

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ****ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ.****Καμπάς Νικόλαος<sup>1</sup>, Μαντζαβίνος Σπυρίδων<sup>2</sup>, Κατσάκος Ιωάννης<sup>2</sup>****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι κινολόνες αποτελούν μια πολύτιμη κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση πλήθους λοιμώξεων. Εμφανίζουν βακτηριοκτόνο δράση έναντι όλων των εντεροβακτηριδίων, των ναϊσσεριών και του σταφυλοκόκκου. Στο αντιμικροβιακό φάσμα των φθοριοκινολονών περιλαμβάνονται επίσης τα: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnettii*, αρκετά στελέχη *Mycobacterium tuberculosis*, γλαμυδίων και *Mycoplasma hominis*. Δεν έχουν δράση έναντι σταφυλοκοκκικών στελεχών ανθεκτικών στη μεθικιλίνη και έχουν μικρή ή ανύπαρκτη δράση έναντι στρεπτοκόκκων και αναερόβιων.

Διέρχονται τον πλακούντα και έχει διαπιστωθεί ότι οι περισσότερες απεκκρίνονται στο γάλα. Οι μελέτες των τελευταίων ετών παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην ενδεχόμενη πρόκληση συγγενών ανωμαλιών όταν χορηγούνται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θα ήταν προτιμότερο να αποφεύγονται κατά την κύηση, χωρίς να είναι απαραίτητη η διακοπή της σε τυχαία λήψη τους, ενώ θεωρούνται συμβατές με το θηλασμό. Κρίνεται όμως απαραίτητη η χορήγησή τους σε περιπτώσεις λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη στα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής, καθώς και σε επιπλεγμένες λοιμώξεις του αναπνευστικού και του ουροποιητικού.

*Όροι ευρετηρίου: κινολόνες, φθοριοκινολόνες, σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη, εγκυμοσύνη, συγγενείς ανωμαλίες.*

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι κινολόνες είναι συνθετικά αντιβιοτικά, τα οποία εκφράζουν τη δράση τους αναστέλλοντας τη σύνθεση του βακτηριδιακού δεσοξυριβονουκλεϊνικού οξέος (DNA), δρώντας στην υποομάδα A της γυράσης αυτού. Η γυράση είναι ένζυμο υπεύθυνο για την υπερελέκωση, την κατάτμηση και την επανασύνδεση του βακτηριδιακού DNA.

Το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας αυτής ήταν το ναλιδιξικό οξύ, το οποίο λόγω της σχετικά χαμηλής δραστηριότητας και της ταχείας εμφάνισης αντοχής, είχε περιορισμένη κλινική αξία. Με την προσθήκη ενός ατόμου φθορίου στη θέση 6 του πυρήνα της κινολόνης αυξήθηκε σημαντικά η δραστηριότητα κατά των Gram - αρνητικών βακτηρίων και δημιουργήθηκε η δεύτερη γενεά κινολονών, που ονομάστηκαν φθοριοκινολόνες.

Οι φθοριοκινολόνες (σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη, πεφλοξασίνη) είναι σημαντικά δραστικές κατά των Gram - αρνητικών βακτηρίων, με βακτηριοκτόνο δράση έναντι όλων των εντεροβακτηριδίων, ναϊσσεριών και σταφυλόκοκκου. Δεν φαίνεται όμως να έχουν δράση έναντι των σταφυλοκοκκικών στελεχών που είναι ανθεκτικά στη μεθικιλίνη. Επίσης η δραστηριότητά τους έναντι στρεπτοκόκκων και αναερόβιων είναι εν γένει μικρή ή ανύπαρκτη.

Εκτός από τα παραπάνω μικρόβια στο αντιμικροβιακό φάσμα των φθοριοκινολονών περιλαμβάνονται επίσης τα: *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnettii*, αρκετά στελέχη *Mycobacterium tuberculosis*, γλαμυδίων και *Mycoplasma hominis*.

**Επιπτώσεις των κινολονών κατά την κύηση**

Οι φθοριοκινολόνες διέρχονται τον πλακούντα κατά την κύηση. Σύμφωνα με πρόσφατη έρευνα με διάχυση διαφόρων φθοριοκινολονών σε ανθρώπινους πλακούντες, μόνο ένα μικρό κλάσμα των ουσιών διερχόταν από την κυκλοφορία της μητέρας στο έμβryo<sup>1</sup>.

Όσον αφορά στις επιπτώσεις από τη χορήγηση των φθοριοκινολονών κατά την κύηση, κρίνουμε σκόπιμο να

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας συγγενών ανωμαλιών προγεννητικής έκθεσης στις κινολόνες<sup>2</sup>.

**A. Μελέτη ENTIS.**

Μελέτη / Ανωμαλία [αναφέρονται οι συγγενείς ανωμαλίες κάθε νεογνού]	Κινολόνη	Προγεννητική έκθεση (1 <sup>ο</sup> τρίμηνο ή >1 <sup>ο</sup> τρίμηνο)
<b>Προοπτική μελέτη ENTIS:</b>		
<i>Ομάδα ζώντων νεογνών:</i>		
1. καρδιακές βλάβες και τρισωμία 18.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
2. διάσταση ορθού, υποσπαδίας μετρίου βαθμού.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
3. ανοικτός αρτηριακός πόρος.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
4. καταρράκτης, ασβετώσεις εγκεφάλου.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
5. πρόωρο νεογνό 33 εβδομάδων με ανωμαλίες ουρογεννητικού με απουσία μήτρας και ωθηκών.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
6. υποπλασία οπίσθιου κρανιακού βόθρου.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
7. υδρονέφρωση με αμφοτερόπλευρη κυστεοουρηθρική παλινδρόμηση.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
8. ετερόπλευρος κρηνορχία.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
9. υδροκέφαλο, μυελομυηγοκήλη.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
10. ουρηθροστένωση.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
11. κρηνορχία.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
12. υποσπαδίας.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
13. αριστερή βουβωνοκήλη.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
14. αμφοτερόπλευρη δυσπλασία ισχίων.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
15. έλλειμμα μεσοκολπικού διαφράγματος.	Οφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
16. αργίωμα δεξιού κάτω άκρου.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
17. δυσπλασία αριστερού ισχίου.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
18. φαινυλοκετονουρία.	Πεφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
19. δυσπλασία πνευμονικής βαλβίδος.	Πεφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
<i>Ομάδα αποβολών-παλινδρομων εμβρύων:</i>		
1. έμβρυο με πολλαπλές ανωμαλίες: γαστροσχιση, υποτυπώδης ομφάλιος λώρος, βαριά κνυφοκλίωση, απουσία διαφράγματος και περικαρδίου, εκτοκαρδία, ατροφία πρωκτού, μικτά εξωτερικά γεννητικά όργανα. Έγινε διακοπή της κύησης. Βιβλιογραφική αναφορά Bach C, 1993.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
2. μακρογλωσσία [διακοπή για άλλους λόγους].	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
3. ανεγκεφαλία [διακοπή].	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
4. μη καθορισμένη τρισωμία [διακοπή].	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.
5. στένωση ομφαλίου λώρου [αποβολή].	Πεφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο.

επικεντρωθούμε στα αποτελέσματα της πολυκεντρικής μελέτης του Ευρωπαϊκού δικτύου καταγραφής τερατογόνων ουσιών, γνωστού με τα αρχικά ENTIS (European Network of Teratology Information Servis)<sup>2</sup>.

Η μελέτη αυτή ήταν προοπτική αλλά μη ελεγχόμενη, αφού περιγράφονται τα ευρήματα των γυναικών που εκτέθηκαν στις ανωτέρω ουσίες, χωρίς να συγκρίνονται με τα αντίστοιχα ευρήματα ομάδας ελέγχου μη εκτεθειμένης στις κινολόνες. Στην ανωτέρω μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά επτά χώρες με δέκα Πανεπιστημιακά ιδρύματα. Για την Ελλάδα συμμετείχε το Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Στη μελέτη αυτή επί συνόλου 549 κύσεων εκτέθηκαν στη νορφλοξασίνη 325 γυναίκες, 95 στην οφλοξασίνη, 71 στη σιπροφλοξασίνη και 58 στη πεφλοξασίνη. Εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο 509 εγκυμονούσες, 22 κατά τα υπόλοιπα τρίμηνα και για 18 γυναίκες δεν αναφέρεται η χρονική στιγμή της έκθεσης. Όσον αφορά στην έκβαση της κύησης, αναφέρονται 415 ζώντα νεογνά εκ των οποίων: 356 τελειόμηνα, 15 πρόωρα (<37 εβδομάδες), 6 με υπολειπόμενη ανάπτυξη (IUGR <10<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση), 18 περιπτώσεις με διάφορες παθήσεις, όπως θρομβοκυτοπενία, προβλήματα ακοής, αναπνευστική δυσχέρεια, ίκτερος κ.λπ. και 20 νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες. Εκτός των 415 ζώντων νεογνών αναφέρονται και 56 περιπτώσεις παλινδρομων κήσεων ή αποβολών με 5 έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες (βλ. Πίνακα 1).

