**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

# ΕΜΒΡΥΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ

**Ι.Κατσάκος[1], Σ.Μαντζαβίνος[1], Μ.Καρπέτα[2], Ν.Καπετανάκης[1], Ν.Καμπάς[1]**

*ΠΕΡΙΛΗΨΗ*

Οι αμινογλυκοσίδες αποτελούν βακτηριοκτόνα φάρμακα και υπάγονται στην κατηγορία των αναστολέων της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Είναι αποτελεσματικές μόνο για αερόβιους μικροοργανισμούς ενώ διαθέτουν ευρύ φάσμα δράσης κυρίως έναντι των Gram αρνητικών βακτηριδίων και δευτερευόντως έναντι των Gram θετικών. Πιο αναλυτικά ενδείκνυνται σε λοιμώξεις από Escherichia coli, στελέχη Klebsiella, Enterobacter, Morganellia, Pseudomonas aeruginosa και σταφυλόκοκκο. Η στρεπτομυκίνη χρησιμοποιείται επιπλέον σε φυματίωση, τουλαραιμία, βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα, βρουκέλλωση, πανώλη και ενδοκαρδίτιδα από Streptococcus Viridans. Χορηγούνται παρεντερικά και οι παρατηρούμενες παρενέργειες, όταν λαμβάνονται σε υψηλές δόσεις, είναι η ωτοτοξικότητα, η νεφροτοξικότητα και η νευρομυϊκή αδυναμία. Διεισδύουν εύκολα στα περισσότερα υγρά του σώματος, με εξαίρεση το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Διέρχονται τον πλακούντα με μεγάλη ευχέρεια και απεκκρίνονται σε ίχνη στο μητρικό γάλα. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια στο έμβρυο θεωρείται η ωτοτοξικότητα, η οποία έχει περιγραφεί κυρίως για τη στρεπτομυκίνη αλλά και για τις υπόλοιπες προγεννητικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες, εκτός από την τομπραμυκίνη. Η πλέον ευαίσθητη περίοδος φαίνεται να είναι η ενδομήτρια έκθεση κατά τους τέσσερις πρώτους μήνες κύησης. Αν και πιστεύεται ότι η επιπλοκή αυτή είναι γενικά ασυνήθιστη, ωστόσο η εν δυνάμει ωτοτοξικότητα του εμβρύου θεωρείται από πολλούς η βασική αιτία αποφυγής των αμινογλυκοσιδών κατά την κύηση, τη στιγμή μάλιστα που υπάρχουν ουσίες το ίδιο αποτελεσματικές και λιγότερο τοξικές.

Σε πειραματικό επίπεδο έχει αναφερθεί επίσης μια δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα του εμβρύου. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς στον άνθρωπο η παραπάνω παρενέργεια, εντούτοις δεν παύει να υφίσταται ο θεωρητικός κίνδυνος, καθότι οι προγεννητικά χορηγούμενες αμινογλυκοσίδες αθροίζονται στον εμβρυϊκό νεφρό.

Η συγχορήγηση αμινογλυκοσιδών με θειϊκό μαγνήσιο ή φάρμακα που έχουν δράση κουραρίου προδιαθέτει στην εμφάνιση νευρομυϊκής αδυναμίας του νεογνού. Επιπρόσθετα, οι ουσίες αυτές δε φαίνεται να αυξάνουν τον τερατογενετικό κίνδυνο.

Θα ήταν λοιπόν προτιμότερο να αποφεύγονται κατά την κύηση, χωρίς να είναι απαραίτητη η διακοπή της σε τυχαία λήψη τους.

Η μικρή ποσότητα που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συνδυασμό με τη μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση των ουσιών αυτών καθιστούν απίθανη την τοξικότητά τους στο νεογνό κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Ως εκ τούτου θεωρούνται συμβατές με το θηλασμό.

*Όροι ευρετηρίου: αμινογλυκοσίδες, γενταμυκίνη, νετιλμικίνη, τομπραμυκίνη, αμικασίνη, στρεπτομυκίνη, εγκυμοσύνη, ωτοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα, συγγενείς ανωμαλίες.*

*ΕΙΣΑΓΩΓΗ*

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιμικροβιακές ουσίες που ασκούν τη δράση τους στοχεύοντας στα βακτηριακά ριβοσώματα και αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση. Τα βακτηριακά ριβοσώματα έχουν συστατικά που διαφέρουν δομικά από εκείνα των ριβοσωμάτων που βρίσκονται στα κύτταρα των θηλαστικών. Το μιτοχονδριακό ριβόσωμα των θηλαστικών, ωστόσο, μοιάζει περισσότερο με το βακτηριακό ριβόσωμα. Για το λόγο αυτό, αν και τα φάρμακα που δρουν στα βακτήρια συνήθως δεν επηρεάζουν τα κύτταρα του ξενιστή, υψηλά επίπεδα φαρμάκων, μπορεί να έχουν τοξική επίδραση εξαιτίας της αλληλεπίδρασης με τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα[1].

*Πίνακας 1. Ενδείξεις, Σκευάσματα και Ανεπιθύμητες ενέργειες των αμινογλυκοσιδών*

| ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ | ΚΥΡΙΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ | ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ |
|---|---|---|
| Γενταμυκίνη | Λοιμώξεις από Escherichia coli, στελέχη klebsiella, Enterobacter, Morganellia, Pseudomonas aeruginosa, σταφυλόκοκκο | Garamycin, Dabroson, Gentagen, Septopal |
| Νετιλμικίνη | Όπως γενταμυκίνη | Netromycin |
| Τομπραμυκίνη | Όπως γενταμυκίνη και επιπλέον σε ορισμένα στελέχη ψευδομονάδας ανθεκτικών στη γενταμυκίνη | Nebcin |
| Αμικασίνη | Όπως γενταμυκίνη, επίσης και σε περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών στη γενταμυκίνη | Briklin, Lanomycin, Flexelite, Amicasil, Fromentyl |
| Στρεπτομυκίνη | Φυματίωση, τουλαραιμία, βουβωνικό λεμφοκοκκίωμα, βρουκέλλωση, πανώλη, ενδοκαρδίτιδα από Streptococcus Viridans (σε συνδυασμό με πενικιλλίνη) | Streptomycine |

*Οι παρατηρούμενες παρενέργειες (ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα) είναι δυνατόν να μειωθούν με την παρακολούθηση των επιπέδων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, καθώς και με το εφ΄άπαξ χορηγούμενο δοσολογικό σχήμα όπου αυτό είναι δυνατόν. Η νευρομυϊκή παράλυση είναι ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται συχνότερα μετά από ενδοπεριτοναϊκή ή ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση μεγάλων δόσεων. Υπεύθυνος μηχανισμός είναι η ελάττωση τόσο της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις όσο και της ευαισθησίας της μετασυναπτικής περιοχής. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σήμερα σχετικά σπάνια, επειδή υπάρχει μεγαλύτερη συνειδητοποίηση της τοξικής δυνατότητας των αμινογλυκοσιδών. Ωστόσο, οι ασθενείς με βαρειά μυασθένεια εξακολουθούν να βρίσκονται σε κίνδυνο.*

Οι ευαίσθητοι μικροοργανισμοί διαθέτουν ένα οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα, το οποίο μεταφέρει το αντιβιοτικό μέσα από την κυτταρική μεμβράνη. Στη συνέχεια το αντιβιοτικό ενώνεται με την απομονωμένη 30S υπομονάδα του ριβοσώματος, εμποδίζοντας έτσι τη συναρμολόγηση λειτουργικού ριβοσωμικού συστήματος ή οδηγώντας την υπομονάδα 30S του ολοκληρωμένου ριβοσώματος να διαβάσει λανθασμένα το γενετικό κώδικα[1].

