

Ανασκοπήσεις

Κύηση και αντιβιοτικά, αντικα και αντιμυκητιασικά φάρμακα

Κ. Σπυρίδου
Ι. Θωμοπούλου
Χ. Βοσνάκης
Β. Καραγιάννης
Α. Ρούσσο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λοιμώξεις είναι συχνές σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα, και ασφαλώς δεν αποτελεί εξαίρεση η περίοδος της εγκυμοσύνης. Το καλύτερο είναι οι έγκυες γυναίκες να μη λαμβάνουν φάρμακα κατά την κύηση. Όμως, σε παρουσία λοίμωξης, η αντιμετώπιση πρέπει να είναι η ενδεικνυόμενη, γιατί διαφορετικά ο κίνδυνος για τη μητέρα και το έμβryo μπορεί να είναι μεγαλύτερος. Κατά την παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στην ασφάλεια και τις πιθανές παρενέργειες των κοινών αντιβιοτικών, αντικών και αντιμυκητιασικών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται στις συνήθεις λοιμώξεις. Λόγω του ότι το έμβryo επηρεάζεται από τα φάρμακα που χορηγούνται στη μητέρα, κατά τη συνταγογράφηση σε εγκύους χρειάζεται να λαμβάνεται υπόψη τόσο το μητρικό όφελος όσο και η ασφάλεια του εμβρύου.

Όροι ευρητηρίου: Κύηση, λοιμώξεις, αντιβιοτικά.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνταγογράφηση σε έγκυες γυναίκες αποτελεί πρόκληση για τον ιατρό κάθε ειδικότητας. Σχεδόν όλα τα φάρμακα περνούν τον πλακουντιακό φραγμό, ενώ είναι ανάγκη να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα προστατεύοντας ταυτόχρονα το έμβryo. Οι κλινικές μελέτες πάνω στην ανάπτυξη φαρμάκων δεν περιλαμβάνουν εγκύους για ηθικούς λόγους και αφήνουν, κατά συνέπεια, αμφιβολίες σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης των νέων σκευασμάτων στο ανθρώπινο έμβryo. Παρόλη, όμως, τη δυνητική τοξικότητα των φαρμάκων, η ακατάλληλη θεραπεία της μητέρας μπορεί να αποδειχθεί περισσότερο επιζήμια για το έμβryo.

Παρά την ανάγκη αποφυγής λήψης φαρμάκων από τις έγκυες, βρέθηκε ότι το 86% των εγκύων λαμβάνουν φάρμακα κατά την κύηση, συμπεριλαμβανομένων των σκευασμάτων σιδήρου και των βιταμινών¹. Μετά τις βιταμίνες και το σίδηρο, τα συχνότερα λαμβανόμενα φάρμακα είναι τα αντιμυκητιασικά (19%) και τα αναλγητικά (17%). Παρόμοια, φάνηκε ότι η τυπική έγκυος λαμβάνει κατά τη διάρκεια της κύησης 1 με 3 φάρμακα, πέρα από τα σκευάσματα σιδήρου και τα λοιπά διατροφικά συμπληρώματα².

Η μεταφορά του φαρμάκου στο έμβryo είναι αναπόφευκτη³. Ο πλακούντας είναι ουσιαστικά ένας λιπιδικός φραγμός ανάμεσα στη μητρική και την εμβρυϊκή κυκλοφορία και τα φάρμακα περνούν τον πλακούντα με παθητική διάχυση, με αποτέλεσμα λιπόφιλα, μη-ιονισμένα, χαμηλού μοριακού βάρους και μη συνδεδεμένα με πρωτεΐνες του πλάσματος φάρ-

Γ' Μαιευτική- Γυναικολογική
Κλινική Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:
Καθηγητής Δ. Ρούσσο
Μητροπόλεως 46-48 Τ.Κ. 54622
Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 285040
Κατατέθηκε: 16/04/10
Εγκρίθηκε: 16/04/10