Τα δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για τη νορφλοξασίνη 400 - 800mg/ημ, για τη σιπροφλοξασί-

## Πίνακας 1( συνέχεια)

## B. Αρχείο εταιρείας Bayer.

Μελέτη / Ανωμαλία [αναφέρονται οι συγγενείς ανωμαλίες κάθε νεογνού]	Κινολόνη	Προγεννητική έκθεση (1 <sup>ο</sup> τρίμηνο ή >1 <sup>ο</sup> τρίμηνο)
<b>1. Υλικό από προοπτική μελέτη έκθεσης στη σιπροφλοξασίνη [επί συνόλου 116 εκτεθέντων νεογνών κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο είχαμε 6 περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών]:</b>		
1. υποσπαδίας.	Σιπροφλοξασίνη [σε όλες τις περιπτώσεις]	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο [σε όλες τις περιπτώσεις]
2. δυσπλασία ισχίου, οδόντωση ωτικού περρυγίου.		
3. υποπλασία παρεγκεφαλίδος, πάρεση οπτικού νεύρου, αναπτυξιακή καθυστέρηση.		
4. υπερμεγέθης ακροποσθία [ hooded foreskin].		
5. ακρωτηριασμός δεξιού πήχυ.		
6. υποσπαδίας και αμφοτερόπλευρος βουβωνοκήλη.		
<b>2. Υλικό από αναδρομική καταγραφή:</b>		
1. αχονδροπλασία [διακοπή κύησης].	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
2. ελλείμματα κοιλιακού και θωρακικού τοιχώματος, πνευμονικό παρέγχυμα έξωθεν θωρακικής κοιλότητας, εμφανές περικάρδιο [διακοπή κύησης]	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
3. μικροοπισθογοναθία.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
4. αγενεσία νεφρών ουρητήρων, πνευμονική υποπλασία.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
5. δυσπλασία ισχίων.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
6. υπερτελοριζμός, κρηνορχία, μικρό πέος, στενός θώρακας, δυσπλασία καρδιακών βαλβίδων.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
7. υπερομφαλική κήλη.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
8. κυστικός εντερικός διπλασιασμός.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
9. μελαγχρωματικοί σπίλοι.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
10. βλαισοποδία.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
11. συνδακτυλία άνω και κάτω άκρων.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
12. ανωμαλίες ουραχού.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
13. τρισωμία 21.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
14. έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
15. μικρομελία.	Νορφλοξασίνη	>1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
16. οσχεοπείκος υποσπαδίας.	Νορφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
17. υποπλασία ωτικού περρυγίου, απουσία έξω ακουστικού πόρου.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
18. σύνδρομο Rubinstein-Taybi.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
19. απλασία μηριαίου.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
20. σύμπλεγμα μηριαίο-κνήμη-περόνη.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
21. λιποδακτυλία.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
22. πολλαπλές οργανικές βλάβες [καρδιάς, τραχείας, οισοφάγου κλπ].	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
23. καρδιακές βλάβες.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
24. δυσχρωμία οδόντων.	Σιπροφλοξασίνη	1 <sup>ο</sup> τρίμηνο
25. δολιχοκεφαλία.	Πεφλοξασίνη	δεν αναφέρεται

νη 500 - 1000mg/ημ μέχρι και 2000 mg/ημ και για την οφλοξασίνη 200 - 400mg/ημ. Οι δόσεις της πεφλοξασίνης δεν αναφέρονται. Η διάρκεια της θεραπείας δεν υπερέβαινε σε όλες τις περιπτώσεις τις 10 ημέρες.

Πρέπει να αναφέρουμε ότι σε αυτή την εργασία εκτός από τα αποτελέσματα των 549 γυναικών, έχουμε και τα αποτελέσματα των 155 περιπτώσεων που εκτέθηκαν στη σιπροφλοξασίνη, όπως αναφέρονται στα στοιχεία του Αρχείου της Εταιρείας Bayer. Μερικές από τις περιπτώσεις αυτές μνημονεύονται επίσης και στην εργασία του Bromford JAL., 1993. Από τις επιπλέον αναφορές είχαμε 116 περιπτώσεις με προοπτική καταγραφή και 25 αναφορές συγγενών ανωμαλιών από αναδρομική μελέτη, δηλαδή εντοπισμό των ανωμαλιών μετά τον τοκετό.

Από τις 549 διαπιστωμένες κηύσεις της μελέτης ENTIS που εκτέθηκαν στις φθοριοκινολόνες καταγράφονται, όπως αναφέραμε, συνολικά 25 περιπτώσεις νεογνών με συγγενείς ανωμαλίες, ποσοστό 4,8%. Οι 20 περιπτώσεις αφορούσαν ζώντα νεογνά και οι 5 ήταν από υλικό αποβολών ή διακοπών κηύσεως. Το μεγαλύτερο ποσοστό συγγενών ανωμαλιών (19 περιπτώσεις, 4,9%) καταγράφηκε μετά από έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο στις κινολόνες.

Από τις 116 προοπτικές καταγραφές (91 ζώντα νεογνά και 15 αποβολές) της Bayer περιγράφονται 6 νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες και μία περίπτωση, από το υλικό των αποβολών, νεογνού με ακαρδία.

Στον πίνακα 1 δίδονται συγκεντρωτικά οι συγγενείς ανωμαλίες των εκτεθέντων νεογνών της προοπτικής μελέτης ENTIS, καθώς επίσης των προοπτικών και αναδρομικών περιπτώσεων της Bayer, η χορηγούμενη κινολόνη και το

**Πίνακας 2. Κιολόνες και κύηση.  
Συμπεράσματα<sup>2,4,5</sup>**

1. Η προγεννητική χορήγηση των ουσιών αυτών δε φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών. Οι ανωμαλίες που έχουν καταγραφεί μέχρι σήμερα δεν παρουσιάζουν κάποια συγκεκριμένη μορφή. Στις περιπτώσεις δε που επαναλαμβάνονται δεν έχουν ομοιογένεια.
2. Για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του ουροποιητικού και του αναπνευστικού συνιστάται η χρησιμοποίηση ασφαλέστερων ουσιών για το έμβryo όπως: πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και ερυθρομυκίνη. Οι κιολόνες πρέπει να χορηγούνται μόνο στις περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών και σε επιπλεγμένες λοιμώξεις.
3. Στις περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών στα ασφαλή αντιβιοτικά και σε επιπλεγμένες περιπτώσεις συνιστάται μέχρι τη 15<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης η δοξυκυκλίνη. Μετά την ανωτέρω περίοδο, η οποία συμπίπτει με την ολοκλήρωση της οργανογένεσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η σπιροφλοξασίνη ή η νορφλοξασίνη για τις οποίες έχουμε μεγαλύτερη εμπειρία.
4. Η τυχαία λήψη των ανωτέρω ουσιών, ακόμη και στο 1<sup>ο</sup> τρίμηνο δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται αναλυτικός υπερηχογραφικός έλεγχος.
5. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες οι οποίες να εξετάζουν τυχόν συσχέτιση των φθοριοκινολονών με τις παρακάτω συγγενείς ανωμαλίες:
  - Μειζονα ελλείμματα προσθίου κοιλιακού τοιχώματος.
  - Ελάσσονες ανωμαλίες ουρογεννητικού συστήματος.
  - Μικρομελία.
  - Ελλείμματα μεσοκοιλιακού και μεσοκολπικού διαφράγματος.
6. Καθότι τα στοιχεία μας δεν είναι ακόμη επαρκή, κυρίως στην παρακολούθηση των εκτεθέντων νεογνών για τυχόν βλάβες του αρθρικού χόνδρου, όπως αυτό έχει επιβεβαιωθεί στα νεορά πειραματόζωα, φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγονται κατά την κύηση και το θηλασμό.
7. Σε πρόσφατη εργασία η χορήγηση των φθοριοκινολονών δεν επέφερε μυοσκελετικές δυσλειτουργίες στα εκτεθέντα νεογνά και δεν αύξησε τα ποσοστά των συγγενών ανωμαλιών.