Όλες οι αμινογλυκοσίδες είναι βακτηριοκτόνα φάρμακα. Είναι αποτελεσματικές μόνο για αερόβιους μικροοργανισμούς, επειδή οι αναερόβιοι δε διαθέτουν το οξυγονο-εξαρτώμενο σύστημα μεταφοράς. Εμφανίζουν ευρύ αντιβακτηριακό φάσμα δράσης, κυρίως έναντι των Gram αρνητικών βακτηριδίων και δευτερευόντως έναντι των Gram θετικών. Πιο αναλυτικά οι κύριες ενδείξεις αλλά και οι παρενέργειες που προκαλούν, φαίνονται στον πίνακα 1.

Όσον αφορά στον τρόπο χορήγησής τους, η έντονα πολωμένη, πολυκατιονική δομή των αμινογλυκοσιδών εμποδίζει την ικανοποιητική τους απορρόφηση όταν χορηγούνται από το στόμα. Για το λόγο αυτό όλες οι αμινογλυκοσίδες, με εξαίρεση τη νεομυκίνη, πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά[1], έτσι ώστε να επιτυγχάνονται ικανοποιητικά επίπεδα στον ορό. Η βαρειά νεφροτοξικότητα της νεομυκίνης αποκλείει την παρεντερική της χορήγηση και η χρησιμοποίησή της προς το παρόν περιορίζεται σε τοπική χρήση ή χορήγηση από το στόμα σε ηπατικό κώμα, για να ελαττωθεί ο πολλαπλασιασμός των εντερικών βακτηριδίων.

Όσον αφορά στην κατανομή τους, όλες οι αμινογλυκοσίδες έχουν παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Διεισδύουν εύκολα στα περισσότερα υγρά του σώματος, με εξαίρεση το εγκεφαλονωτιαίο υγρό όπου η διείσδυση είναι μικρή ακόμα και όταν οι μήνιγγες φλεγμαίνουν. Μπορούν να χορηγούνται ενδορραχιαία, με εξαίρεση τη νεομυκίνη. Υψηλές συγκεντρώσεις αθροίζονται στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού και την ενδολέμφο και περιλέμφο του έσω ωτός, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τη νεφροτοξική και ωτοτοξική τους δράση. Όλες περνούν το φραγμό του πλακούντα και μπορούν να αθροιστούν στο πλάσμα του εμβρύου και το αμνιακό υγρό[1].

*Πίνακας 2. Παθήσεις και παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για Νευρομυϊκό Αποκλεισμό*

- *Μυασθένεια*
- *Γενικά αναισθητικά*
- *Δεξαμεθόνιο*
- *Σουκινυλχολίνη*
- *Κουράριο*
- *Κινιδίνη*
- *Μαγνήσιο*
- *Αμινογλυκοσίδες σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (σπάνια)*

*ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ*

Οι αμινογλυκοσίδες γενικά διέρχονται τον πλακούντα με μεγάλη ευχέρεια. Σε μία ώρα από την ενδομυϊκή χορήγηση στην εγκυμονούσα έχουμε επίπεδα στον ομφάλιο λώρο που φτάνουν περίπου το 40% αυτών της μητέρας. Η διαπλακουντιακή τους μεταφορά θεωρείται ως εκ τούτου ατελής[2]. Η χρήση τους δε φαίνεται να συνοδεύεται από αύξηση των συγγενών ανωμαλιών.

Η χορήγηση των αμινογλυκοσιδών κατά την κύηση μπορεί να δημιουργήσει αθροιστική ενέργεια της ουσίας στο πλάσμα του εμβρύου, στο αμνιακό υγρό καθώς επίσης και στους νεφρούς[3,4,5].

Η νεφρική απέκκριση των ουσιών αυτών φαίνεται να αυξάνεται κατά την κύηση και αυτό μπορεί να δημιουργήσει μειωμένα θεραπευτικά επίπεδα στην εγκυμονούσα, όπως συμβαίνει με τη γενταμυκίνη[6]. Σε άλλες όμως μελέτες αναφέρονται αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα έχουν δημοσιευτεί εργασίες σύμφωνα με τις οποίες η εγκυμοσύνη μειώνει την κάθαρση της γενταμυκίνης από το πλάσμα. Η μείωση δε αυτή φαίνεται να ενισχύεται στις προεκλαμπτικές εγκύους. Ελαττωμένη όμως κάθαρση, συνεπάγεται αυξημένη τοξικότητα[16,17,18,19].

Η κύρια παρενέργεια των ουσιών αυτών στο έμβρυο είναι η ωτοτοξικότητα η οποία έχει περιγραφεί με όλες τις προγεννητικά χρησιμοποιούμενες αμινογλυκοσίδες εκτός από την τομπραμυκίνη. Η πλέον ευαίσθητη περίοδος φαίνεται να είναι η ενδομήτρια έκθεση κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες[7].

Εκτός από την ωτοτοξικότητα, σε πειραματικό επίπεδο έχει αναφερθεί επίσης μια δοσοεξαρτώμενη νεφροτοξικότητα του εμβρύου μετά από ενδομήτρια έκθεση[8,9]. Αν και δεν έχει παρατηρηθεί στον άνθρωπο η παραπάνω παρενέργεια, εντούτοις δεν παύει να υφίσταται ο θεωρητικός κίνδυνος, καθότι οι αμινογλυκοσίδες αθροίζονται στον εμβρυϊκό νεφρό. Μέχρι σήμερα έχει περιγραφεί μια περίπτωση νεφρικής δυσπλασίας μετά από προγεννητική έκθεση σε συνδυασμένη θεραπεία γενταμυκίνης και κορτικοστεροειδών[10].

Η συγχορήγηση αμινογλυκοσιδών όπως η γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη και αμικασίνη μαζί με θειϊκό μαγνήσιο, παρουσιάζει αθροιστικό αποτέλεσμα στην εμφάνιση νευρομυϊκής αδυναμίας του νεογνού. Η παρενέργεια αυτή παρατηρείται κυρίως με τη χρήση μεγάλων δόσεων μαγνησίου και ως εκ τούτου συνιστάται να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση αυτών των ουσιών[11].

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η νευρομυϊκή παράλυση του νεογνού μπορεί να εμφανιστεί κυρίως σε εγκυμονούσες με μυασθένεια ή σε περιπτώσεις όπου χορηγούνται ταυτόχρονα σκευάσματα που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό όπως γενικά αναισθητικά, δεξαμεθόνιο, σουκινυλχολίνη ή κουράριο, κινιδίνη και, όπως προαναφέραμε, μαγνήσιο που είναι και το πλέον συχνά χορηγούμενο σε σχέση με τα υπόλοιπα κατά την κύηση. Η χορήγηση θειϊκού μαγνησίου έχει ένδειξη σε περιπτώσεις όπως πρόωρος τοκετός και πρόληψη εκλαμψίας (πίνακας 2). Σε αυτές λοιπόν τις καταστάσεις όπου χορηγούνται φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν από μόνες τους νευρομυϊκό αποκλεισμό στο νεογνό, εάν εμφανισθεί λοίμωξη στην εγκυμονούσα, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση αμινογλυκοσιδών λόγω του αθροιστικού φαινομένου.

*ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΑΛΟΥΧΙΑ*

Απεκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο γάλα. Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές πλην των συνήθως αναφερομένων κατά τη διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής της θηλάζουσας μητέρας.

Παρακάτω δίδονται περισσότερα στοιχεία για την κάθε αμινογλυκοσίδη ξεχωριστά.

*ΓΕΝΤΑΜΥΚΙΝΗ: Εμπορική ονομασία: Garamycin, Dabroson, Gentagen, Septopal.*
*Κατηγορία κύησης C και γαλουχίας L2 (πίνακας 3).*

*- Κύηση*

Η γενταμυκίνη διαπιστώθηκε ότι διέρχεται αποτελεσματικά διαμέσου του πλακούντα των φοράδων, σε έρευνα που διεξήχθη πρόσφατα στην Καλιφόρνια[12].

Σε πειράματα σε κουνέλια δε φαίνεται να δημιουργεί διαταραχές της γονιμότητας και δεν παρουσιάζει εμβρυοτοξική δράση. Εντούτοις στα έμβρυα των επίμυων δημιουργεί νεφροτοξικότητα η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη. Υψηλές δόσεις κατά την κύηση εκτός από την εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα, αυξάνουν και την αρτηριακή πίεση της

*Πίνακας 3. Κατηγορίες κινδύνου φαρμάκων κατά την κύηση και τη γαλουχία*

| *ΚΥΗΣΗ (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά την κύηση;)* | | *ΓΑΛΟΥΧΙΑ (ποιο φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια κατά τη γαλουχία;)* | |
|---|---|---|---|
| *Κατηγορία κινδύνου* | *Σχόλιο* | *Κατηγορία κινδύνου* | *Σχόλιο* |
| *A* | *Ελεγχόμενες έρευνες, controlled trials, σε εγκύους δεν μπόρεσαν να αποδείξουν πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο 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.* | *L1* | *«Απόλυτα ασφαλή» Ελεγχόμενες έρευνες δεν κατάφεραν να αποδείξουν πιθανό κίνδυνο. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι η ακεταμινοφαίνη.* |
| *B* | *Σε πειραματόζωα δεν εμφανίζουν εμβρυοτοξικότητα, αλλά δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες σε εγκύους ή φαίνεται να παρουσιάζουν παρενέργειες σε πειραματόζωα (εκτός της μείωσης της γονιμότητας), οι οποίες δεν επιβεβαιώθηκαν σε ελεγχόμενες έρευνες κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (καθώς και στα υπόλοιπα τρίμηνα). Παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι οι πενικιλλίνες.* | *L2* | *«Ασφαλή» Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν μελετηθεί σε μικρό πληθυσμό γυναικών και δεν παρουσίασαν παρενέργειες στο νεογνό.* |
| *C* | *Παρουσίασαν παρενέργειες στα πειραματόζωα. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες στον άνθρωπο. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι περισσότερες ουσίες που χρησιμοποιούνται κατά την κύηση, όπως: ασπιρίνη, γενταμυκίνη, ντοπαμίνη κ.λπ. Οι ουσίες αυτής της κατηγορίας πρέπει να χορηγούνται μόνο στις περιπτώσεις που η θετική δράση τους υπερέχει του δυνητικού εμβρυϊκού κινδύνου.* | *L3* | *«Σχετικά Ασφαλή» Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες έρευνες για την περίοδο του θηλασμού, ωστόσο ο κίνδυνος παρενεργειών στο νεογνό μπορεί να υφίσταται.* |
| *D* | *Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο το έμβρυο, 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 δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικές. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, όπως η καπτοπρίλη.* | *L4* | *«Πιθανόν επιβλαβή» Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι επιβλαβή για το νεογνό. Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις που κινδυνεύει η ζωή της μητέρας. Παράδειγμα αυτής της ομάδας είναι το λίθιο και τα παράγωγα εργοταμίνης.* |
| *X* | *Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις τερατογένεσης. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής αντενδείκνυνται κατά την εγκυμοσύνη. Παράδειγμα αυτής της ομάδας αποτελεί η θαλιδομίδη, η ισοτρετινοΐνη, τα οιστρογόνα κ.λπ.* | *L5* | *«Επιβλαβή» Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής μπορούν να δημιουργήσουν σοβαρές παρενέργειες στο θηλάζον νεογνό. Τα φάρμακα της ομάδας αυτής αντενδείκνυνται κατά το θηλασμό.* |

*Πίνακας 4. Αμικασίνη και κύηση*

*Σε πειραματόζωα προκαλεί:*
- *Ήπια ωτοτοξικότητα*
- *Ήπια νεφροτοξικότητα*
- *Σκελετικές ανωμαλίες σε νεογνά επίμυων*

μητέρας[8,13].

Η γενταμυκίνη διέρχεται ευχερώς τον πλακούντα περί το τέλος της κύησης. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση 40-80 mg κατά τον τοκετό, η μέγιστη συγκέντρωση της ουσίας στον ομφάλιο λώρο ανιχνεύεται μετά από 1-2 ώρες και αντιστοιχεί κατά μέσο όρο στο 37% της χορηγούμενης δόσης. Στο αμνιακό υγρό η μέγιστη συγκέντρωση ανιχνεύεται 8 ώρες μετά την ένεση στην εγκυμονούσα[14,15]. Σε ανασκόπηση σχετικά με τη δίοδο φαρμακευτικών ουσιών από τον πλακούντα, η διαπλακουντιακή μεταφορά της γενταμυκίνης αναφέρεται ως ατελής[2].

Πρέπει να επαναλάβουμε ότι σύμφωνα με την πλειοψηφία των μελετών, η εγκυμοσύνη μειώνει την κάθαρση της γενταμυκίνης από το πλάσμα. Η μείωση δε αυτή φαίνεται να αυξάνεται στις προεκλαμπτικές γυναίκες. Οι παραπάνω παρατηρήσεις πρέπει να ληφθούν υπόψη στις περιπτώσεις εκείνες όπου χορηγείται η ουσία καθότι η μειωμένη κάθαρση αυξάνει συγχρόνως την τοξικότητα αυτής[16,17,18,19].

Σε μεγάλη ανασκόπηση που έγινε στις Ηνωμένες Πολιτείες, η τερατογενετική δράση της γενταμυκίνης χαρακτηρίζεται απροσδιόριστη[19].

Στον άνθρωπο έχει παρατηρηθεί αυξημένο ποσοστό νεφροτοξικότητας μετά από θεραπεία με γενταμυκίνη. Οι απόψεις των ερευνητών διίστανται όσον αφορά στο κατά πόσο η παρενέργεια αυτή δημιουργείται και στο έμβρυο κατά τη διάρκεια ενδομήτριας έκθεσης στην ουσία. Σε πειραματικό επίπεδο, όπως προαναφέρθηκε, έχει διαπιστωθεί εμβρυϊκή νεφροτοξικότητα μετά από προγεννητική χορήγηση υψηλών δόσεων[8,20,21,22].

Εμβρυϊκή νεφροπάθεια στον άνθρωπο μετά από προγεννητική χορήγηση της ουσίας δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί αν και υπάρχουν ορισμένες αναφορές - και μάλιστα με βαριά νεφρική βλάβη του νεογνού - ήδη από το 1985[23]. Η επιπλοκή αυτή έχει ξεχωριστή σημασία στις περιπτώσεις προωρότητας καθότι η δυνατότητα απέκκρισης των ουσιών εξαρτάται από την ηλικία κυήσεως του εμβρύου[24,25].