μακα να περνούν ευκολότερα τον πλακούντα από ότι ιονισμένα φάρμακα. Τελικά, τα περισσότερα φάρμακα καταλήγουν με περίπου ίδιες συγκεντρώσεις από τις δύο πλευρές του πλακούντα⁴. Η εγκυμοσύνη προκαλεί διαφορές στη φαρμακοκινητική, ώστε το καθιερωμένο θεραπευτικό εύρος για κάποια φάρμακα να είναι ακατάλληλο για τις εγκύους⁵. Η αύξηση του σωματικού βάρους, του ενδαγγειακού όγκου, του ρυθμού σπειροματικής διήθησης και του ηπατικού μεταβολισμού στην έγκυο έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα της μητέρας να βρίσκονται 10% έως 50% κάτω από το εύρος που παρατηρείται με τις ίδιες δόσεις όταν χορηγείται σε μη έγκυες γυναίκες⁶. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται αύξηση της χορηγούμενης δόσης για να αποφευχθεί η υποδοσολογία.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η δομική ή λειτουργική δυσγενεσία των εμβρυϊκών οργάνων ορίζεται ως τερατογένεση⁷. Μειζονες συγγενείς ανωμαλίες λαμβάνουν χώρα στο 2-4% όλων των νεογνών⁸, ενώ η συνολική επίπτωση των ελασσόνων διαμαρτιών εκτιμάται στο 9%⁹. Εκτιμάται ότι το 25% οφείλεται σε γενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το 10% σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπου συμπεριλαμβάνονται και τα φάρμακα, και το 65% σε άγνωστες αιτίες¹⁰. Άρα, περίπου το 1% του συνόλου των συγγενών διαμαρτιών συσχετίζονται με έκθεση σε φάρμακα¹¹.

Οι μηχανισμοί τερατογένεσης από φάρμακα δεν είναι καλά κατανοητοί, οπότε είναι δύσκολο να προβλεφθεί, βάσει φαρμακολογικών παραμέτρων, αν ένα φάρμακο μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτίες³. Ακόμα και γνωστά τερατογόνα σχετίζονται πάντα με ανατομικές ανωμαλίες. Η γενετική σύνθεση του εμβρύου, η ηλικία κύησης τη χρονική στιγμή της έκθεσης στο βλαπτικό παράγοντα και η συνολική έκθεση του εμβρύου, η ηλικία της μητέρας και η διατροφική της κατάσταση, το ιστορικό της αναφορικά με προϋπάρχουσες ασθένειες και η δόση του φαρμάκου φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο.

Η κύηση διακρίνεται σε τρεις περιόδους αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης κατά την έκθεση σε τερατογόνα:

- 1) Η προεμφυτευτική περίοδος, τις δύο εβδομάδες μετάξυ της σύλληψης και της εμφύτευσης, που καλείται περίοδος του «όλου ή του ουδενός». Ένας βλαπτικός παράγοντας εάν επιδράσει σε μεγάλο αριθμό κυττάρων μάλλον θα προκαλέσει το θάνατο του εμβρύου, ενώ εάν βλάπτονται λίγα κύτταρα, μπορεί να γίνει επιδιόρθωση και να ακολουθήσει φυσιολογική ανάπτυξη, επειδή αδιαφοροποίητα κύτταρα αντικαθιστούν αυτά που υπέστησαν βλάβη¹². Άρα, η τερατογένεση δεν είναι πιθανή στο στάδιο αυτό.
- 2) Η εμβρυονική περίοδος, από τη 2η ως τη 8η εβδομά-

δα μετά τη σύλληψη. Κατά τη διάρκεια της επιτελείται η οργανογένεση και είναι, για το λόγο αυτό, η πιο κρίσιμη αναφορικά με δομικές ανωμαλίες.

- 3) Η εμβρυϊκή περίοδος μετά την 9η εβδομάδα από τη σύλληψη. Στη διάρκεια της συμβαίνει η ωρίμανση και η λειτουργική ανάπτυξη των οργάνων του εμβρύου. Η τερατογένεση είναι απίθανη, αλλά τα φάρμακα μπορεί να μεταβάλλουν την ανάπτυξη και τη λειτουργία των φυσιολογικά σχηματισμένων εμβρυϊκών οργάνων και ιστών.