μελέτης του Ευρωπαϊκού Δικτύου Τερατογόνων ουσιών, η τυχαία προγεννητική έκθεση στις κιολόνες δεν αποτελεί ένδειξη διακοπής της κύησης. Πάρα ταύτα, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ανεύρεση πιθανής συσχέτισης των ουσιών αυτών με τις προαναφερθείσες ανωμαλίες (κοιλιακού τοιχώματος, ουρογεννητικού και άκρων). Σύμφωνα όμως με τους συγγραφείς, καθώς τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή και κυρίως επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα από παρακολούθηση των εκτεθέντων νεογνών, όσον αφορά κυρίως στις επιπτώσεις των κιολονών στον αρθρικό χόνδρο (όπως έδειξαν μελέτες σε νεορά πειραματόζωα) φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγονται κατά την κύηση. Στις περιπτώσεις δε λοιμώξεων του αναπνευστικού και ουροποιητικού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ασφαλέστερες ουσίες όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η ερυθρομυκίνη<sup>4,5</sup>.

Σε μεγάλη ανασκόπηση που έγινε στις ΗΠΑ το 2006 και αφορούσε την πιθανή τοξική δράση διαφόρων αντιβιοτικών που χορηγούνται κατά την κύηση και το θηλασμό, διεπιστώθη ότι οι φθοριοκινολόνες υφίστανται σημαντικές φαρμακοκινητικές αλλαγές στον οργανισμό της εγκύου και ενδεχομένως απαιτείται προσαρμογή των δόσεων, ενώ θεωρούνται συμβατές με το θηλασμό<sup>6</sup>.

Σε νεότερη προοπτική μελέτη με ομάδα ελέγχου, η προγεννητική χορήγηση των φθοριοκινολονών κατά την περίοδο της οργανογένεσης (4<sup>η</sup> μέχρι και 13<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης) δεν αύξησε τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (3 περιπτώσεις σε 133 νεογνά στην ομάδα μελέτης έναντι 5 σε 188 νεογνά της ομάδας ελέγχου)<sup>5</sup>. Σύμφωνα με τη μελέτη των Loebstein L. και συν. (πίνακας 3), αν και δεν υπάρχει στατιστικό αποτέλεσμα [ $p=0,54$ ,  $RR=0,85$ ,  $95\% CI=0,21-3,49$ ], αξίζει να σημειωθεί ότι η πλέον συχνή συγγενής βλάβη και στις δύο ομάδες αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα (3 περιπτώσεις με μεσοκοιλιακή επικοινωνία, 1 με μεσοκολπική επικοινωνία, ανοικτό αρτηριακό πόρο και στένωση πνευμονικής αρτηρίας). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση με μειζονες ή ελάσσονες ανωμαλίες κοιλιακών τοιχωμάτων. Οι συγγραφείς παρακολούθησαν τη μυοσκελετική ανάπτυξη των νεογνών σύμφωνα με τη κλίμακα Denver. Και στις δύο ομάδες τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα.

Όπως προαναφέρθηκε, μία από τις σημαντικότερες παρενέργειες των κιολονών, τουλάχιστον στα πειραματόζωα

τρίμηνο έκθεσης (για καλύτερη περιγραφή χωρίστηκαν οι περίοδοι έκθεσης σε 1<sup>ο</sup> τρίμηνο και >1<sup>ο</sup> τρίμηνο).

Από την ανάλυση των παραπάνω στοιχείων μπορούμε να κάνουμε ορισμένες παρατηρήσεις. Καταρχάς δε διαπιστώνεται συγκεκριμένης μορφής επαναλαμβανόμενη ανωμαλία, η οποία να ισχυροποιεί τη συσχέτιση με συγκεκριμένη ουσία. Στην υποομάδα που εκτέθηκε στην οφλοξασίνη, αν και παρατηρείται μια αυξημένη συχνότητα (11,9% μεταξύ των εκτεθέντων νεογνών) ανωμαλιών του ουρογεννητικού συστήματος, εντούτοις και εδώ υπάρχει μεγάλη ετερογένεια και κυρίως είναι ελάσσονος μορφής ανωμαλίες (κρυφορχία, βουβωνοκήλη κ.λπ.).

Στην αναδρομική καταγραφή αναφέρονται τρεις περιπτώσεις με μικρομελία διαφόρου μορφής, όμως η χρονική στιγμή έκθεσης δεν ενισχύει τη σχέση αιτίας - βλάβης.

Εκτός από τις ανωτέρω συγγενείς ανωμαλίες (βλάβες ουρογεννητικού, μικρομελία), οι οποίες αν και ετερογενείς παρουσιάστηκαν με κάπως αυξημένη συχνότητα, αναφέρονται επίσης τρεις περιπτώσεις με μειζονες και δύο με ελάσσονες ανωμαλίες προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (οι δύο μειζονες είναι οι περιπτώσεις που αναφέρονται από τους Bach C. και συν.<sup>3</sup>). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία της ανωτέρω μελέτης, καθώς και αυτών από την ανάλυση 38 περιπτώσεων της προοπτικής ελεγχόμενης μελέτης των Berkovitch M. και συν., η προγεννητική χορήγηση των νεότερων κιολονών δεν φαίνεται να συσχετίζεται με αύξηση του ποσοστού συγγενών ανωμαλιών<sup>4,5</sup>.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς της πολυκεντρικής

και κυρίως σε νεαρούς σκύλους, είναι η αρθροπάθεια λόγω κυστικής εκφύλισης στους αρθρικούς χόνδρους, με απώτερο αποτέλεσμα τη μυοσκελετική δυσλειτουργία. Η βλάβη αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο, σύμφωνα και με την ανωτέρω εργασία<sup>5</sup>. Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι η κλίμακα Denver ανιχνεύει τυχόν μυοσκελετική δυσλειτουργία επί εγκατεστημένης βλάβης. Μπορεί, σύμφωνα και με τα αποτελέσματα στα πειραματόζωα, οι αρχικές βλάβες του αρθρικού χόνδρου να μην αλλοιώνουν τη λειτουργία της άρθρωσης και συνεπώς χρειάζονται νέες μέθοδοι, όπως η μαγνητική τομογραφία, οι οποίες θα μπορούσαν να ανακαλύψουν με μεγαλύτερη αξιοπιστία τις αρχικές αλλοιώσεις του αρθρικού χόνδρου μετά τη χορήγηση των κινολονών.

Σε ανασκόπηση της δράσης διαφόρων αντιβιοτικών ουσιών κατά την κύηση και το θηλασμό στους ανθρώπους (Αϊόβα, ΗΠΑ), οι συγγραφείς επισημαίνουν την ενδεχόμενη πρόκληση αρθροπαθειών στα νεογνά, των οποίων οι μητέρες έλαβαν φθοριοκινολόνη κατά την κύηση και ως εκ τούτου συνιστούν την αποφυγή λήψης της. Επιπλέον, εκφράζουν και την επιφύλαξή τους σε ό,τι αφορά στις επιπτώσεις από τη χορήγηση της ουσίας κατά το θηλασμό<sup>7</sup>.

Σε μελέτη, εξάλλου, που δημοσιεύθηκε το 2005 και αφορούσε τη λήψη φθοριοκινολόνης σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της κύησης, σημειώνεται αυξημένος κίνδυνος οστικών δυσμορφιών στα νεογνά (ποσοστό επιπολασμού 2,2)<sup>8</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι κινολόνες δεν είναι φάρμακα πρώτης επιλογής κατά την κύηση. Η χρήση τους συνιστάται μόνο στις επιπλεγμένες περιπτώσεις και εκεί όπου τα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και ερυθρομυκίνη) έχουν αποτύχει λόγω ανθεκτικών στελεχών.