Το 2003 η Schering – παραγωγός εταιρεία του Garamycin – τροποποίησε τις οδηγίες του προϊόντος, σημειώνοντας ότι η γενταμυκίνη θα πρέπει να αποφεύγεται στην κύηση λόγω περιπτώσεων ολικής μη αναστρέψιμης αμφοτερόπλευρης συγγενούς κώφωσης σε νεογνά που εκτέθηκαν ενδομητρίως στην ουσία[26].

Σε μια πολύ πρόσφατη μεγάλη μελέτη, εξετάσθηκε αν τα έμβρυα που εκτέθηκαν στην ενδοφλέβια γενταμυκίνη κατά την ενδομήτριο ζωή μεταξύ Ιανουαρίου 2002 και Απριλίου 2006, παρουσίασαν ακουστικά ελλείμματα κατά τον έλεγχο ακοής ρουτίνας. Η κυριότερη ένδειξη χορήγησης της ουσίας ήταν η πυελονεφρίτιδα, ακολουθούμενη από τη χοριοαμνιονίτιδα και διάφορες άλλες λοιμώξεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρουν ότι δε διαπιστώθηκε διαταραχή της ακοής στα νεογνά που δέχθηκαν την επίδραση της γενταμυκίνης ενδομητρίως[26].

Σε μερικές περιπτώσεις η χορήγηση λίγο πριν τον τοκετό σε εφ' άπαξ δόση 240 mg γενταμυκίνης στη μητέρα, δημιούργησε συγκεντρώσεις στο νεογνό οι οποίες ήταν κοντά στα τοξικά επίπεδα της ουσίας. Σύμφωνα με αυτή την παρατήρηση οι συγγραφείς συστήνουν την αποφυγή της εφ' άπαξ χορήγησης καθώς επίσης και των υψηλών δόσεων της ουσίας κατά την κύηση[27,28].

Σε άλλη, νεότερη μελέτη, η χορήγηση θεραπείας με υψηλή δόση γενταμυκίνης σε κύηση μεγαλύτερη των 34 εβδομάδων δεν προκάλεσε ανεπιθύμητα αποτελέσματα στη μητέρα ή το νεογνό[29].

Η ενδοαμνιακή έγχυση της γενταμυκίνης φαίνεται να είναι περισσότερο ασφαλής καθότι τα επίπεδα στη μητέρα αλλά και στον ομφάλιο λώρο είναι σαφώς μικρότερα και συνεπώς λιγότερο τοξικά σε σύγκριση με την παρεντερική χορήγηση[30,31].

Σε μελέτη του 2000, η προγεννητική χορήγηση της ουσίας αυτής καθώς επίσης και των υπολοίπων αμινογλυκοσιδών δε φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον τερατογενετικό κίνδυνο. Η ανάλυση στη συγκεκριμένη μελέτη περιορίστηκε στην καταγραφή των μορφολογικών ανωμαλιών. Ο κίνδυνος επίσης κώφωσης του νεογνού μετά την ενδομήτρια έκθεση στις αμινογλυκοσίδες φαίνεται να είναι μικρός[32].

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μια καταγραφή με συγγενή ανωμαλία η οποία συνδέεται με τη λήψη της γενταμυκίνης. Σε αυτή την περίπτωση είχαμε τη γέννηση νεογνού με νεφρική κυστική δυσπλασία το οποίο εκτέθηκε προγεννητικά κατά την 7η εβδομάδα της κύησης στη γενταμυκίνη και την πρεδνιζολόνη και για δέκα ημέρες συνολικά. Ο συγγραφέας υποθέτει ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών φαρμάκων στη συγκεκριμένη χρονική περίοδο της κύησης ήταν υπεύθυνος της συγγενούς βλάβης[10].

Εκτός από τις παραπάνω πιθανολογούμενες παρενέργειες, έχει αναφερθεί, όπως παρατέθηκε στην εισαγωγή των αμινονογλυκοσιδών και μια περίπτωση επιδείνωσης νευρομυϊκού αποκλεισμού σε νεογνό. Αποδόθηκε στη χορήγηση γενταμυκίνης -λόγω σηψαιμίας- σε νεογνό το οποίο είχε τεθεί στην επίδραση θειϊκού μαγνησίου ενδομητρίως. Η χορήγηση της δεύτερης δόσης της αμινογλυκοσίδης επέφερε αναπνευστική ανακοπή στο νεογνό[11].

Καθότι υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος της εμβρυϊκής νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας, η γενταμυκίνη μερικές φορές αποφεύγεται κατά την κύηση. Από τα υπάρχοντα δεδομένα δε φαίνεται να δικαιολογείται η αποφυγή της ουσίας στις περιπτώσεις που κρίνεται αναγκαία η χρήση της κατά την κύηση.

*- Γαλουχία*

Η γενταμυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Ο λόγος της συγκέντρωσης της ουσίας στο γάλα προς την αντίστοιχη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι μικρότερος από 0.1, μια ώρα μετά τη χορήγησή της στη μητέρα[33,34].

Η απορρόφηση της ουσίας από το πεπτικό σύστημα του νεογνού είναι μηδαμινή (<1%) με μοναδική εξαίρεση τα πρόωρα νεογνά τα οποία φαίνεται ότι μπορούν να απορροφήσουν μικρές ποσότητες.

Μέχρι σήμερα έχει αναφερθεί μια περίπτωση νεογνού με αιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις του οποίου η μητέρα ελάμβανε γενταμυκίνη και κλινδαμυκίνη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η συμπτωματολογία βελτιώθηκε μετά τη διακοπή του θηλασμού[35].

Εκτός από την παραπάνω περίπτωση, η οποία εξάλλου μπορεί να οφείλετο στην κλινδαμυκίνη ή στο συνδυασμό των δύο ουσιών, η ποσότητα την οποία λαμβάνει το νεογνό ημερησίως δια του θηλασμού δε φαίνεται να ξεπερνά τα 300μg. Η ανωτέρω ποσότητα δεν κρίνεται ικανή να δημιουργήσει παρενέργειες στο νεογνό.

Με βάση, εξάλλου, πρόσφατη ανασκόπηση για τη χρήση αντιβιοτικών κατά την κύηση και τη γαλουχία στις ΗΠΑ, η γενταμυκίνη θεωρείται συμβατή με το θηλασμό[19].

*ΝΕΤΙΛΜΙΚΙΝΗ, εμπορική ονομασία: Netromycin.*
*Κατηγορία κύησης D και γαλουχίας L3.*

*- Κύηση*

Η νετιλμικίνη είναι η αμινογλυκοσίδη με τις λιγότερες παρενέργειες από τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Η εταιρεία παραγωγής της ουσίας θεωρεί τις αμινογλυκοσίδες εμβρυοτοξικές ουσίες. Η θεώρηση αυτή προέρχεται κυρίως από την ωτοτοξικότητα την οποία προκαλεί η προγεννητική έκθεση στη στρεπτομυκίνη και όχι από δεδομένα της νετιλμικίνης.

Ωστόσο υπάρχουν στοιχεία σε πειραματικό επίπεδο τα οποία φαίνεται να ενισχύουν τη δυνατότητα της νετιλμικίνης να επιφέρει βλάβες στο νεφρό και στο ους του εμβρύου. Στα κοτόπουλα και με δοσολογία 100 mg/kg/ημέρα, 25 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης ημερήσιας δόσης στον άνθρωπο, δημιουργεί βλάβες στα τριχωτά κύτταρα του έσω ωτός. Η βλάβη όμως αυτή δε φαίνεται να έχει τη βαρύτητα της αντίστοιχης βλάβης που προκαλεί η καναμυκίνη[36]. Στους επίμυς η προγεννητική έκθεση δημιουργεί μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης[22].