Οι λόγοι που οδηγούν τις έγκυες γυναίκες στη λήψη αντιβίωσης είναι είτε για να αντιμετωπίσουν επικλοκές της κύησης καθεαυτής ή λόγω μίας άλλης κοινής λοίμωξης που μπορεί να συμβεί και στο γενικό πληθυσμό, είτε λόγω του γεγονότος ότι η κύηση οδηγεί σε ευπάθεια σε λοιμώξεις που για το λοιπό πληθυσμό δεν προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία. Η τελευταία περίπτωση έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς σχετίζεται με τις μεταβολές του συστήματος ανοσίας της γυναίκας κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επειδή το 50% του γενετικού υλικού του εμβρύου προέρχεται από τον πατέρα, ο κίνδυνος του εμβρύου για απόρριψη από το μητρικό ανοσιακό σύστημα είναι παρόμοιος με αυτόν ενός μεταμοσχευμένου οργάνου. Από τις ενδείξεις φαίνεται ότι το μητρικό ανοσιακό σύστημα ανέχεται τα εμβρυϊκά αντιγόνα καταστέλλοντας την κυτταρικού τύπου ανοσία, ενώ διατηρεί φυσιολογική τη χυμικού τύπου. Παρόλο που οι έγκυες γυναίκες δεν είναι ανοσοκατεσταλμένες με την κλασσική έννοια του όρου, οι ανοσολογικές αλλαγές της εγκυμοσύνης μπορούν να προκαλέσουν μία κατάσταση αυξημένης ευπάθειας σε ορισμένα ενδοκυττάρια παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων ιών, βακτηριών και παρασίτων, όπως είναι η ελονοσία και η ιλαρά, η τοξοπλάσμωση, η γρίπη και η ανεμευλογιά, οι οποίες έχουν πιο σοβαρή κλινική διαδρομή σε εγκύους, με αυξημένες επιπλοκές και θνητότητα¹³.

Επιπλέον, ακόμα και οι υπόλοιπες φυσιολογικές μεταβολές της εγκυμοσύνης, όπως η αύξηση του καρδιακού ρυθμού, του όγκου παλμού, της κατανάλωσης οξυγόνου και η ελαττωμένη χωρητικότητα των πνευμόνων οδηγούν στον αυξημένο κίνδυνο νόσησης κατά την κύηση.

Για τις ανάγκες της θεραπευτικής καθοδήγησης, αναπτύχθηκε από το FDA ένα σύστημα ταξινόμησης της ασφάλειας των φαρμάκων, το οποίο περιλαμβάνει 5 κατηγορίες κινδύνου σχετικά με τη χρήση φαρμάκων στην κύηση (Πίνακας 1). Τα προβλήματα του συστήματος αυτού οφείλονται στο γεγονός ότι για πολλά φάρμακα στηρίζεται σε αναφορές περιστατικών ή σε περιορισμένες μελέτες σε ζώα, και για το λόγο αυτό πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως γενική κατευθυντήρια γραμμή κατά το σχεδιασμό της θεραπείας. Ομοίως και

για τα υπόλοιπα συστήματα ταξινόμησης της επικινδυνότητας των φαρμάκων, όπως είναι το FASS (Swedish classification of approved medical products) και το ADEC (Australian Drug Evaluation Committee).

Ακολούθως, θα γίνει αναφορά στις κυριότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών παραγόντων και στον κίνδυνο που εμπεριέχουν αναφορικά με την επίδραση τους στο ανθρώπινο έμβρυο, με βάση την ταξινόμηση του FDA.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1) Πενικιλίνες-β λακτάμες: Κατηγορία B

Θεωρούνται τα ασφαλέστερα αντιβιοτικά κατά την κύηση^{14,15,16} και μπορούν να χορηγηθούν και στα τρία τρίμηνα της κύησης, όπως και οι συνδυασμοί τους με τους αναστολείς των β-λακταμασών. Χρειάζεται, όμως, να αυξάνεται η δόση επειδή το φάρμακο αποδομείται γρηγορότερα κατά την κύηση, ώστε να αποφεύγεται η υποθεραπεία¹⁷. Σε περίπτωση αλλεργίας στην πενικιλίνη, εναλλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι μακρολίδες.