Ωστόσο, τα οφέλη είναι σαφώς μεγαλύτερα από τους τυχόν κινδύνους της προγεννητικής χορήγησης των κινολονών στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Λοιμώξεις από ανθεκτικά στελέχη στα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής.
2. Επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος.
3. Τυχαία λήψη.

Στις περιπτώσεις αυτές η έκθεση του εμβρύου στις κινολόνες δεν αποτελεί ένδειξη θεραπευτικής διακοπής της κύησης.

Παρακάτω δίδονται περισσότερα στοιχεία για την κάθε κινολόνη ξεχωριστά.

**ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ**, εμπορική ονομασία: *Ciproxin, Ladinin, Limox, κ.λπ.*

Κατηγορία κύησης C και γαλουχίας L4 (βλ. πιν.4).

Ανήκει στις κινολόνες δεύτερης γενεάς ή φθοριοκινολόνες μαζί με τη νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη και πεφλοξασίνη. Είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη φθοριοκινολόνη με εξαιρετική από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.

#### Κύηση

Η δίοδος της από τον πλακούντα έχει επιβεβαιωθεί σε πειραματόζωα<sup>1</sup>.

Σε μελέτη σε 6 ανθρώπινους πλακούντες, η μέση διαπλακουντιακή μεταφορά της σιπροφλοξασίνης από το μητρικό στο εμβρυϊκό διαμέρισμα ήταν 3,2% ( $\pm 0,7\%$ ). Το μικρό αυτό ποσοστό μεταφοράς υποδηλώνει έναν ενδεχόμενο φραγμό του πλακούντα στη δίοδο της ουσίας<sup>2</sup>.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων της ουσίας σε πηθήκους κατά την 20<sup>η</sup> μέχρι 50<sup>η</sup> ημέρα της κύησης δεν επέφερε παρενέργειες στη μητέρα και στην ανάπτυξη και μορφολογία του εμβρύου<sup>3,4</sup>.

Σε άλλη έρευνα, η χορήγηση σιπροφλοξασίνης σε εγκύμονα ποντίκια (Wistar albino rats) μεταξύ 8<sup>ης</sup> – 18<sup>ης</sup> ημέρας κύησης, σε δόση 20mg/kg βάρους σώματος/ημ (διπλάσια από τη θεραπευτική δόση), προκάλεσε εκφυλιστικές βλάβες στο ήπαρ των νεογνών<sup>5</sup>.

Οι κινολόνες της ομάδας της σιπροφλοξασίνης έχουν μεγάλη συγγένεια με τον οσπίτη ιστό. Η χορήγηση της ουσίας σε νεαρά πειραματόζωα δημιούργησε αρθροπάθεια με λύση της συνέχειας του χόνδρου. Σε νεαρά άτομα έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση των ανωτέρω ουσιών, αρθραλγίες και τενοντίτιδα. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά, η χρήση των αντιβιοτικών αυτών δεν συνιστάται σε άτομα κάτω των 18 ετών και σε εγκυμονούσες.

Από τις υπάρχουσες αναφορές στον άνθρωπο, η προγεννητική χορήγηση των φθοριοκινολονών δεν φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά των συγγενών ανωμαλιών.

Η δυνητική τερατογενετική δράση της σιπροφλοξασίνης στα ανθρώπινα έμβρυα χαρακτηρίζεται «απίθανη» σε πρόσφατη ανασκόπηση στις ΗΠΑ<sup>6</sup>.

Σε μία αναφορά, η προγεννητική έκθεση 38 κυήσεων στις κινολόνες περί την 6<sup>η</sup> εβδομάδα δεν επέφερε συγγενείς ανωμαλίες ή μυοσκελετικές βλάβες στα εκτεθέντα νεογνά. Τα μοναδικά ευρήματα σε αυτή την αναφορά ήταν μία αύξηση του ποσοστού των καισαρικών τομών, λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας και το μεγαλύτερο βάρος των εκτεθέντων νεογνών. Η παρακολούθηση των παιδιών διήρκεσε κατά μέσο όρο 34 μήνες και ήταν αρνητική για πιθανές μυοσκε-

Πίνακας 3. Συγγενείς ανωμαλίες μελέτης Loebstein L., και συν.<sup>5</sup>

Ομάδα μελέτης [3 ανωμαλίες σε 133 νεογνά]	Ομάδα ελέγχου [5 σε 188]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος [2 νεογνά].</li> <li>• Ανοικτός Βοτάλλειος πόρος.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος [2 νεογνά].</li> <li>• Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος με στένωση πνευμονικής βαλβίδας.</li> <li>• Υποσπαδίας.</li> <li>• Εξάρθρομα ισχίου.</li> </ul>
$p=0.54, RR=0.85, 95\%CI=0.21-3.49$	

πρώτο τρίμηνο της κύησης, όπως και στα άλλα τρίμηνα, ακόμα και σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης (από 3 εβδομάδες μέχρι και 3 μήνες), το ποσοστό των ανωμαλιών και ο χαρακτήρας αυτών δεν διαφέρει από το γενικό πληθυσμό<sup>4,7,9-14</sup>.

Από την επιμέρους ανάλυση των σημαντικότερων αναφορών, έχουμε τα παρακάτω στοιχεία, τα οποία εξετάζουν, στις περισσότερες περιπτώσεις, τις επιπτώσεις των διαφόρων φθοριοκινολονών και όχι της κάθε ουσίας ξεχωριστά. Ως εκ τούτου τα εξαγχθέντα συμπεράσματα ισχύουν και για τις υπόλοιπες κινολόνες.

Από τη μελέτη των φθοριοκινολονών κατά την κύηση, η οποία διενεργήθηκε από την ομάδα του προγράμματος Motherisk του Τορόντο, αναφέρεται μόνο μια ελαφρά αύξηση του βάρους (162gr) και της διάρκειας της κύησης (1 εβδομάδα) στην ομάδα μελέτης σε σχέση με τα νεογνά της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα, δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά ζώντων νεογνών, αποβολών και συγγενών ανωμαλιών<sup>15</sup>.

Το 1996 είχαμε τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης του Ευρωπαϊκού Δικτύου πληροφόρησης Τερατογόνων ουσιών (ENTIS, από τα αρχικά του European Network of Teratology Information Services). Όπως τονίστηκε, στη μελέτη αυτή, η οποία ήταν μεν προοπτική αλλά δίχως ομάδα ελέγχου, προέκυψε ένα ποσοστό συγγενών ανωμαλιών 4,8%, χωρίς ωστόσο κάποια συγκεκριμένη μορφής επαναλαμβανόμενη ανωμαλία ικανής να ισχυροποιήσει τη συσχέτιση. Σύμφωνα με προηγούμενα επιδημιολογικά στοιχεία, οι συγγραφείς της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το ποσοστό αυτό των ανωμαλιών δεν υπερβαίνει τη συχνότητα εμφάνισης των ανωμαλιών στο γενικό πληθυσμό<sup>14</sup>.

Μεταξύ των ανωμαλιών που καταγράφηκαν στα 18 εκτεθέντα κατά το πρώτο τρίμηνο στη σπροφολοξασίνη νεογνά (10 εκ των προοπτικών και 8 εκ των αναδρομικών μελετών), είναι οι ήδη περιγραφείσες ανωμαλίες της μελέτης Bomford JAL, 1993<sup>16</sup> όπως υποσπαδίας, υπερμεγέθης ακροποσθία, δυσπλασία ισχίου, υποπλασία παρεγκεφαλίδος, αμφοτερόπλευρη βουβωνοκήλη, σωματική καθυστέρηση και μία περίπτωση με ακαρδία.

Από τη μελέτη του ENTIS και την αναδρομική μελέτη (περιπτώσεις καταγεγραμμένες μετά τη γέννα), υπήρξαν μεταξύ των ανωμαλιών τα εξής: αιμαγγείωμα δεξιού κάτω άκρου, δυσπλασία ισχίου αριστερού σκέλους, μία περίπτωση με τρισωμία 18 [ENTIS], δυσχρωμία οδόντων, σύνδρομο Rubinstein - Taybi, απλασία μηριαίου, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, σύμπλεγμα μηριαίου - κνήμης - περόνης, βλάβες καρδιάς, τραχείας, οισοφάγου, ουρήθρας, πρωκτού, χοληδόχου κύστεως, σκελετού, αχονδροπλασία, συνδακτυλία κ.λπ. Στην ανωτέρω μελέτη δεν έγινε περαιτέρω παρακολούθηση των εκτεθέντων νεογνών (follow - up), για τυχόν τοξικές βλάβες στους χόνδρους, όπως έχουν επιβεβαιωθεί από μελέτες στα πειραματόζωα<sup>14</sup>.