Οι ίδιες αλλοιώσεις στα τριχωτά κύτταρα, χωρίς όμως να παρατηρείται ακουστική βλάβη, διαπιστώθηκαν και στα ινδικά χοιρίδια τα οποία εκτέθηκαν προγεννητικά σε υψηλές δόσεις νετιλμικίνης, 90 mg/kg/ημέρα[37].

Οι παραπάνω βλάβες δεν επιβεβαιώθηκαν στα νεογνά ηλικίας 2-4 μηνών στα οποία χορηγήθηκε η ουσία μετά τη γέννηση. Πιθανόν όμως, λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας στη φαρμακοκινητική που παρουσιάζει η νετιλμικίνη, μερικές φορές εκτίθεται ο οργανισμός σε ασυνήθιστα υψηλές δόσεις οι οποίες ενδεχομένως να έχουν τοξικό αποτέλεσμα. Η μεταβλητότητα αυτή παρατηρείται σε μεγαλύτερο βαθμό σε πρόωρα νεογνά[38,39].

Με τις ίδιες υψηλές δόσεις, 100 mg/kg/ημέρα, δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην αναπαραγωγική λειτουργία των πειραματοζώων ούτε τερατογόνος δράση[40,41,42].

*- Γαλουχία*

Αν και δεν υπάρχει συγκεκριμένη αναφορά, η νετιλμικίνη απεκκρίνεται στο γάλα σε μικρές δόσεις. Στα πειραματόζωα υπολογίζεται ότι διέρχεται στο γάλα σε αρκετά μικρές ποσότητες οι οποίες αντιστοιχούν σε ng/L μετά από χορήγηση στη μητέρα 20 mg/kg[43].

Εκτός από τη μικρή ποσότητα που διέρχεται στο γάλα, είναι γνωστή και η μειωμένη απορρόφηση της ουσίας από το πεπτικό. Συνεπώς η συνολική ποσότητα που προσλαμβάνει το νεογνό δε φαίνεται να είναι ικανή να δημιουργήσει παρενέργειες. Παραταύτα στις οδηγίες της ουσίας συνιστάται η αποφυγή της κατά το θηλασμό.

*ΑΜΙΚΑΣΙΝΗ, εμπορική ονομασία: Briklin, Lanomycin, Flexelite, Fromentyl, Amicasil.*
*Κατηγορία κύησης C* και γαλουχίας L2 (*Σύμφωνα με την εταιρεία παραγωγής θεωρείται κατηγορίας κινδύνου D).*

*- Κύηση*

Σύμφωνα με την εταιρεία παραγωγής του φαρμάκου, η αμικασίνη δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση λόγω δυνητικού εμβρυοτοξικού κινδύνου. Ωστόσο, αυτή η θεώρηση οφείλεται κυρίως στην ωτοτοξικότητα που παρουσιάζει η χρήση της στρεπτομυκίνης.

Στα πειραματόζωα η μελέτη της ωτοτοξικότητας των διαφόρων αμινογλυκοσιδών ανέδειξε ότι η αμικασίνη είναι λιγότερο τοξική σε σχέση με τη νεομυκίνη, γενταμυκίνη και δεϋδροστρεπτομυκίνη[44].

Η χορήγηση υψηλών δόσεων, 200 mg/kg/ημέρα σε πειραματόζωα κατά την κύηση, δεν προκάλεσε διαταραχές ακουστικής οξύτητας στο νεογνό. Στον άνθρωπο η μέγιστη δόση έχει οριστεί στα 15 mg/kg/ημέρα[45].

Όσον αφορά στη νεφροτοξικότητα, η οποία αποτελεί τη δεύτερη κύρια παρενέργεια των αμινογλυκοσιδών, η αμικασίνη φαίνεται να είναι λιγότερο τοξική σε σχέση με τις άλλες ουσίες της κατηγορίας αυτής. Ωστόσο, δεν παύει η χορήγησή της σε επίμυς κατά την κύηση να επιφέρει ιστολογικές αλλοιώσεις στον εμβρυϊκό νεφρό[8].

Από τα δεδομένα σε πειραματικό επίπεδο, η χορήγηση υψηλών δόσεων αμικασίνης κατά την κύηση δε φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών στην πλειοψηφία των πειραματοζώων. Έχει παρατηρηθεί όμως, αύξηση στη συχνότητα σκελετικών ανωμαλιών στα εκτεθέντα νεογνά επίμυων[46,47,48].

Η αμικασίνη διέρχεται με μεγάλη ευκολία τον πλακούντα. Στο πλάσμα του εμβρύου οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται είναι μικρότερες του 50% αυτών της μητέρας. Η διαπλακουντιακή αυτή μεταφορά της ουσίας θεωρείται ατελής[2]. Η ουσία παρουσιάζει μια εκλεκτικότητα προς τον εμβρυϊκό νεφρό και τα επίπεδα του φαρμάκου στα ούρα του εμβρύου ακολουθούν αυτά του πλάσματος της μητέρας. Αντιθέτως, δε βρέθηκαν συγκεντρώσεις της ουσίας στον εγκέφαλο και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό του εμβρύου[49,50,51].

*- Γαλουχία*

Η αμικασίνη απεκκρίνεται στο γάλα σε ίχνη ή σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα[51,52,53].

Σύμφωνα με τα ανωτέρω και δεδομένης της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας της ουσίας όταν λαμβάνεται από το στόμα, η χρήση της κατά τη γαλουχία δε φαίνεται να δημιουργεί παρενέργειες στο νεογνό.

*ΣΤΡΕΠΤΟΜΥΚΙΝΗ, εμπορική ονομασία: Streptomycine.*

*Κατηγορία κύησης D και γαλουχίας L3.*

Αποτελεί την παλαιότερη εν χρήσει αμινογλυκοσίδη. Έχει ένδειξη στην αντιμετώπιση της φυματίωσης (σε συνδυασμό με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες), της τουλαραιμίας, της ενδοκαρδίτιδας από στρεπτόκοκκο Viridans (σε συνδυασμό με πενικιλλίνη), της βρουκέλλωσης, της βουβωνικής πανώλης, της λιστερίωσης (σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη), του βουβωνικού λεμφοκοκκιώματος και του μαλακού έλκους.

*- Κύηση*

Μελέτες τερατογένεσης, σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε η ουσία κατά την κύηση, δεν ανέδειξαν αύξηση της συχνότητας συγγενών ανωμαλιών με πιθανή εξαίρεση την ωτοτοξικότητα[54,55,56].

Η χορήγηση των αμινογλυκοσιδών έχει συσχετιστεί στους ενήλικες με βλάβες του ακουστικού και του αιθουσαίου νεύρου. Οι επιπλοκές αυτές πιθανόν να προκαλούνται και στο έμβρυο μετά από προγεννητική έκθεση στις ουσίες της κατηγορίας αυτής.

Οι περισσότερες μελέτες σε πειραματικό επίπεδο και με δόσεις 2.5-7.5 φορές μεγαλύτερες των συνήθων θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο, δεν ανέδειξαν αυτή τη δυνητική ωτοτοξικότητα με παραγωγή δομικής ή λειτουργικής βλάβης του οργάνου της ακοής[57]. Αντίθετα, στα νεογνά μυών τα οποία εκτέθηκαν προγεννητικά στη στρεπτομυκίνη και σε τριπλάσιες δόσεις αυτών του ανθρώπου προκλήθηκαν ιστολογικές βλάβες του έσω ωτός[58].