2) Μακρολίδες: Κατηγορία B

Μόνο μικρές ποσότητες των φαρμάκων αυτών περνούν τον πλακούντα και γενικά θεωρούνται ασφαλή φάρμακα κατά την κύηση¹⁸. Ωστόσο, αναφέρεται αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών ανωμαλιών στο έμβρυο μετά από χορήγηση ερυθρομυκίνης σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης¹⁹. Ως προς τις νεότερες μακρολίδες, όπως η ροξιθρομυκίνη και η αζιθρομυκίνη, δεν κατατάσσονται στα μείζονα τερατογόνα και θεωρούνται ασφαλείς²⁰, με εξαίρεση την κλαριθρομυκίνη που την κατατάσσουν στην κατηγορία C²¹.

3) Κεφαλοσπορίνες: Κατηγορία B

Θεωρούνται ασφαλή φάρμακα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους ελαττώνεται λόγω της αυξημένης νεφρικής κάθαρσης στην εγκυμοσύνη. Δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε έμβρυα κατά τη χορήγηση τους στη διάρκεια της κύησης.

4) Αμινογλυκοσίδες: Κατηγορία D

Είναι ωτοτοξικές για το ους του εμβρύου, προκαλώντας βλάβη στο ακουστικό νεύρο. Για το λόγο αυτό η χρήση στρεπτομυκίνης αντενδείκνυται αυστηρά στην κύηση. Αν και έχει αναφερθεί νεφρό- και ωτο-τοξικότητα σε πρόωρα νεογνά και ενήλικους που θεραπεύθηκαν με γενταμυκίνη ή στρεπτομυκίνη, συγγενείς ανωμαλίες λόγω έκθεσης κατά την κύηση δεν έχουν διαπιστωθεί. Από τις αμινογλυκοσίδες, μόνο η γενταμυκίνη τοποθετείται στην κατηγορία C²², οπότε η τοπική θεραπεία με γενταμυκίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σοβαρές περιπτώσεις²³, μόνο αν το όφελος ξεπερνά τον κίνδυνο χορήγησης.

5) Τετρακυκλίνες: Κατηγορία D

Μπορούν να προκαλέσουν καφε-κίτρινο χρωματισμό των οδόντων, δυσπλασία του σμάλτου ή να εναποτεθούν στα μακρά οστά του εμβρύου και να καθυστερήσουν την ανάπτυξη τους, σε χορήγηση μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης³. Τα δόντια στο έμβρυο προσλαμβάνουν μέταλλα μετά τη 14η εβδομάδα κύησης και αυτή η διεργασία συνεχίζεται μέχρι 2-3 μήνες μετά τη γέννηση. Κηλίδες στους νεογιλούς οδόντες είναι πιο πιθανό να σχηματισθούν αν οι τετρακυκλίνες χορηγηθούν μετά τις 24 εβδομάδες της κύησης. Επίσης, μπορούν να προκαλέσουν ηπατοτοξικότητα στη μητέρα, εάν γίνεται χρόνια χρήση τετρακυκλινών ή χορηγούνται μεγάλες δόσεις. Πάντως, δεν είναι τερατογόνες για το έμβρυο αν η έκθεση γίνει στο 1^ο τρίμηνο της κύησης.

6) Λιγνοζαμίδες: Κατηγορία B

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται η κλινδαμυκίνη. Αν και υπάρχουν λίγες μελέτες για τη χρήση της στην κύηση, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι είναι σχετικά ασφαλή²⁴.

7) Κινολόνες: Κατηγορία C

Μελέτες αναφορικά με την επίδραση των κινολονών στο έμβρυο έδειξαν ότι το φάρμακο δεν είναι τερατογόνο ούτε κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης ούτε στα άλλα δύο. Ωστόσο, οι κινολόνες γενικά δεν συνιστώνται κατά την κύηση παρά μόνο για λοιμώξεις που δεν μπορούν να θεραπευθούν με άλλα αντιβιοτικά. Η επίδραση τους στις αρθρώσεις είναι υπό έρευνα ακόμα και δεν αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχει κίνδυνος. Για το λόγο αυτό, καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση τους κατά την κύηση, αφού υπάρχουν ασφαλέστερα και καλύτερα μελετημένα αντιβιοτικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά. Συνιστώνται κατά την κύηση μόνο για τη θεραπεία πολυανθεκτικών λοιμώξεων.

