήγησή της. Μελέτες σύγκριναν γυναίκες που έλαβαν φεντανύλη με άλλες που δεν χρειάστηκαν αναλγησία κατά την διάρκεια του τοκετού και δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα έμβρυα των δύο ομάδων ως προς τον αναπνευστικό και καρδιακό ρυθμό, την αρτηριακή πίεση, την νευρολογική εκτίμηση αλλά και την γενική κατάσταση των εμβρύων. Αναπνευστική καταστολή παρατηρήθηκε σε ένα νεογνό όταν στην μητέρα δόθηκε επισκληρίδια φεντανύλη κατά τον τοκετό. Όταν σε μελέτη η φεντανύλη συνδυάστηκε με βουπιβακαΐνη δεν παρατηρήθηκε καταστολή του εμβρύου ή άλλες επιδράσεις. Σε άλλη βιβλιογραφική αναφορά περιγράφεται μυϊκή αναπνευστική δυσκαμψία του νεογνού μετά από καισαρική τομή που πραγματοποιήθηκε σε ηλικία κύησης 31 εβδομάδων, όταν διαπιστώθηκε με Doppler απώλεια διαστολικής ροής του αίματος στο ομφάλιο λώρο,

σε μητέρα που έπασχε από στένωση πνευμονικής βαλβίδας, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση κύησης. Η μητέρα είχε λάβει προκαταρκτικά συνδυασμό μορφίνης, σκοπολαμίνης, φεντανύλης, διαζεπάμης και κεταμίνης. Ωστόσο οι συγγραφείς αποδίδουν την δυσκαμψία του θωρακικού τοιχώματος στην φεντανύλη. Τέλος υπάρχει αναφορά σε έμβρυο που παρουσίασε σύνδρομο στέρησης 24 ώρες μετά την γέννησή του, όταν η μητέρα βρισκόταν υπό αγωγή με διαδερμικά αυτοκόλλητα φεντανύλης, για την αντιμετώπιση πολλαπλών αυχενικών και οσφυϊκών τραυμάτων, καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ηρωίνη

Η ηρωίνη είναι ένα οπιοειδές του οποίου η χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ισοδυναμεί με παράνομη κατάχρησή του. Η ηρωίνη συνηθέστερα είναι νοθευμένη με ποικιλία ουσιών ή ακόμη και μολυσμένη με ιούς, βακτήρια και μύκητες. Διαπερνά ταχύτατα τον πλακούντα και ανιχνεύεται στους εμβρυικούς ιστούς μέσα σε μία ώρα από την εφαρμογή της. Το έμβρυο μέσα στη μήτρα, υποφέρει ταυτόχρονα με τη μητέρα από στερητικό σύνδρομο και πιθανά να προκληθεί ενδομήτριος θάνατος από εισρόφιση μηκωνίου. Μελέτη έχει συσχετίσει την κατάχρηση της ηρωίνης με αυξημένη επίπτωση συγγενών ανωμαλιών, ικτέρου και χαμηλών Apgar scores. Η κατάχρηση της ηρωίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει ενοχοποιηθεί για τα παρακάτω:

1. Χαμηλό βάρος γέννησης(<2500g)
2. Υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου σε σχέση με την ηλικία κύησης(IUGR)
3. Στερητικό σύνδρομο σε ποσοστό 85%. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μέσα σε 48 ώρες και εξαρτώνται από την ημερήσια δόση αλλά και τη διάρκεια του μητρικού εθισμού και περιλαμβάνουν υπερκινητικότητα, αναπνευστική καταστολή, διάρροια, εφιδρώσεις, πυρετό, σπασμούς και βλεννώδεις εκκρίσεις.
4. Αύξηση (περίπου στο διπλάσιο) των επιπέδων μαγνησίου στον ορό παράλληλα με τα στερητικά συμπτώματα
5. Κεχωσμένο αμνιακό υγρό
6. Αυξημένη περιγεννητική θνητότητα
7. Μακροχρόνιες επιδράσεις στην ανάπτυξη και στη συμπεριφορά των εμβρύων

Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης κυρίως για την θεραπεία του εθισμού στην ηρωίνη. Παρ' όλο που δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών υπάρχουν αναφορές για την εμφάνιση στερητικών συμπτωμάτων και την γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους. Στερητικά συμπτώματα παρατηρούνται σε ποσοστό 60-90% των νεογνών και εμφανίζονται σε διάστημα 48 ωρών από τον τοκετό, ενώ σε ένα μικρό ποσοστό εμφανίζονται σε 7-14 ημέρες. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ανησυχία, μειωμένη όρεξη, πυρετό, εμέτους και τρόμο, ενώ από μερικούς ερευνητές υποστηρίζεται ότι η ένταση αυτών είναι μεγαλύτερη από τα αντίστοιχα στερητικά συμπτώματα της ηρωίνης. Σχετικά με την ανάπτυξη του εμβρύου αυτή υπολείπεται της αντίστοιχης για την ηλικία κύησης, με αποτέλεσμα την γέννηση νεογνών χαμηλού βάρους (<2500g). Άλλα προβλήματα που έχουν παρατηρηθεί είναι αυξημένη θνησιμότητα, σύνδρομο αιφνίδιου εμβρυικού θανάτου, θρομβοκυττάρωση

($> 10^6/\text{mm}^3$) κατά την δεύτερη εβδομάδα της ζωής και επιμένουσα για >16 εβδομάδες και σποραδική εμφάνιση ικτέρου. Συμπερασματικά κάποιοι συγγραφείς συνιστούν την αποφυγή χορήγησης της μεθαδόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αμφεταμίνη

Η αμφεταμίνη υπάγεται στις συμπαθητικομιμητικές αμίνες και επιδρά στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Χρησιμοποιείται θεραπευτικά για την καταστολή της όρεξης και την ναρκοληψία, αλλά παρ' όλα αυτά παρατηρείται και καταχρηστική λήψη της. Μελέτες σε πρόβατα δείχνουν ότι διαπερνά ταχύτατα τον πλακούντα και συσσωρεύεται στους εμβρυικούς ιστούς. Η χρήση της αμφεταμίνης για θεραπευτικούς λόγους δεν θέτει το νεογνό σε στατιστικά σημαντικό κίνδυνο για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών και δεν έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανθρόπινο τερατογόνο. Ήπια στερητικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν ανησυχία, επιδρώσεις, σπασμούς, εμέτους και κόρες σε μύση, εμφανίζονται 6 ώρες μετά τον τοκετό. Όσο αναφορά μακροχρόνια συμπτώματα της στέρησης, περισσότερες έρευνες απαιτούνται προς αυτή την κατεύθυνση. Η παράνομη-αθέμιτη χρήση της αμφεταμίνης, από την άλλη πλευρά, συσχετίζεται με σημαντικούς κινδύνους για το έμβρυο και το νεογνό, που περιλαμβάνουν την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης(IUGR),τον πρόωρο τοκετό και την αυξημένη πιθανότητα εμβρυικής και νεογνικής νοσηρότητας. Επιπλέον εγκεφαλικές ανωμαλίες όπως απουσία του διαφανούς διαφράγματος, αμφοτερόπλευρη ατροφία του οπτικού νεύρου, διάχυτη μείωση της λευκής ουσίας και ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις και έχουν συσχετιστεί με τις αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες της αμφεταμίνης.

Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη είναι ένα φυσικό κρυσταλλικό αλκαλοειδές το οποίο είναι νόμιμα χρησιμοποιούμενο σε ορισμένες χώρες ως τοπικό αναισθητικό, αλλά η παράνομη χρήση του ως διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος ξεπερνά κάθε θεραπευτική χορήγησή του. Είναι συμπαθητικομιμητικό το οποίο προκαλεί υπέρταση και αγγειοσυστολή. Εξαιτίας της υψηλής διαλυτότητάς της και του χαμηλού μοριακού βάρους της, η κοκαΐνη διαπερνά ελεύθερα τον πλακούντα και ανιχνεύεται στα ούρα των εκτεθειμένων νεογνών. Είναι ξεκάθαρο από διάφορες μελέτες ότι γυναίκες οι οποίες καταναλώνουν κοκαΐνη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για σύντομη κύηση, πρόωρο τοκετό, αυτόματη αποβολή και πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα. Η κοκαΐνη μειώνει την μητρική ροή αίματος και προκαλεί μητρικές συσπάσεις. Έχει ενοχοποιηθεί για πρόωρη ρήξη των υμένων αλλά όχι για την εμφάνιση πρόδρομου πλακούντα, για υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης και ρήξη έκτοπης κύησης (δυο αναφορές). Επιπλέον, έχουν περιγραφεί ενδομήτρια αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ συγγενείς ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένου της ουρογεννητικής οδού, της καρδιάς, των άκρων και του προσώπου καθιστούν την κατάχρηση της κοκαΐνης παράγοντα τερατογένεσης. Παράλληλα με τα παραπάνω, νεογνά τα οποία έχουν εκτεθεί σε κοκαΐνη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καθυστέρηση στην ανάπτυξη (μικρότερο βάρος γέννησης, μήκος και περίμετρο κεφαλής) και την μετέπειτα εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών και διαταραχών στη συμπεριφορά (σπασμοί, τρόμος, μυϊκή δυσκαμψία,

ευερεθιστότητα), που επιμένουν για αρκετούς μήνες. Αυξημένη επίπτωση εμφάνισης συνδρόμου αιφνίδιου εμβρυικού θανάτου τους πρώτους μήνες της ζωής, αποτελεί μία επιπλέον συνέπεια κατάχρησης της κοκαΐνης.

Κωδεΐνη

Η κωδεΐνη είναι ένα οπιοειδές αναλγητικό το οποίο έχει χορηγηθεί για την αντιμετώπιση του πόνου. Μεταβολίζεται στο συκώτι σε μορφίνη, υδροκωδεΐνη και άλλους μεταβολίτες. Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς και έχει χρόνο ημίσειας ζωής μισή ώρα. Μελέτες σε ζώα ενοχοποιούν την κωδεΐνη για χαμηλό βάρος γέννησης, μηνιγγοεγκεφαλοκήλη, σκελετικές δυσμορφίες αλλά όχι για τερατογένεση. Ποικίλες αναφορές περιγράφουν συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και σε συγγενείς ανωμαλίες. Συγκεκριμένα έχουν αναφερθεί καρδιαγγειακές ανωμαλίες, ανωμαλίες της ουρογεννητικής οδού, ομφαλοκήλη, βουβονοκήλη, δισχιδής ράχη, πολυδακτυλία, υποσπαδία, υπερωϊοσχιστία κ.α. Παρ' όλα αυτά στις μελέτες έχουν συμπεριληφθεί και άλλοι παράγοντες οι οποίοι πιθανόν να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα, όπως οι δόσεις που χρησιμοποιούνται, οι ενδείξεις χορήγησης, η λήψη άλλων φαρμάκων και η κατάχρηση άλλων ουσιών (μεθαδόνη, ηρωίνη, μορφίνη). Έτσι καθίσταται αναγκαίο να πραγματοποιηθούν και άλλες μελέτες που να επιβεβαιώνουν ότι η κωδεΐνη προκαλεί δομικές ανωμαλίες. Σε αντίθεση υπάρχουν αποδείξεις ότι ο εθισμός σε κωδεΐνη ή η κατανάλωσή της σε μεγάλες δόσεις κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή λίγο πριν τον τοκετό, προκαλεί εμβρυική και νεογνική τοξικότητα.