Στην καταγραφή του Michigan Medicaid μετά από προγεννητική έκθεση κατά το πρώτο τρίμηνο 132 νεογνών στη σπροφολοξασίνη, αναφέρονται τρεις (3) περιπτώσεις με συγγενή ανωμαλία (ποσοστό 2,3%), ενώ στατιστικά αναμένοντο έξι (6). Μεταξύ των ανωμαλιών ήταν και μια περίπτωση δισχιδούς ράχης<sup>17</sup>.

Συμπερασματικά πρέπει να τονίσουμε ότι αν και από τα υπάρχοντα στοιχεία δεν φαίνεται η χρήση της σπροφολοξασίνης κατά την κύηση να αυξάνει τον κίνδυνο μείζονων συγγενών ανωμαλιών, τόσο οι ελάχιστες ανωμαλίες (παρότι δεν έχουν κάποια συγκεκριμένη μορφή) όσο και τα στοιχεία από τα πειραματόζωα, μας προτρέπουν στην αποφυγή των ουσιών της κατηγορίας αυτής, δεδομένης της ύπαρξης ασφαλέστερων ουσιών, όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η ερυθρομυκίνη, που θα μπορούσαν να χορηγηθούν κατά τη κύηση<sup>14-19</sup>.

#### Γαλουχία

Η σπροφολοξασίνη απεκκρίνεται στο γάλα<sup>20-23</sup>.

Σε μια μελέτη 10 γυναικών μετά από χορήγηση 750 mg κάθε 12 ώρες, τα επίπεδα της ουσίας (μέση μέγιστη συγκέντρωση) στο γάλα κυμάνθηκαν από τα μέγιστα 3,79 µg/ml δύο ώρες μετά τη λήψη, στα ελάχιστα 0,02 µg/ml 24 ώρες

λειτικές επιπτώσεις. Πάρα ταύτα δεν είναι ξεκάθαρο αν οι βλάβες στις αρθρώσεις από τις ουσίες αυτές εκφράζονται σε τόσο μικρή ηλικία κύησης<sup>7</sup>.

Σε μελέτη εγκύων που έλαβαν – μεταξύ άλλων φαρμάκων – σπροφολοξασίνη για την αντιμετώπιση φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ελκώδους κολίτιδος, νόσου Crohn), δεν διεπιστώθησαν δυσμενείς επιπτώσεις από τη χρήση της ουσίας στα νεογνά<sup>8</sup>.

Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και άλλες μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες μετά την έκθεση στις ανωτέρω ουσίες κατά το

αργότερα. Η μέση αναλογία γάλα : πλάσμα της ουσίας κυμαίνεται μεταξύ 0,85 - 2,14, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις να επιτυγχάνονται 4 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου<sup>20</sup>.

Σε ανασκόπηση στις ΗΠΑ που δημοσιεύτηκε το 2006, η χρήση της σιπροφλοξασίνης θεωρείται συμβατή με το θηλασμό, αν και συστήνεται να συνεκτιμάται ο κίνδυνος τοξικότητας σε σχέση με την ένδειξη χορήγησης αντιβίωσης<sup>6</sup>.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν δύο αναφορές με πιθανές παρενέργειες από τη χορήγηση της ουσίας κατά τη γαλουχία. Η μία αφορά σε βαριά μορφή ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας σε νεογνό, του οποίου η μητέρα ελάμβανε σιπροφλοξασίνη για 6 ημέρες<sup>24</sup>. Η δεύτερη αφορά σε παρενέργειες του φαρμάκου μετά από θεραπεία νεογνών με σιπροφλοξασίνη, λόγω βαριάς πνευμονίας από *Klebsiella pneumoniae*. Σε αυτή τη μελέτη το follow - up των νεογνών έδειξε ότι δύο από τα πέντε νεογνά παρουσίασαν έντονη δυσχρωμία οδόντων<sup>25</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία από τις μελέτες σε πειραματόζωα, όπου φαίνεται η ουσία να είναι ιδιαίτερα τοξική για τον αρθρικό χόνδρο των νεαρών κυρίως ζώων, φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγεται κατά το θηλασμό. Στις περιπτώσεις που επιβάλλεται η χορήγηση, συνιστάται η έναρξη του θηλασμού 48 ώρες μετά την τελευταία δόση. Πάρα ταύτα, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής, η σιπροφλοξασίνη θεωρείται συμβατή με το θηλασμό<sup>26</sup>.

**ΝΟΡΦΛΟΞΑΣΙΝΗ**, εμπορική ονομασία: *Norocin, Ovinol, Sofasin κ.λπ.*

**Κατηγορία κύησης C και γαλουχίας L3.**

#### *Κύηση*

Στους επίμυς, υψηλές δόσεις της ουσίας (>500 mg ημερησίως peros) πριν και κατά τη διάρκεια της κυοφορίας, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου οργανογένεσης, δεν αύξησαν τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών, ούτε παρουσίασαν παρενέργειες στη γονιμότητα και στην ανάπτυξη του εμβρύου<sup>1,2</sup>.

Στα κουνέλια δόση 100 mg/kg/ημ, ενώ δεν αύξησε τα ποσοστά των συγγενών ανωμαλιών, εντούτοις αύξησε τον αριθμό των ενδομήτριων θανάτων. Αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας, καθώς και εμφάνιση τοξικών παρενεργειών στη μητέρα, παρατηρήθηκαν και στους πιθήκους με δόσεις 200 - 300 mg/kg ημερησίως κατά τη διάρκεια των 29 ημερών της οργανογένεσης. Τα επίπεδα της ουσίας στο πλάσμα των πιθήκων, με τις ανωτέρω δόσεις, βρέθηκαν τριπλάσια των θεραπευτικών δόσεων του ανθρώπου (5,7 mg/kg). Σύμφωνα με επόμενη μελέτη του ίδιου συγγραφέα η εμβρυϊκή τοξικότητα πιθανόν οφείλεται στη μείωση της πλακουντιακής παραγωγής προγεστερόνης<sup>3,4</sup>. Από τα υπάρχοντα στοιχεία των παραπάνω ερευνών, τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο, οι υψηλές δόσεις της νορφλοξασίνης κατά την περίοδο της οργανογένεσης φαίνεται να σχετίζονται με αύξηση της εμβρυϊκής θνησιμότητας.

Όσον αφορά στις μελέτες γονιμότητας, η χορήγηση της νορφλοξασίνης στους μύς αυξάνει τη συχνότητα ανωμαλιών του σπέρματος<sup>5</sup>.

Αντίθετα ο κίνδυνος μετάλλαξης και καρκινογένεσης μετά τη χορήγηση της ουσίας, φαίνεται να είναι μηδενικός<sup>6</sup>.

Στον άνθρωπο η νορφλοξασίνη διέρχεται τον πλακούντα. Τα επίπεδα στον ομφάλιο λώρο είναι περίπου το 50% αυτών του πλάσματος της μητέρας. Μετά από χορήγηση 200mg εφ' άπαξ, τα επίπεδα στο πλάσμα της μητέρας, στον ομφάλιο λώρο και στο αμνιακό υγρό ήταν αντίστοιχα 1,1, 0,38 και 0,92μg/ml.

Και για αυτή την ουσία τα δεδομένα είναι σχεδόν ταυτόσημα με αυτά της σιπροφλοξασίνης, καθ' ότι οι διάφορες μελέτες - αν εξαιρέσουμε ορισμένες περιγραφές περιπτώσεων (case reports) με χορήγηση νορφλοξασίνης - έγιναν κυρίως συγκρίνοντας προοπτικά τις φθοριοκινολόνες, μόνες ή με ομάδες ελέγχου<sup>7-10</sup>.

Σε μία μελέτη 38 κύσεων, η έκθεση στις κινολόνες (28 νορφλοξασίνη και 10 σιπροφλοξασίνη) κυρίως κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο λόγω ουρολοιμώξεων, δεν αύξησε τα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών και μυοσκελετικών παθήσεων στην ομάδα των εκτεθέντων νεογνών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντίθετα, στην ομάδα των κινολονών σημειώθηκε αύξηση του βάρους των νεογνών και του ποσοστού καισαρικών τομών, λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας<sup>7</sup>.