8) Σουλφοναμίδες: Κατηγορία C, μετά τις 34 εβδομάδες: D

Σημαντικά επίπεδα του φαρμάκου μπορούν να παραμείνουν στον ορό του νεογνού για μερικές ημέρες μετά τον τοκετό και να εκτοπίσουν τη χολερυθρίνη από τις θέσεις σύνδεσης της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Αν χορηγηθούν κοντά στον τοκετό υπάρχει κίνδυνος για την πρόκληση υπερχολερυθριναιμίας και πυρηνικού ίκτερου στο νεογνό, επειδή ο πλακούντας οδηγεί στην κάθαρση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης, αλλά μετά τη γέννηση παύει να υπάρχει τέτοιος μηχανισμός²⁶. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τα πρόωρα νεογνά. Επίσης, μπορεί να προκληθεί αιμόλυση σε νεογνά που έχουν έλλειψη του ενζύμου G6PD και που οι μητέρες τους έλαβαν σουλφοναμίδες αργά στην κύηση. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ σουλφοναμιδών και συγγενών

Πίνακας 1. Οι κατηγορίες του FDA για την ασφάλεια των φαρμάκων κατά την κύηση.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	
A	Ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν εμβρυϊκό κίνδυνο. Αυτά τα φάρμακα είναι τα ασφαλέστερα.
B	Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν κάποιον κίνδυνο για το έμβρυο, αλλά δεν έγιναν ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους, ή οι μελέτες σε ζώα έδειξαν έναν κίνδυνο για το έμβρυο αλλά οι καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους δεν έδειξαν τέτοιο κίνδυνο.
C	Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες σε ανθρώπους ή σε ζώα, ή ανεπιθύμητες επιδράσεις στα έμβρυα φάνηκαν σε μελέτες σε ζώα αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ανθρώπους. Χρήση μόνο αν δεν υπάρχουν ασφαλέστερα εναλλακτικά φάρμακα ή αν το όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο.
D	Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο, αλλά τα οφέλη ίσως υπερσκελίζουν τον κίνδυνο σε κάποιες περιστάσεις (π.χ. καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή, σοβαρές διαταραχές για τις οποίες ασφαλέστερα φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή είναι αναποτελεσματικά).
X	Αποδεδειγμένοι εμβρυϊκοί κίνδυνοι που υπερσκελίζουν οποιοδήποτε πιθανό όφελος.

ανωμαλιών, ακόμα και αν χρησιμοποιούνταν μαζί με τριμεθοπρίμη. Η τριμεθοπρίμη κατατάσσεται στην κατηγορία C και θεωρείται ότι συσχετίζεται με ανωμαλίες διάπλασης, επειδή αναστέλλει το μεταβολισμό του φολικού οξέος.

9) Χλωραμφενικόλη: Κατηγορία C

Δεν φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση συγγενών ανωμαλιών. Σε πρόωρα νεογνά και σε υψηλές δόσεις προς το τέλος της κύησης ή στον τοκετό μπορεί να προκαλέσει το Gray baby syndrome, που οφείλεται στη συσσώρευση του φαρμάκου στο αίμα. Περιλαμβάνει εμετούς, άρνηση λήψης τροφής, διάταση της κοιλιάς, κνάνωση, σταχτο-γκρι χρώμα δέρματος και υποθερμία. Το 40% των νεογνών οδηγείται σε καρδιαγγειακό shock και θάνατο περίπου την 5η ημέρα. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε νεογνά που έχουν έλλειψη του ενζύμου G6PD. Επομένως, η χλωραμφενικόλη πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση μόνο σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή, όταν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση⁵.

10) Νιτροφουραντοΐνη: Κατηγορία B

Χρησιμοποιείται συχνά στην κύηση για τη θεραπεία και την προφύλαξη από λοιμώξεις των ουροφόρων οδών και δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με συγγενείς διαμαρτίες. Μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε νεογνά με έλλειψη του ενζύμου G6PD. Καλό είναι να μη χορηγείται προς το τέλος της κύησης, επειδή τα ενζυμικά

συστήματα στα ερυθρά αιμοσφαίρια του νεογνού δεν είναι ώριμα (χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης) και μπορεί να προκληθεί αιμόλυση³.