Ecstasy

Η 3,4 μεθυλενεδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA), γνωστή και ως «Ecstasy» αποτελεί διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος και μέλος της κατηγορίας των αμφεταμινών. Λόγω του χαμηλού μοριακού βάρους του, το «Ecstasy» διαπερνά εύκολα τον πλακούντα. Μετά από μελέτες σε αρουραίους αποδείχθηκε ότι δεν ήταν τερατογόνο και δεν είχε καμία επίδραση στη διάρκεια της κύησης ή στο βάρος γέννησης. Σε άλλη μελέτη σε αρουραίους όπου χορηγήθηκαν δύο δόσεις ημερησίως από την 14-17^η μέρα της κύησης, παρατηρήθηκε επιμένουσα υπερθερμία μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης, η οποία όμως εξασθένησε με τη χορήγηση και των υπόλοιπων δόσεων. Υπήρξε μια, στατιστικά όχι σημαντική, μείωση του βάρους των νεογνών κατά την 7^η ημέρα ζωής, ενώ μείωση των επιπέδων της σεροτονίνης και των μεταβολιτών της παρατηρήθηκε στον υπόκαμπο, στο ραβδωτό σώμα και στον φλοιό του εγκεφάλου κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις μετά από μελέτες σε ανθρώπους ότι το Ecstasy συσχετίζεται με την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών ενώ τερατογένεση και εμβρυοτοξικότητα αποδίδονται σε άλλους παράγοντες όπως η συγχορήγηση κοκαΐνης και η κατανάλωση αλκοόλ. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προς αυτή την κατεύθυνση.

Μαριχουάνα/Χασίς

Η μαριχουάνα είναι μία φυσική ουσία γνωστή για τις παραισθησιογόνες ιδιότητές της. Το κύριο συστατικό της που επιδρά στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι η Δ-9-τετραυδροκαναβινόλη (THC) ,το οποίο είναι επιπλέον εμπορικά διαθέσιμο ,σε από του στόματος μορφή, ως αντιεμετικό. Αν και η χρήση της από τις έγκυες γυναίκες είναι συνηθισμένη σε ποσοστό 3-16%,οι παρενέργειές της δεν είναι απόλυτα

εξακριβωμένες καθώς η χρήση της είναι συνδεδεμένη με την ταυτόχρονη χρήση άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών, το αλκοόλ και το κάπνισμα, παράγοντες που επίσης αυξάνουν τον περιγεννητικό κίνδυνο. Η Δ-9-τετραυδροκαναβινόλη και οι μεταβολίτες της διαπερνούν τον πλακούντα και συσσωρεύονται στο έμβρυο κυρίως στα τελευταία στάδια της κύησης. Στοιχεία για άλλες περιόδους της κύησης δεν είναι διαθέσιμα. Η χρήση της μαριχουάνα στην εγκυμοσύνη συνδέεται με αντιφατικές αναφορές για τη διάρκεια της κύησης, την ποιότητα και την διάρκεια του τοκετού, την ενδομήτρια ανάπτυξη και την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών. Έτσι άλλες έρευνες συνδέουν την χρήση της με μείωση της διάρκειας κύησης, χαμηλό βάρος και μήκος γέννησης, αλλά όχι περιμέτρου κεφαλής (χρήση τριών τσιγάρων/ημέρα μαριχουάνα στο πρώτο τρίμηνο), ενώ άλλες δεν αναφέρουν κάποια συσχέτιση. Η πιθανή συσχέτιση της χρήσης με την εμφάνιση λευχαιμίας πρέπει να αποτελεί την κύρια ανησυχία στις γυναίκες που επιλέγουν να κάνουν χρήση κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν παρατηρηθεί δυσπλασίες χαρακτηριστικές για την έκθεση σε μαριχουάνα, αν και υπάρχουν στοιχεία ότι μπορεί να ενδυναμώσει τις επιδράσεις του αλκοόλ με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας του κοιλιακού διαφράγματος. Έρευνες ενοχοποιούν την μαριχουάνα με αρνητικές επιδράσεις στην συμπεριφορά των βρεφών και των εφήβων. Συγκεκριμένα νεογνά που έχουν εκτεθεί, παρουσιάζουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά του συνδρόμου στέρησης, ενώ μεγαλύτερα παιδιά εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, έλλειψη προσοχής, αυξημένη υπερκινητικότητα και αντικοινωνική συμπεριφορά.