Μέχρι σήμερα υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές (case reports) παιδιών με κώφωση τα οποία εκτέθηκαν ενδομητρίως στη στρεπτομυκίνη[59,60]. Η μελέτη 13 νεογνών φαινοτυπικά φυσιολογικών τα οποία εκτέθηκαν προγεννητικά στην ουσία, ανέδειξε σε τέσσερα από αυτά παθολογικό ακοόγραμμα[61]. Σε άλλη μελέτη με 33 νεογνά διαπιστώθηκαν δύο περιπτώσεις με προβλήματα ακοής[62].

Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, ο κίνδυνος ωτοτοξικότητας στο νεογνό το οποίο εκτίθεται προγεννητικά στη στρεπτομυκίνη φαίνεται να υφίσταται. Ο κίνδυνος όμως αυτός μοιάζει να είναι μικρός[32]. Εκτός από την προαναφερόμενη βλάβη, η ενδομήτρια έκθεση στη στρεπτομυκίνη καθώς επίσης και στους λοιπούς αντιφυματικούς παράγοντες, δε φαίνεται να αυξάνει το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών σε σύγκριση με τα νεογνά τα οποία δεν εκτέθηκαν στις ανωτέρω ουσίες[32,63,64]. Παρ' όλα αυτά, οι σύγχρονες οδηγίες για την αντιμετώπιση της φυματίωσης συστήνουν να μη χρησιμοποιείται η στρεπτομυκίνη στην κύηση, λόγω ενδεχόμενης εμβρυϊκής ωτοτοξικότητας[65].

Η ουσία διέρχεται τον ανθρώπινο πλακούντα και οι συγκεντρώσεις της στον ομφάλιο λώρο είναι σαφώς μικρότερες των αντιστοίχων του μητρικού πλάσματος, γεγονός που συνιστά ατελή τρόπο διαπλακουντιακής μεταφοράς[2].

*- Γαλουχία*

Η στρεπτομυκίνη απεκκρίνεται στο γάλα των πειραματοζώων και του ανθρώπου σε μικρές ποσότητες, οι οποίες δεν ξεπερνούν κατά μια εργασία το 2-3% και κατά άλλη το 0.5% των επιπέδων στο πλάσμα, μετά από χορήγηση στη

μητέρα 1gr της ουσίας ενδομυϊκά[66,67].

Η μικρή ποσότητα που απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε συνδυασμό με τη μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση της ουσίας, καθιστούν απίθανη την τοξικότητά της στο νεογνό κατά τη διάρκεια της γαλουχίας[68]. Η Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιάτρων θεωρεί ότι η στρεπτομυκίνη είναι συμβατή με το θηλασμό[69].

*- ΤΟΜΠΡΑΜΥΚΙΝΗ, εμπορική ονομασία: Nebcin.*

*Κατηγορία κύησης C* και γαλουχίας L3. (*Σύμφωνα με την εταιρεία παραγωγής θεωρείται κατηγορίας κινδύνου D).*

Είναι πρακτικά εφάμιλλη της γενταμυκίνης αλλά φαίνεται να είναι δραστική έναντι ορισμένων στελεχών ψευδομονάδας ανθεκτικών στη γενταμυκίνη.

*- Κύηση*

Δε φαίνεται να έχει τερατογόνο δράση στα πειραματόζωα[70,71]. Σε δόσεις οι οποίες είναι τοξικές για τη μητέρα δημιουργεί νεφρική βλάβη στα εκτεθέντα νεογνά[9].

Η τομπραμυκίνη διέρχεται τον πλακούντα και απεκκρίνεται σε ίχνη στο μητρικό γάλα[2,72,73].

Η χορήγηση της ουσίας σε εφ' άπαξ ημερησία δόση κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δε δημιούργησε παρενέργειες στο έμβρυο[3].

Λαμβάνοντας όμως υπ' όψιν τις κύριες παρενέργειες (νεφροτοξικότητα και ωτοτοξικότητα) των υπολοίπων αμινογλυκοσιδών, υπάρχει μια σχετική επιφύλαξη για την ασφάλεια της τομπραμυκίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παραπάνω επιφύλαξη δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη του Czeizel, σύμφωνα με την οποία η ενδομήτρια έκθεση στις αμινογλυκοσίδες δεν αυξάνει τον κίνδυνο μορφολογικών ανωμαλιών στο έμβρυο και επιπλέον ο κίνδυνος κώφωσης του νεογνού φαίνεται να είναι αρκετά μικρός[32].

Η χορήγηση τομπραμυκίνης σε ινδικά χοιρίδια κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης και σε δόσεις μεγαλύτερες κατά 12 φορές της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο, προκάλεσε απώλεια ακουστικής ευαισθησίας στη συχνότητα των 20.000 Hz. Αντίθετα, η απώλεια αυτή δεν παρατηρείται όταν το φάρμακο χορηγηθεί τις πρώτες 4 εβδομάδες κύησης[74].

Στον άνθρωπο έχει αναφερθεί βλάβη της 8ης εγκεφαλικής συζυγίας με αποτέλεσμα κώφωση ή λαβυρινθίτιδα του νεογνού μετά από προγεννητική έκθεση σε στρεπτομυκίνη και καναμυκίνη[75,76].

Αν και πιστεύεται ότι τέτοια επιπλοκή είναι γενικά ασυνήθιστη (Czeizel AE, 2000), ωστόσο η εν δυνάμει ωτοτοξικότητα του εμβρύου θεωρείται από πολλούς η βασική αιτία αποφυγής των αμινογλυκοσιδών κατά την κύηση, τη στιγμή μάλιστα που υπάρχουν ουσίες το ίδιο αποτελεσματικές και λιγότερο τοξικές[32].

Η τομπραμυκίνη, όπως εξάλλου και οι λοιπές αμινογλυκοσίδες, μπορεί να προκαλέσει νευρομυϊκή παράλυση όταν χορηγηθεί σε συνδυασμό με θειϊκό μαγνήσιο ή με φάρμακα που έχουν δράση κουραρίου[11].

Όπως και με τις υπόλοιπες αμινογλυκοσίδες, έτσι και με την τομπραμυκίνη οι δόσεις κατά την περίοδο της λοχείας, λόγω αυξημένης κάθαρσης της ουσίας, πρέπει να αυξηθούν πάνω από το μέγιστο συνιστώμενο όριο των 5mg/kg/ημέρα, προκειμένου να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου[77].

*- Γαλουχία*

Η τομπραμυκίνη απεκκρίνεται στο γάλα σε ίχνη.

Μετά από χορήγηση 80mg της ουσίας ενδομυϊκά σε 5 ασθενείς, τα επίπεδα στο γάλα ήταν από μη ανιχνεύσιμα μέχρι 0.5 μg/ml για χρονικό διάστημα 8 ωρών. Η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο γάλα βρέθηκε 4 ώρες μετά τη χορήγησή του[72].

Σε άλλη αναφορά (case report), μια γυναίκα στην περίοδο της γαλουχίας χρειάστηκε να δεχθεί ενδοφλεβίως τομπραμυκίνη λόγω επιδείνωσης πνευμονικής νόσου (κυστικής ίνωσης). Στις μετρήσεις που ακολούθησαν, η τομπραμυκίνη δεν ανιχνεύθηκε στο γάλα και ο θηλασμός συνεχίστηκε[78].