11) Βανκομυκίνη: Κατηγορία C

Έχει ωτοτοξική δράση στο έμβρυο, οπότε καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση της, εκτός εάν το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο³. Πάντως, δεν συσχετίζεται με συγγενείς διαμαρτίες.

12) Αζιτρονόμη: Κατηγορία B

Χρησιμοποιείται κυρίως ως εναλλακτικό φάρμακο των αμινογλυκοσιδών, χωρίς νεφρο- ή ωτο-τοξικότητα. Επειδή δεν υπάρχουν καλά ελεγμένες μελέτες σε ανθρώπους, καλό είναι να αποφεύγεται τουλάχιστον κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης.

13) Καρβαπενέμες: Κατηγορία C

Η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη δεν φαίνεται τερατογόνος σε ζώα. Επειδή δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια της κατά την κύηση, καλό είναι να αποφεύγεται τουλάχιστον κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης.

Η μεροπενέμη κατατάσσεται στην κατηγορία B και θεωρείται ασφαλής κατά το 2^ο ήμισυ της κύησης (μετά τις 28 εβδομάδες).

14) Μετρονιδαζόλη: Κατηγορία B

Τα σημερινά δεδομένα δεν δείχνουν ότι η μετρονιδαζόλη προκαλεί κάποιο κίνδυνο στο έμβρυο σε οποιο-

δήποτε στάδιο της κύησης. Για κάποιες καταστάσεις αποτελεί το φάρμακο εκλογής και είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη θεραπεία κολπικών λοιμώξεων κατά την κύηση. Αν και προκαλεί μεταβολές στο γενετικό υλικό και καρκίνο στα ζώα, δεν βρέθηκε να έχει τέτοια επίδραση στους ανθρώπους²³.

ΑΝΤΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ανθερπητικά

Ακυκλοβίρη: Κατηγορία Β

Από τις μελέτες που έγιναν, δεν βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος αποβολών ούτε αύξηση των συγγενών ανωμαλιών κατά τη χορήγηση της σε οποιοδήποτε τρίμηνο της κύησης²⁵. Ακόμη, φάνηκε ότι η χορήγηση ακυκλοβίρης μετά τις 36 εβδομάδες κύησης ελαττώνει τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού, τις κλινικές ερπητικές βλάβες και την ανάγκη για καισαρική τομή (προκειμένου για ερπητική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων)²⁷.

Βαλακυκλοβίρη: Κατηγορία Β

Ισχύει ότι και για την Ακυκλοβίρη, αφού η Βαλακυκλοβίρη μεταβολίζεται σε Ακυκλοβίρη στο αίμα²⁷. Πάντως, η εμπειρία χορήγησης της κατά την κύηση είναι πολύ περιορισμένη.

Φαμοκυκλοβίρη: Κατηγορία Β

Σε μελέτες σε ζώα βρέθηκε ότι είναι καρκινογόνο, αλλά όχι εμβρυοτοξικό ή τερατογόνο. Χρησιμοποιείται για λοιμώξεις με τον ιό του έρπητα τύπου 1 και 2 και τον ιό του έρπητα ζωστήρα-ανεμευλογιάς. Πάντως, η εμπειρία χορήγησης της κατά την κύηση είναι πολύ περιορισμένη²⁸.

Κατά της γρίπης

Αμανταδίνη: Κατηγορία C

Αποδείχτηκε εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε ζώα σε υψηλές δόσεις, αλλά είναι περιορισμένα τα δεδομένα για την ασφάλεια της στην κύηση.

Οσελταμιβίρη (Tamiflu): Κατηγορία C

Σε μελέτες σε ζώα φάνηκε ότι υπήρχε δόσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης ποικιλίας ελασσόνων σκελετικών διαμαρτιών με τη χρήση του φαρμάκου. Ωστόσο, η επίπτωση των μειζόνων συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα που εκτέθηκαν στο φάρμακο ήταν ίδια με το γενικό πληθυσμό²⁹. Για το λόγο αυτό, η οσελταμιβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται σε εγκυμοσύνη εάν το επιδιωκόμενο όφελος ξεπερνά τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Ζαναμιβίρη (Relenza): Κατηγορία C

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκε

εμβρυοτοξικότητα ή δυσπλασίες κατά την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου. Εξαιτίας της απουσίας καλά ελεγχόμενων μελετών σχετικά με τη χορήγηση Ζαναμιβίρης σε εγκύους, η χρήση της κατά την κύηση πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις όπου το αναμενόμενο όφελος είναι μεγαλύτερο από τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο³⁰.