LSD

Το λυσεργικό οξύ της διαιθυλαμίδης (LSD) είναι μια ουσία γνώστη για τις παραισθησιογόνες ιδιότητες της. Δεν έχει μελετηθεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο διαπερνά τον πλακούντα, παρ' όλο που το μοριακό του βάρος είναι μικρό ώστε πιθανότατα τον διαπερνά εύκολα. Οι ανησυχίες σχετικά με την έκθεση του εμβρύου στην ουσία έχουν επικεντρωθεί στις χρωμοσωμικές μεταλλάξεις, τις αυτόματες αποβολές και τις συγγενείς ανωμαλίες. Έτσι χρωμοσωμικές ανωμαλίες των λευκοκυττάρων και συγκεκριμένα θραύση παρατηρήθηκε όταν ποσότητα καθαρού LSD προστέθηκε στα κύτταρα *in vitro*. Η κλινική σημασία αυτών είναι αμφισβητούμενη γιατί η ποσότητα του LSD που χρησιμοποιήθηκε στα πειράματα ήταν μικρότερη σε σχέση με τις δόσεις που μπορούν να επιτευχθούν στους ανθρώπους και επειδή τα *in vitro* συστήματα στερούνται των προστατευτικών μηχανισμών του ανθρώπινου οργανισμού. Δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε χρήστες νοθευμένου LSD σχετίζονται με την αυξημένη επίπτωση λευχαιμίας ή άλλων νεοπλασιών. Μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν μόνο σε πειραματικούς οργανισμούς (δροσόφιλα) όταν χρησιμοποιήθηκαν μεγάλες δόσεις. Εξαιτίας των παραπάνω δεν καταγράφεται ισχυρή ένδειξη ότι το LSD είναι τερατογόνο. Σχετικά με την επίδρασή του στην έκβαση της κύησης το αυξημένο ποσοστό αποβολών που παρατηρήθηκε σε κάποιες μελέτες οφείλεται πιθανότατα σε συνδυασμό παραγόντων και όχι μόνο στην χρήση του LSD. Πρόσφατες περιγραφές συγγενών ανωμαλιών όταν το LSD χρησιμοποιήθηκε παράλληλα με άλλες ουσίες, περιλαμβάνουν την εμφάνιση ανωμαλιών στα οστά, οφθαλμολογικές διαταραχές, παροδική απώλεια ακοής, σπαστική διπληγία, επιληπτικούς σπασμούς κ.α. Ωστόσο ισχυρότερες αποδείξεις απαιτούνται προς αυτή την κατεύθυνση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γεωργίου Κ. Κρεατσά, Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική. Εκδόσεις ΠΧ Πασχαλίδης 2009.
2. Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology* 1995;51:344-7.
3. Sumatriptan and Naratriptan Pregnancy Registry. Interim report. 1 January 1996 through 31 October 2006. Glaxo Wellcome, February 2007.
4. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Sars-Zimmer K, Berggren E. Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:87-92.
5. Matalon S, Shechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002;16:9-17.
6. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res (Part A)* 2004;70:534-6.
7. ten Berg K, Samren EB, van Oppen AC, Engelsman M, Lindhout D. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol* 2005;20:175-8.
8. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT, Mellenbergh GJ, Koppe JG, van de Poll NE, Boer K. Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr* 2000;89:533-41.
9. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
10. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 3):33-40.
11. Palmieri C, Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs. What is known and how should this influence prescribing? *CNS Drugs* 2002;16:755-64.
12. Ohtahara S, Yamatogi Y. Erratum to “Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey”. *Seizure* 2007;16:87-93.
13. Shari I Lusskin, Shaila Misri. Bipolar disorder, schizophrenia, and psychotic depression in pregnant and postpartum women. (Ιατρική βάση δεδομένων UptoDate)
14. Shaila Misri, Shari I Lusskin. Management of depression in pregnant women. (Ιατρική βάση δεδομένων UptoDate)
15. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998 Sep 26;317(7162):839-43.
16. Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposed to large doses of chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 1997;30(2):240-4.