Οι μικρές ποσότητες που απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε συνδυασμό με τη μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο παρενεργειών στο νεογνό κατά την περίοδο της γαλουχίας. Εντούτοις δεν παύει να υφίσταται ο εν δυνάμει κίνδυνος παρενεργειών μετά από οποιαδήποτε αντιμικροβιακή αγωγή, όπως διαταραχές της εντερικής χλωρίδας με διάρροιες, μετεωρισμό κ.λπ.[79].

*SUMMARY*

Aminoglycosides represent a valuable category of drugs that inhibit bacterial protein synthesis. They possess bactericidal action against Escherichia coli, strains of Klebsiella, Enterobacter, Morganellia, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococci. Streptomycin's antibiotic action also includes Mycobacterium tuberculosis, bacillus Ducrey, Bacterium Donovan, Streptococcus Viridans and Brucella. However, they have no action against anaerobes and most of Gram positive microbes. Their side-effects in adults include ototoxicity, nephrotoxicity and neuromuscular weakness.

They surpass the placenta easily and are secreted to breast milk in small amounts. Recent studies show different results regarding their potential ototoxic and nephrotoxic impact on the fetus. It is considered that they have low risk of ototoxicity when prescribed during the first trimester of gestation. In Sprague-Dawley rats and guinea pigs, prenatal exposure to aminoglycosides affects renal differentiation and causes nephrotoxicity in a dose-dependent way. However, nephrotoxicity in human embryo has not been established. In addition aminoglycosides do not appear to have any teratogenic effect.

It is preferable to avoid their use during pregnancy, without recommending abortion when accidentally prescribed. No concerns have been expressed regarding their use in lactation.

*Key words: aminoglycosides, gentamycin, netilmicin, tobramycin, amicacin, streptomycin, pregnancy, ototoxicity, nephrotoxicity, congenital malformations.*

*ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ*

1. *Harvey R, Champe P: Pharmacology. Lippincott Company, 1992; p 285-292.*
2. *Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review Int J Clin Pharmacol Ther. 2006 Feb; 44(2):57-63.*
3. *Bourget P, Fernandez H, Delouis C, Taburet AM. Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. J Clin Pharm Ther 1991; 16:167-176.*
4. *Bernard B, Abate M, Thielen PF et al. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. J Infect Dis 1977; 135:925-32.*
5. *Jin ZK. Effects of gentamycin on the fetal kidneys. Chinese J Obstet Gynecol 1992; 27:157-8.*
6. *Zaske DE, Cipolle RJ. Strate RG et al. Rapid gentamycin elimination in obstetric patients. Obstet Gynecol 1980; 56:559-64.*
7. *Sanchez-Sainz-Trapaga C, Gutierrez-Fonseca R, Ibanez-Ruiz C, Moro-Serrano M. Relationship between a case of severe hearing loss and use of gentamycin in the pregnant mother. An Esp Pediatr 1998; 49:397-8.*
8. *Mallie JP, Coulon G, Billery C, Faucourt A, Morin JP. In utero aminoglycoside-induced nephrotoxicity in rat neonates. Kidney Int 1988; 33:36-44.*
9. *Mantovani A, Macri C, Stazi AV et al: Tobramycin-induced changes in renal histology of fetal and newborn Sprague-Dawley rats. Teratogen Carcinogen Mutagen 1992; 12:19-30.*
10. *Hulton SA, Kaplan BS: Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. Am J Med Genet 1995; 58:91-3.*
11. *L'Hommedieu CS, Nicholas D, Armes DA, Jones P, Nelson T, Pickering LK. Potentiation of magnesium sulfate-induced neuromuscular weakness by gentamicin, tobramycin, and amikacin. J Pediatr 1983; 102:629-31.*
12. *Murchie TA, Macpherson ML, LeBlanc MM, Luznar S, Vickroy TW. Continuous monitoring of penicillin G and gentamicin in allantoic fluid of pregnant pony mares by in vivo microdialysis. Equine Vet J. 2006 Nov; 38(6):520-5.*
13. *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.*
14. *Weinstein A., Gibbs R, Gallagher M.Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976; 124:688-91.*
15. *Creatsas G, Pavlatos M., Lolis D., Kaskarelis D.: Ampicillin and Gentamicin in the treatment of fetal intrauterine infections. J Perinat Med 1980; 8:13-8.*
16. *Lelievre-Pegorier M et al: Kinetics of gentamicin in plasma of nonpregnant, pregnant, and fetal guinea pigs and its distribution in fetal tissues. Antimicrob Agents Chemother 1995; 28:565-9.*
17. *Lazebnik N et al: Gentamicin serum half-life: a comparison between pregnant and non-pregnant women. Postgrad Med J 1993; 61:979-81.*
18. *McNeeley SG Jr et al: Delayed gentamicin elimination in patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:793-6.*
19. *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.*
20. *Lelievre-Pegorier M et al: Effect of fetal exposure to gentamicin on kidneys of young guinea pigs. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31:88-92.*
21. *Gilbert T et al: Effects of prenatal and postnatal exposure to gentamicin on renal differentiation in the rat. Toxicology 1987; 43:301-13.*
22. *Mallie JP et al: In-utero gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pediatr Pharmacol (NY) 1986; 5:229-39.*
23. *Chan KW, Ng WL: Gentamicin nephropathy in a neonate. Pathology 1985; 17:514-5.*
24. *Miranda JC et al: Gentamicin kinetics in the neonate. Pediatr Pharmacol (NY) 1985; 5:57-61.*
25. *Kasik JW et al: Postconceptional age and gentamicin elimination half-life. J Pediatr 1985; 106:502-5.*
26. *Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? J Obstet Gynaecol Can. 2007 Feb; 29(2):140-5.*
27. *Skopnik H, Wallraf R, Nies B, Troste K: Pharmacokinetics and antibacterial activitly of daily gentamicin. Arch Dis Child 1992; 67:57-61.*
28. *Regev RH, Litmanowitz I, Arnon S et al: Gentamicin serum concentrations in neonates born to gentamicin-treated mothers. Pediat Infect Dis J 2000; 19:890-1.*
29. *Locksmith GJ, Chin A, Vu T, Shattuck KE, Hankins GD. High compared with standard gentamicin dosing for chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. Obstet Gynecol. 2005 Mar; 105(3):473-9.*
30. *Freeman D., Matsen J., Arnold N. Amniotic fluid and maternal and cord serum levels of gentamicin after intra-amniotic instillation in patients with premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1972; 113:1138-41.*
31. *Barak J, Mankuta D., Pak I., Glezerman M, Katz M., Danon A.: Transabdominal amnioinfusion of gentamicin : a pharmacokinetic study of maternal plasma and intramniotic levels (abstracts). Am J Obstet Gynecol 1997; 176:S59.*

32. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sarensen HT: A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scand J Infect Dis 2000; 32:309-13.
33. Chaplin S, Sanders GL, Smith JM. Drug excretion in human breast milk. Adv Drug React Acute Poisoning Rev 1982; 1:255-87.
34. Celiloglu M, Celiker S, Guven H, Tuncok Y, Demir N, Erten O. Gentamicine excretion and uptake from breast milk by nursing infants. Obstet Gynecol 1994; 84:263-5.
35. Mann CF. Clindamycin and breast – feeding. Pediatrics 1980; 66:1030-1.
36. Fermin CD, Igarashi M: Aminoglycoside ototoxicity in the chick (Gallus domesticus) inner ear. I. The effects of kanamycin and netilmicin on the basilar papilla. Am J Otolaryngol 1983; 4:174-183.
37. Kawasaki H, Yamada Y, Takei T, Akiyoshi M: [Ototoxicity study of netilmicin in pregnant guinea pigs and the embryo]. Jpn J Antibiot 1982; 35:1553-1561. English abstract.
38. Hauch AM, Peitersen B, Peitersen E: Vestibular toxicity following netilmicin therapy in the neonatal period. Dan Med Bull 1986; 33:107-109.
39. Caldwell NA, Robertson JL, Manning DJ, Hughes A: Variation in netilmicin pharmacokinetics in premature twins. ASHP Midyear Clinical Meeting 34: PINTL-11, 1999.
40. Bamonte F, Albiero L, Ongini E: Reproductive and teratological studies with a new aminoglycoside: Netilmicin (Sch 20569). Acta Pharmacol Toxicol 1979; 45:145-151.
41. Weinberg EH, Field WE, Gray WD, et al.: Preclinical toxicologic studies of netilmicin. Arzneimittelforsch 1981; 31:816- 822.
42. Furuhashi T, Nomura A, Uehara M, Miyoshi K, Nakayoshi H: [Reproduction study on netilmicin. 2. Fertility study in rats]. Jpn J Antibiot 1982;35:630-642. English abstract.
43. Fujino A, Uda F, Nomura A, Tokiwa T: Absorption, distribution, metabolism and excretion of netilmicin in rats. 4. Distribution in kidney and transmigration to fetus or suckling. Jpn J Antibiot 1982; 35:979-986. English abstract.
44. Kotecha B, Richardson GP. Ototoxicity in vitro: effects of neomycin, gentamicin, dihydrostreptomycin, amikacin, spectinomycin, neamine, spermine and poly-L-lysine. Hear Res 1994; 73:173-84.
45. Akiyoshi M, Yano S, Tajima T, Matsuzaki M, Akutsu S. [Ototoxic effect of BB-K8 administered to pregnant guinea pigs on development of inner ear of intrauterine litters]. Jpn J Antibiot 1977; 30:185-96. English abstract.
46. Akutsu S, Katoh M, Kawana K, Shimamura T, Fukushima Y, Matsuzaki M. Effect of amikacin on reproduction. I. Fertility study in rats following intraperitoneal administration. Jpn J Antibiot 1982; 35:2100-10.
47. Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H, Shinamura T. [Teratological studies of amikacin (BB-K8) in mice and rats]. Jpn J Antibiot 1975a; 28:372-84.
48. Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H, Aizawa T. [Teratological studies of amikacin (BB-K8) in rabbits]. Jpn J Antibiot 1975b; 28:366-71.
49. Bernard B, Abate M, Garcia-Cazares SJ, Ballard C, Wehrle PF. Maternal-fetal transfer of three aminoglycosides. Pediatr Congr Int 14th 1974; 3:50-3.
50. Bernard B et al: Tobramycin: maternal-fetal pharmacology. Antimicrob Agents Chemother 1977; 11:688-94.
51. Matsuda T, Mori C, Maruno M, Shiwakura T. A study of amikacin in the obstetrics field. Jpn J Antibiot 1974; 27:633-6.
52. Matsuda T. Transfer of antibiotics into maternal milk. Biol Res Pregnancy Perinatol 1984; 5:57-60.
53. Abo el-Sooud K: Pharmacokinetics of amikacin in lactating goats. Zentralbl Veterinarmed A 1999; 46:239-46.
54. Riskaer N et al: The toxic effects of streptomycin and dihydrostreptomycin in pregnancy, illustrated experimentally. Acta Tuberc Pneumol Scand 1952; 27:211-2.
55. Nurazyan AG: [Distribution of antibiotics in the organism of a pregnant rabbit and its fetuses]. Antibiotiki 1973; 18:268-9.
56. Nomura T et al: Teratogenic effects of some antimicrobial agents on mouse embryo. Teratology 1976; 14:250.
57. Suzuki Y, Takeuchi S: Etude experimentale sur l'influence de la streptomycine sur l'appareil auditif du foetus apres administration de doses variees a la mere enceinte. Keio J Med 1961; 10:31-41.
58. Nakamoto Y et al: Effects of aminoglycosides administered to pregnant mice on postnatal development of inner ear in their offspring (abstract). Teratology 1985; 32:34B.
59. Leroux ML: Existe-t-il une surdite congenitale acquise due a la streptomycine? Ann Otolaryngol 1950; 67:194-6.
60. Robinson GC, Cambon KG: Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. N Engl J Med 1964; 271:949-51.
61. Conway N, Birt BD: Streptomycin in pregnancy: effect on the fetal ear. Br Med J 1965; 2:260-3.
62. Donald PR, Sellars SL: Streptomycin ototoxicity in the unborn child. S Afr Med J 1981; 60:316-8.
63. Marynowski A, Sianozeska E. Comparison of the incidence of congenital malformations in neonates from healthy mothers and from patients treated because of tuberculosis. Ginekol Pol 1972; 43:713-5.
64. Heinonen OP et al: Birth Defects and Drugs in Pregnancy, Littleton, Publishing Sciences Group, 1977; pp 297-301.
65. API Consensus Expert Committee. API TB Consensus Guidelines 2006: Management of pulmonary tuberculosis, extra-pulmonary tuberculosis and tuberculosis in special situations. J Assoc Physicians India. 2006 Mar; 54:219-34.
66. Jayachandran C et al: Pharmacokinetics of streptomycin with particular reference to its distribution in plasma, milk and uterine fluid of she-buffaloes. Vet Res Commun 1987; 11:353-8.
67. Wilson JT [ed]: Drugs in Breast Milk, Balgowlah, Australia, ADIS Press, 1981; p 79.
68. Snider DE., Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Inter Med., 1984; 144:589-590.
69. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001; 108(3):776-789
70. Welles JS et al: Preclinical toxicity studies of tobramycin. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 25:398-409.
71. Hasegawa Y et al: Teratological studies on tobramycin in mice and rats. Chemotherapy [Tokyo] 1975; 23:1544-53.
72. Takase Z: Laboratory and clinical studies on tobramycin in the field of obstetrics and gynecology. Chemotherapy [Tokyo] 1975; 23:1402.
73. Fernandez H, Bourget P, Delouis C: Fetal levels of tobramycin following maternal administration. Obstet Gynecol 1990; 76: 992-4.

*74. Akiyoshi M: Evaluation of ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. J Antimicrob Chemother 4 (Suppl A) 1978; 69-72.*
*75. Jones HC: Intrauterine ototoxicity. A case report and review of literature. J Natl Med Assoc 1973; 65:201-3.*
*76. Warkany J. Antituberculous Drugs. In "Teratogen Update. Environmentally Induced Birth Defect Risks". Sever JL, Brent RJ (Eds), Alan R Liss, New York, pp 45-49.*
*77. Pastorek JG et al: Tobramycin dosing in the puerperal patient. J Reprod Med 1987; 32:343-6.*
*78. Festini F, Ciuti R, Taccetti G, Repetto T, Campana S, De Martino M. Breast-feeding in a woman with cystic fibrosis undergoing antibiotic intravenous treatment. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 Jun; 19(6):375-6.*
*79. Briggs GG, Freeman RK., and Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 6th edition. Baltimore MD: Williams and Wilkins 2002; p.1324-1329.*

[1]*Ι.Κατσάκος, Σ.Μαντζαβίνος, Ν.Καπετανάκης, Ν.Καμπάς, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Κορίνθου*
[2]*Μ.Καρπέτα, Καρδιολογική Κλινική ΠΓΝ Αθηνών 'Τ.Γεννηματάς'*