Αύξηση του βάρους των νεογνών υπήρξε και στη μελέτη 134 περιπτώσεων, εκ των οποίων 61 εκτέθηκαν κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο στη νορφλοξασίνη. Εκτός από το βάρος (μέση αύξηση 162gr), στην ομάδα των κινολονών παρατηρήθηκε αύξηση της διάρκειας της κύησης κατά μία εβδομάδα. Αντίθετα, οι παράμετροι έκβασης των κύσεων (αριθμός ζώντων νεογνών, αριθμός αποβολών, διακοπές κύσεως, ποσοστό καισαρικών τομών, λόγω εμβρυϊκής δυσχέρειας και απόκτησης βάρους κατά την κύηση) ήταν συγκρίσιμες με την ομάδα ελέγχου (Pastuszak A, 1995)<sup>10</sup>.

Από την προοπτική μελέτη του Ευρωπαϊκού Δικτύου καταγραφής τερατογόνων ουσιών (ENTIS), αναφέρονται, επί 549 περιπτώσεων γνωστής έκβασης που εκτέθηκαν στις φθοριοκινολόνες, 25 νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες (ποσοστό 4,8%)<sup>8</sup>.

Μεταξύ των ανωμαλιών των εκτεθέντων νεογνών στη νορφλοξασίνη, αναφέρονται: διάσπαση ορθού, μέτριος

## Πίνακας 4. Κατηγορίες κινδύνου φαρμάκων κατά την κύηση και τη γαλουχία

**ΚΥΗΣΗ** (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την κύηση;)

Κατηγορία κινδύνου – Σχόλιο

**A** Ελεγχόμενες έρευνες, *controlled trials*, σε εγκύους δε μπόρεσαν να αποδείξουν πιθανό κίνδυνο για το έμβryo κατά το πρώτο τρίμηνο (δε φαίνεται να υπάρχει κίνδυνος και για τα υπόλοιπα τρίμηνα). Στην κατηγορία αυτή υπάρχουν μόνο λίγες ουσίες, όπως οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες σε συνήθεις δόσεις, η ινσουλίνη και η θυροξίνη.

**B** Σε πειραματόζωα δεν εμφανίζουν εμβρυοτοξικότητα, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες σε εγκύους ή φαίνεται να παρουσιάζουν παρενέργειες σε πειραματόζωα (εκτός της μείωσης της γονιμότητας), οι οποίες δεν επιβεβαιώθηκαν σε ελεγχόμενες έρευνες κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (καθώς και στα υπόλοιπα τρίμηνα). Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι οι πενικιλίνες.

**C** Παρουσίασαν παρενέργειες στα πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες στον άνθρωπο. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι περισσότερες ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά την κύηση, όπως: ασπιρίνη, γενταμυκίνη, ντοπιαμίνη κλπ. Οι ουσίες αυτής της κατηγορίας πρέπει να χορηγούνται μόνο στις περιπτώσεις που η θετική δράση τους υπερέχει του δυνητικού εμβρυϊκού κινδύνου.

**D** Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το έμβryo, αλλά στις περιπτώσεις που η χρήση τους θεωρείται επιβεβλημένη μπορεί να χρησιμοποιηθούν παρά τους κινδύνους, όπως στις περιπτώσεις που κινδυνεύει η ζωή της γυναίκας λόγω σοβαρών παθήσεων, κατά τις οποίες ασφαλέστερες ουσίες δε μπορεί να χρησιμοποιηθούν ή έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, όπως η καπτοπρίλη.

**X** Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις τερατογένεσης. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αντενδείκνυνται κατά την εγκυμοσύνη. Παράδειγμα αυτής της ομάδας αποτελεί η θαλιδομίδη, ισοτρετινίνη, οιστρογόνα κ.λπ.

**ΓΑΛΟΥΧΙΑ** (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά τη γαλουχία;)

Κατηγορία κινδύνου – Σχόλιο

**L1 «Απόλυτα ασφαλή»**

Ελεγχόμενες έρευνες δε μπόρεσαν να αποδείξουν πιθανό κίνδυνο. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι η ακεταμινοφαίνη.

**L2 «Ασφαλή»**

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν μελετηθεί σε μικρό πληθυσμό γυναικών και δεν παρουσίασαν παρενέργειες στο νεογνό.

**L3 «Σχετικά ασφαλή»**

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ωστόσο ο κίνδυνος παρενεργιών στο νεογνό μπορεί να υφίσταται.

**L4 «Πιθανόν επιβλαβή»**

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι επιβλαβή για το νεογνό. Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις που κινδυνεύει η ζωή της μητέρας. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι το λίθιο και τα παράγωγα εργοταμίνης.

**L5 «Επιβλαβή»**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρές παρενέργειες στο θηλάζον νεογνό. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αντενδείκνυνται κατά το θηλασμό.

υποσπαδίας, ανοικτός αρτηριακός πόρος, καταρράκτης, εγκεφαλικές αυβειτώσεις, ανωμαλίες ουρογεννητικού με απουσία ωοθηκών και μήτρας, υδρονέφρωση με κυστεοουρητηρική παλινδρομηση, γαστρούχιση, υποτυπώδης ομφάλιος λώρος, βαριά κυφουκολίωση, απουσία διαφράγματος και περικαρδίου, εκτοκαρδία, μικτά εξωτερικά γεννητικά όργανα, μακρογλωσσία, ανεγκεφαλία, τρισωμία 18 και 21<sup>8</sup>. Το ποσοστό, σύμφωνα με επιδημιολογικά στοιχεία, δεν φαίνεται να υπερβαίνει αυτό του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε ορισμένη μορφή μείζονων συγγενών ανωμαλιών. Πέρα ταύτα οι συγγραφείς συστήνουν την αποφυγή αυτών των ουσιών κατά τη κύηση και προτείνουν την επιλογή ασφαλέστερων αντιβιοτικών στις περιπτώσεις λοιμώξεων αναπνευστικού και ουροποιητικού (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και ερυθρομυκίνη). Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι στη μελέτη ENTIS δεν έγινε μακροχρόνια παρακολούθηση των νεογνών, για τυχόν απώτερες επιπτώσεις στον αρθρικό χόνδρο από την προγεννητική έκθεση στις κινολόνες<sup>8</sup>.

Σε άλλη προοπτική μελέτη, στην οποία είχαμε και ομάδα ελέγχου, η χορήγηση των κινολονών κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν αύξησε τα ποσοστά τερατογένεσης, ενώ η μετέπειτα παρακολούθηση των νεογνών με την κλίμακα του Denver δεν έδειξε μυσσκελετική δυσλειτουργία<sup>9</sup>. Φυσικά νεότερες μέθοδοι, όπως η μαγνητική τομογραφία, θα μας δείξουν με περισσότερη αξιοπιστία τις πρώιμες αλλοιώσεις του αρθρικού χόνδρου<sup>9</sup>.

Στην καταγραφή του Michigan Medicaid της περιόδου 1985 - 1992 αναφέρονται συνολικά 139 νεογνά, τα οποία εκτέθηκαν στη νορφλοξασίνη, 79 εκ των οποίων κατά το 1<sup>ο</sup> τρίμηνο. Σε αυτή την ομάδα παρατηρήθηκαν 5 μείζονες ανωμαλίες, ποσοστό 6,3% (στατιστικά αναμενόμενο 3), ενώ υπάρχουν στοιχεία για ένα μόνο νεογνό με εγκεφαλικές ανωμαλίες<sup>11</sup>.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η προγεννητική έκθεση στη νορφλοξασίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Αν και έχουν αναφερθεί διάφορες ανωμαλίες σε εκτεθέντα νεογνά, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συγκεκριμένη μορφής ανωμαλία που να ισχυροποιεί μια συσχέτιση με τη ληφθείσα ουσία.



Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις η πιθανή σχέση της κινολόνης με τη συγγενή ανωμαλία δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Επίσης μέχρι σήμερα με τις μεθόδους που έχουν εφαρμοσθεί δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τις απώτερες επιπτώσεις των φθοριοκινολονών στον αρθρικό χόνδρο του ανθρώπου. Νεότερες μελέτες με περισσότερο ευαίσθητες μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία, θα μπορούσαν να επιβεβαιώσουν ή να αποκλείσουν την τοξική δράση των ουσιών στις αρθρώσεις, όπως έδειξαν οι μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα<sup>9,12</sup>.