17. Bergman U, Rosa FW, Baum C, Wiholm BE, Faich GA. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992 Sep 19;340(8821):694-6.
18. Laegreid L, Olegård R, Walström J, Conradi N. Teratogenic effects of benzodiazepine use during pregnancy. *J Pediatr*. 1989 Jan;114(1):126-31.
19. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol*. 1998 Sep-Oct;12(5):511-5.
20. Barry WS, St Clair SM. Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet*. 1987 Jun 20;1(8547):1436-7.
21. Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW, Shepard TH. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstet Gynecol*. 1990 Apr;75(4):594-9.
22. Di Michele V, Ramenghi L, Sabatino G. Clozapine and lorazepam administration in pregnancy. *Eur Psychiatry*. 1996;11(4):214.
23. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, D'Amato T, Robert E. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Aug;21(4):456-8.
24. Johnstone MJ. The effect of lorazepam on neonatal feeding behaviour at term. *Pharmatherapeutica*. 1982;3(4):259-62.
25. Johnstone M. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Jun 13;282(6280):1973-4.
26. Crawford ME, Carl P, Bach V, Ravlo O, Mikkelsen BO, Werner M. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. I. Mothers. *Anesth Analg*. 1989 Mar;68(3):229-33.
27. Ravlo O, Carl P, Crawford ME, Bach V, Mikkelsen BO, Nielsen HK. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: II. Neonates. *Anesth Analg*. 1989 Mar;68(3):234-7.
28. Bach V, Carl P, Ravlo O, Crawford ME, Jensen AG, Mikkelsen BO, Crevoisier C, Heizmann P, Fattinger K. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: III. Placental transfer and elimination in neonates. *Anesth Analg*. 1989 Mar;68(3):238-42.
29. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990 Dec;30(6):787-93.
30. Management of depression in pregnant women. Shaila Misri, Shari I Lusskin (Ιατρική βάση δεδομένων UptoDate).
31. Morrow AW. Imipramine and congenital abnormalities. *N Z Med J*. 1972 Apr;75(479):228-9.
32. Rachelefsky GS, Flynt JW Jr, FLYNT JW JR, Ebbin AJ, Wilson MG, Banister P, Dafoe C, Smith ES, Miller J. Possible teratogenicity of tricyclic antidepressants. *Lancet*. 1972 Apr 15;1(7755):838-9.

33. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1889-95.
34. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1889-95.
35. Vedernikov Y, Bolanos S, Bytautienė E, Fulep E, Saade GR, Garfield RE. Effect of fluoxetine on contractile activity of pregnant rat uterine rings. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):296-9.
36. Pastuszek A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA*. 1993 May 5;269(17):2246-8.
37. *Obstet Gynecol*. 1997 May;89(5 Pt 1):713-8.
38. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn.
39. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL.
40. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol*. 1995 Dec;15(6):417-20.
41. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*. 2004 Feb;113(2):368-75.
42. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2684-92.
43. Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum Psychopharmacol*. 2007 Apr;22(3):121-8.
44. Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Nov;156(11):1129-32.
45. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol*. 2006 Nov;22(4):571-5.
46. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2372-83.
47. Kulin NA, Pastuszek A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998 Feb 25;279(8):609-10.

48. Greene MF. Teratogenicity of SSRIs--serious concern or much ado about little? *N Engl J Med*. 2007 Jun 28;356(26):2732-3.
49. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2372-83.
50. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, Unsal M. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*. 2004 Dec;19(2):235-8.
51. Ferreira E, Carceller AM, Agogu   C, Martin BZ, St-André M, Francoeur D, Bérard A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):52-9.
52. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, Addis A, Matsui D, Johnson Y, Koren G. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005 Dec;14(12):823-7. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy.
53. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Can J Psychiatry*. 2003 Mar;48(2):106-10.
54. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, Shakir S, Einarson A. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Mar;192(3):932-6.
55. Product information, risperdal, Janssen Pharmaceutica Products, 2002
56. Mackay F., Wilton L., Pearce G. et co, The safety of risperidone, a post marketing study on 7684 patients, *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 1998;13:413-8
57. Committee on drugs, American academy of pediatrics, use of psychoactive medication during pregnancy, *Pediatrics* 2000;105:880-7
58. Product information, zyprexa, Lilly 2001
59. Ernst C, Goldberg J, The reproductive safety of antipsychotics, *J clin Psychiatry* 2002;63:42-55
60. Mendhekar D et co, olanzapine and pregnancy, *Pharmacopsychiatry*, 2002;35:122-3
61. Product information, seroquel. Astrazeneca Pharmaceuticals, 2003
62. Committee on drugs , American academy of Pediatrics, use of atypical antipsychotics during pregnancy, 2001;108,776-89
63. Product information, haldol, Ortho-Macneil Pharmaceutical, 2000
64. Kallen B., comments on teratogen update, lithium, *Teratology* 1988;38, 593-6
65. Leonard A et co, teratogenicity of lithium, *Mutat res* 1995;339:131-7
66. Saywitz BA Fetal alcohol syndrome: an ancient problem rediscovered. *Drug Ther* 1999; 8:95-108.
67. Lemoine P. Harrousseau H, Borteyrn JP. Les enfants de parents alcooliques: anomalies observes. A propos de 127 cas. *Quest Med* 1999; 25:477-82.

68. Ulleland CN. The offspring of alcoholic mothers. *Ann NY Acad. Sci.* 2004; 197:167-9.
69. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 2007; 1:1267-71.
70. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973; 2:999-1001.
71. Abel EL. Fetal Alcohol Syndrome, Volume 1: An Annotated and Comprehensive Bibliography. Boca Raton, FL: CRC Press, 1981. As cited in Anonymous Alcohol and the fetus – is zero the only opinion? *Lancet* 2006; 1:682-3.
72. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Fetal effects of maternal alcohol use. *JAMA* 2004; 249:2517-21.
73. Salisbury AL, Ponder KI , Padbury GF , Lester BM. Fetal effects of psychoactive drugs. *Clin perinatol* , 2009;36(3):595-619
74. Nacitarhan C, Sadan G, Kayacan N, Ertugrul F, Arici G, Karsli B, Erman M. The effect of opioids, local anesthetics and adjuvants on isolated pregnant rat uterine muscles. *Methods find exp clin pharmacol.*2007 May;29(4):273-6
75. Colzdemir M, Muslu b, Usta B, Sert H ,Demircioglu PI, Gumus. Generalized seizure in patient receiving epidural meperidine during cesarean section. *Ann Pharmacother* 2008 Jul;42(7):1145
76. Schneider M. Cannabis use in pregnancy and early life and its consequences : animal model. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*2009 Oct;259(7):383-93
77. Derauf C, Kekatpure M, Neyzi N, Lester B, Kosofsky B. Neuroimaging of children following prenatal drug exposure. *Semin Cell Dev Biol.*2009 Jun;20(4):441-54
78. Blaser A, Pulzer F, Knupfer M, Robe-Tillig E, Vogtmann C, Nickel P, Kiess W. Drug withdrawal in newborns-clinical data of 49 infants with intrauterine drug exposure:what should be done? *Klin Padiatr.*2008 Sep-Oct;220(5):308-15
79. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during preganancy:our ten-year experience. *Yousei Med* 2008 Oct;49(5)705-13
80. Burns L, Mattick RP, Lim K, Wallace C. Methadone in pregnancy:treatment retention and neonatal outcomes.*Addiction.*2007 Feb;102(2):264-70
81. Rosa F. 1993. Cited in : Brigs 66,Freeman RW, Yaffe SJ, editors. *Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide fetal and neonatal risk* :6th ed. Philadelphia (PA): Lipincott Williams a Wilkins;;2002;p.112