#### Γαλουχία

Για τη νορφλοξασίνη δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την απέκκρισή της στο γάλα.

Υπάρχει μόνο μία αναφορά, σύμφωνα με την οποία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σε πρόβατα 25mg/kg νορφλοξασίνης, ανιχνεύθηκαν στο γάλα υψηλές συγκεντρώσεις, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις ήταν 40πλάσιες των αντιστοίχων επιπέδων του πλάσματος<sup>13</sup>. Σε αυτά τα στοιχεία αν προστεθεί το χαμηλό μοριακό της βάρους (σχεδόν 319), όπως και η απέκκριση των υπολοίπων κινολονών, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι και η νορφλοξασίνη απεκκρίνεται στο γάλα.

Όμως ορισμένοι συγγραφείς, καθώς και η εταιρεία παραγωγής της ουσίας, υποστηρίζουν ότι η νορφλοξασίνη δεν απεκκρίνεται ή απεκκρίνεται σε μη ανιχνεύσιμες ποσότητες στο γάλα<sup>14,15</sup>.

Ασχέτως αν η ουσία απεκκρίνεται ή όχι στο γάλα και σε τι ποσότητα, φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγεται κατά το θηλασμό, λαμβάνοντας υπόψη τη τοξικότητα των ουσιών αυτών (αρθροπάθεια, φωτοευαισθησία)<sup>15</sup>.

**ΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ, εμπορική ονομασία: Tabrin.**

**Κατηγορία κύησης C και Γαλουχίας L3.**

#### Κύηση

Η ουσία αυτή, όπως και οι παραπάνω κινολόνες, ανήκει στις φθοριοκινολόνες και μοιράζεται κοινές δράσεις και επιπτώσεις. Και εδώ ισχύουν τα στοιχεία που έχουν επισημανθεί στην αρχική μας αναφορά.

Στα πειραματόζωα (επίμυς, κουνέλια) και σε υψηλές δόσεις (1600mg/kg στους επίμυς και 160mg/kg στα κουνέλια, ήτοι 11 και 4 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο ανά mg/m<sup>2</sup>) δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο τερατογένεσης. Αντίθετα, οι δοσολογίες αυτές παρουσιάζουν εμβρυοτοξική δράση, καθ' ότι μειώνουν το βάρος και αυξάνουν τη θνησιμότητα των νεογνών. Στους δε επίμυς δημιουργούν ελάσσονες σκελετικές δυσμορφίες<sup>1</sup>.

Μικρότερες δόσεις στους επίμυς (360mg/kg - 5 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο ανά mg/m<sup>2</sup>) δεν παρουσιάζουν εμβρυοτοξική δράση<sup>2</sup>.

Η οφλοξασίνη στον άνθρωπο, όπως εξάλλου και οι λοιπές κινολόνες, διέρχεται τον πλακούντα. Μετά από χορήγηση δύο δόσεων των 400 mg ενδοφλεβίως ανά 12ωρο, η αναλογία συγκεντρώσεως ουσίας στο αμνιακό υγρό : συγκεντρώση ουσίας στο πλάσμα μητέρας την 6<sup>h</sup>, 10<sup>h</sup> και 12<sup>h</sup> ώρα από τη χορήγηση ήταν 0,37, 0,71 και 1,86 αντίστοιχα<sup>3</sup>. Σε πρόσφατη έρευνα με 6 ανθρώπινους πλακούντες, η μέση διαπλακουντιακή μεταφορά της οφλοξασίνης ήταν 3,7% (±2,4%), ήτοι ένα μικρό κλάσμα που αναδεικνύει έναν ενδεχόμενο περιορισμό από τον πλακούντα στη μεταφορά της ουσίας<sup>4</sup>.

Στη μελέτη ENTIS, επί 549 κύσεων εκτεθέντων στις φθοριοκινολόνες, αναφέρεται ένα ποσοστό 4,8% συγγενών ανωμαλιών. Οι κυριότερες ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν στα νεογνά, τα οποία εκτέθηκαν κατά το πρώτο τρίμηνο στην οφλοξασίνη ήταν: ετερόπλευρη κρυφορχία, μηνιγγομυελοκήλη, υδροκέφαλος, ουρητηροστένωση, αριστερή βουβωνοκήλη, αμφοτερόπλευρη δυσπλασία ισχίων και μια περίπτωση με μεσοκολπική επικοινωνία. Το ανωτέρω ποσοστό δεν υπερβαίνει το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού, όπως προκύπτει από επιδημιολογικά στοιχεία<sup>5</sup>.

Και στη μελέτη των Loebstein R. και συν. 1998, δεν βρέθηκε αύξηση των συγγενών ανωμαλιών και της μυοσκελετικής δυσλειτουργίας στην ομάδα των εκτεθέντων νεογνών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>6</sup>.

Όπως και για τις άλλες δύο φθοριοκινολόνες, μπορούμε να πούμε ότι η προγεννητική έκθεση στην οφλοξασίνη δεν αυξάνει το κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Στις προηγούμενες πολυκεντρικές προοπτικές μελέτες, αν και έχουν αναφερθεί διάφορες ανωμαλίες σε νεογνά που εκτέθηκαν στην ουσία κατά την κύηση, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συγκεκριμένη ανωμαλία, η οποία να ισχυροποιεί τη συσχέτιση με τη ληφθείσα ουσία<sup>5,6</sup>.

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανή σχέση της κινολόνης με την ανωμαλία, ενώ με τις μέχρι σήμερα μεθόδους δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για τις απώτερες επιπτώσεις των φθοριοκινολονών στον αρθρικό χόνδρο του ανθρώπου<sup>6,7</sup>.

Φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγεται η χρήση των ουσιών αυτών κατά την κύηση, καθ' ότι υπάρχουν ασφαλέστερες ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν<sup>5-7</sup>.

*Γαλουχία*

Η οφλοξασίνη απεκκρίνεται στο γάλα σε συγκεντρώσεις περίπου συγκρίσιμες με αυτές του πλάσματος της μητέρας. Η μέγιστη συγκέντρωση παρατηρήθηκε 2 ώρες μετά τη χορήγηση της οφλοξασίνης (2,45µg/ml). Η μέση αναλογία γάλα : πλάσμα κυμάνθηκε, μετά τρεις δόσεις των 400mg, από 0,98 μέχρι 1,66<sup>3</sup>.

Σύμφωνα με την εταιρεία παραγωγής, μετά τη χορήγηση 200mg σε εφάπαξ δόση, οι συγκεντρώσεις της ουσίας στο γάλα και στο πλάσμα της μητέρας είναι ταυτόσημες<sup>8</sup>.

Η οφλοξασίνη, όπως και οι άλλες κινολόνες, αντενδείκνυται κατά το θηλασμό, καθ' όσον υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος αρθροπάθειας και φωτοευαισθησίας από υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία.

Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη, η έκθεση κατά τη γαλουχία στην οφλοξασίνη δεν δημιούργησε αλλοιώσεις στους αρθρικούς χόνδρους των εκτεθέντων επιμύων<sup>9</sup>. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, πιθανώς το ασβέστιο και το μαγνήσιο που περιέχονται στο γάλα, συνδέονται με την ουσία και εμποδίζουν την απορρόφησή της<sup>9</sup>. Στον άνθρωπο όμως δεν φαίνεται να υπάρχει αυτή η προστασία, καθ' όσον οι συγκεντρώσεις των ανωτέρω ιχνοστοιχείων στο γάλα είναι σαφώς μικρότερες σε σχέση με τις αντίστοιχες των επιμύων και επομένως φρόνιμο θα ήταν να αποφεύγεται η χορήγηση οφλοξασίνης κατά τη γαλουχία<sup>10</sup>.

*SUMMARY*

Quinolones represent a valuable category of drugs against a variety of infections, with bactericidal action against Staphylococci, Neisseriae and enterobacteria. Their antibiotic action also includes Acinetobacter, Pseudomonas, Rickettsia conorii, Coxiella burnettii and many strains of Mycobacterium tuberculosis. However, they have no action against strains of Staphylococcus resistant to methicilline and little or no action against Streptococcus and anaerobes.

They surpass the placenta and most of them are secreted to breast milk. Recent studies show different results regarding their potential teratogenic effect to the fetus.

It is preferred to avoid their use during pregnancy, without recommending an abortion when accidentally prescribed. However, their use is considered necessary in cases of resistance to first line antibiotics or in complicated infections of respiratory and genitourinary system. There is no concern reported of their use in lactation.

*Key words: quinolones, fluoroquinolones, ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pregnancy, congenital abnormalities.*

*BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ - ΓΕΝΙΚΑ*

1. Polachek H, Holcberg G, Sapir G, Tsadkin - Tamir M, Polachek J, Katz M, Ben-Zvi Z. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 1; 122(1):61-5.
2. 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; 69:83-89.
3. Bach C, Lopez E, Sabria J. Defectos congenitos de la pared abdominal poco frecuentes. A proposito de dow casos en los que se constata la exposicion embrionaria precoz a las quinolonas. (English abstract). *Progresos Diagnostico Prenatal* 1993; 5:13-7.
4. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-8.
5. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Mortetti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:1336-9.
6. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006 May; 107(5):1120-38.
7. Niebyl JR. Antibiotics and other anti - infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol.* 2003 Nov; 20(8):405-14.
8. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Oct; 26(4):323-6.
9. Gerenutti M, Del Fiol FS, Groppo FC. Reproductive performance of pregnant rats and embryotoxic effects of ciprofloxacin. *Pharmazie* 2006 Jan; 61(1):79-80.

*ΣΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ*

1. Aramayona JJ, Garcia MA, Fraile LJ, Abadia AR, Bregante MA. Placental transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in rabbits. *Am J Vet Res* 1994 Sep; 55(9):1313-8.
2. Polachek H, Holcberg G, Sapir G, Tsadkin - Tamir M, Polachek J, Katz M, Ben-Zvi Z. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Sep 1; 122(1):61-5.
3. Bach C, Lopez E, Sabria J. Defectos congenitos de la pared abdominal poco frecuentes. A proposito de dow casos en los que se constata la exposicion embrionaria precoz a las quinolonas. (English abstract). *Progresos Diagnostico Prenatal* 1993; 5:13-7.
4. Schluter G: Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med.* 1989; 87:5A(37s)-5A(39s).

5. Channa MA, Janjua MZ. Effects of ciprofloxacin on foetal hepatocytes. *J Pak Med Assoc.* 2003 Oct; 53(10):448-50.
6. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006 May; 107(5):1120-38.
7. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-8.
8. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, Present DH. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel - disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004 Apr; 99(4):656-61.
9. Koul PA, Wani JI, Wahid A. Ciprofloxacin for multiresistant enteric fever in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:307-8.
10. Leung D, Venkatesan P, Boswell T, Innes JA, Wood MJ. Treatment of typhoid during pregnancy. *Lancet* 1995; 346:648.
11. Baroncini A, Calzolari E, Calabrese O, Zanetti A. First - trimester exposure to ciprofloxacin. *Teratology* 1996; 53:24A.
12. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41:277-84.
13. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:882-9.
14. 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; 69:83-89.
15. Pastuszak A, Andreou R, Schick B, Sage S, Cook L, Donnenfeld A, Koren G. New postmarketing surveillance data supports a lack of association between quinolone use in pregnancy and fetal and neonatal complications. *Reprod Toxicol* 1995; 9:584.
16. Bomford JAL, Ledger JC, O'Keefe BJ, Reiter CH. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):461-2.
17. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* 6th ed. Baltimore. Williams & Wilkins 2002; p.267-272.
18. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Mortetti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:1336-9.
19. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):59-64.
20. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 5A):49S-51S.
21. Cover DL, Mueller BA. Ciprofloxacin penetration into human breast milk: a case report. *DICP* 1990; 24:703-4.
22. Gardner DK, Gabbe 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.
23. Aramayona JJ, Mora J, Fraile LJ, Garcia MA, Abadia AR, Bregante MA. Penetration of enrofloxacin and ciprofloxacin into breast milk and pharmacokinetics of the drugs in lactating rabbits and neonatal offspring. *Am J Vet Res* 1996; 57:547-53.
24. Harmon T, Burkhart G, and Applebaum H. Perforated pseudomembranous colitis in the breast - fed infant. *J Ped Surg.* 1992; 27:744-6.
25. Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranee T. Ciprofloxacin in neonates and its possible effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:619-20.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: The Transfer of Drugs and other chemicals into Human Milk. *Pediatrics* 2001; vol.108(No.3):776-789.

#### ΝΟΡΦΛΟΞΑΣΙΝΗ

1. Irikura T, Suzuki H, Sugimoto T. Reproductive studies of AM - 715. *Chemotherapy* 1981; B:29:886-94,895-914,915-31. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents.* 10th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press 2001; :372-373.
2. Irikura T, Imada O, Suzuki H, Abe Y. Teratological study of 1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (AM-715). *Kiso to Rinsho* 1981A; 15:5251-63. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents.* 7th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press 2001; 372-373.
3. Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG, Peter CP, Rodgers JD, Hess DL, Cukierski MJ, Tarantal AF, Nyland T, Robertson RT, Hendrickx AG. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys. I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentrations in pregnant and non - pregnant monkeys. *Teratology* 1989; 39:39-52.
4. Cukierski MA, Hendrickx AG, Prahalada S, Tarantal AF, Hess DL, Lasley BL, Peter CP, Tarara R, Robertson RT. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys. II. Role of progesterone. *Teratology* 1992; 46:429-38.
5. Maura A, Pino A. Induction of sperm abnormalities in mice by norfloxacin. *Mutat Res* 1991; 264:197-200.
6. Pino A, Maura A, Villa F, Masciangelo L. Evaluation of DNA damage induced by norfloxacin in liver and kidney of adult rats and in fetal tissues after transplacental exposure. *Mutat Res Lett* 1991; 264:81-5.
7. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-8.
8. 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; 69:83-89.
9. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Mortetti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:1336-9.
10. Pastuszak A, Andreou R, Schick B, Sage S, Cook L, Donnenfeld A, Koren G. New postmarketing surveillance data supports a lack of association between quinolone use in pregnancy and fetal and neonatal complications. *Reprod Toxicol* 1995; 9:584.
11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation.* 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2002; p.1017-1022.
12. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):59-64.
13. Soback S, Gips M, Bialer M, Bor A. Effect of lactation on single - dose pharmacokinetics of norfloxacin nicotinate in ewes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2336-9.
14. Wise R: Norfloxacin - a review of pharmacology and tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:59-64.

15. Product information. Noroxin. Merck & Company 1997.

#### ΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ

1. Watanabe T, Fujikawa K, Harada S, et al. Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1992; 43:374-7.
2. Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, Ohura K, Harada S, Matsuhashi K, Mochida K, Yamashita N. Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelforschung* 1986 Aug; 36(8):1244-8. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 10th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press 2001; 2147.
3. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrakkos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfrikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989 Nov 30; 87(5A):49S-51S.
4. Polachek H, Holcberg G, Sapir G, Tsadkin-Tamir M, Polachek J, Katz M, Ben-Zvi Z. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Sep 1; 122(1):61-5.
5. 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; 69:83-89.
6. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Mortetti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Ag Chemother* 1998; 42:1336-9.
7. Norrby SR, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993; 45(Suppl 3):59-64.
8. Product information. Floxin. Ortho - McNeil Pharmaceutical, 2000.
9. Kociok K, Lozo E, Forster C et al. Chondrotoxicity of ofloxacin in immature rats is not detectable with a segment – III - type study. *Teratology* 1996; 53:32A.
10. Stahlmann R, Chahoud I, Thiel R, Klug S, Forster C. The developmental toxicity of three antimicrobial agents observed only in nonroutine animal studies. *Reprod Toxicol* 1997; 11:1-7.

<sup>1</sup>Καμπάς Νικόλαος, Επιμελητής Α΄ Γ.Ν.Ν. Κορίνθου

<sup>2</sup>Μαντζαβίνος Σπυρίδων, Ειδικευόμενος Μαιευτικής – Γυναικολογίας Γ.Ν.Ν. Κορίνθου

<sup>2</sup>Κατσάκος Ιωάννης, Ειδικευόμενος Μαιευτικής – Γυναικολογίας Γ.Ν.Ν. Κορίνθου