Κατά του ιού ηπατίτιδας C

Ριμπαβιρίνη: Κατηγορία X

Είναι δόσο-εξαρτώμενο τερατογόνο φάρμακο σε όλες τις μελέτες σε ζώα³¹. Παρότι οι περιπτώσεις ανθρώπινης έκθεσης σε αυτό είναι λίγες, τα Centers for Disease Control and Prevention θεωρούν ότι αντενδείκνυται στην κύηση³¹.

Κατά του κυτταρομεγαλοϊού

Γκανσικλοβίρη: Κατηγορία C

Στην εγκυμοσύνη ενδείκνυται η χρήση της μόνο για λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή ή σε ανοσοκατεσταλμένους με σοβαρή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, όπως σε αμφιβληστροειδίτιδα, ή σε μεταμοσχευμένους. Ο ασαφής ακόμα κίνδυνος τερατογένεσης πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου συγγενούς λοίμωξης με κυτταρομεγαλοϊό ή νόσησης του ανοσοκατεσταλμένου από τον ιό αυτόν³².

Φοσκαρνέτ: Κατηγορία C

Είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για όλους τους ιούς του έρπητα (τύπου 1, 2, 6), τον CMV, τον ιό Epstein-Barr, τον ιό HIV και τον ιό του έρπητα-ζωστήρα. Θεωρείται φάρμακο πρώτης επιλογής για εγκύους με λοίμωξη με HIV και αμφιβληστροειδίτιδα από CMV που απειλεί την όραση. Πάντως, η εμπειρία από τη χρήση του στην κύηση είναι μικρή³³.

Κατά του AIDS

Zidovudine: Κατηγορία C

Το φάρμακο δεν βρέθηκε τερατογόνο σε ζώα, αλλά δεν υπάρχουν καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Η περιγεννητική του χορήγηση ελαττώνει τον κίνδυνο μετάδοσης από 25% σε 2%. Δεν φάνηκε να αυξάνει την επίπτωση συγγενών ανωμαλιών στον άνθρωπο, αλλά μελετάται το ενδεχόμενο καρκινογένεσης στη μετέπειτα ζωή³⁴.

ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αμφοτερινίνη Β: Κατηγορία Β

Κατά τη χρήση της σε περισσότερες από 30 κυήσεις, δεν βρέθηκαν συγγενείς ανωμαλίες³¹. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της συστηματικής ισοπλάσμωσης, κοκκιδιοειδομύκωσης, κρυπτοκόκκωσης και καντιντίασης. Χρειάζεται προσοχή στη χρήση της, γιατί η εμπειρία

είναι περιορισμένη.

Φλουκοναζόλη και Ιτροκοναζόλη: Κατηγορία C

Υπάρχουν αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες συσχετιζόμενες με τη χρήση της φλουκοναζόλης κατά την κύηση³¹. Τα εκτεθειμένα νεογνά είχαν ανωμαλίες του κρανίου, λυκόστομα ή ανωμαλίες των άνω άκρων. Ακόμα, και για την ιτροκοναζόλη υπάρχουν αναφορές ότι προκαλεί ελλείματα των άκρων, ωστόσο μεγάλες μελέτες έδειξαν ότι κανένα από τα δυο φάρμακα δεν είναι τερατογόνο^{35,36}.

Κλοτριμαζόλη: Κατηγορία B

Το φάρμακο δεν είναι τερατογόνο³⁷. Η τοπική χρήση της με τη μορφή σταγόνων, όπως και η κολπική χρήση της μπορεί να γίνει με ασφάλεια κατά την κύηση.

Γκριζεοφουλβίνη: Κατηγορία C

Μελέτες σε ζώα έδειξαν αυξημένο αριθμό ανωμαλιών κεντρικού νευρικού συστήματος και σκελετού³¹. Είναι εμβρυοτοξικό και καρκινογόνο στα ζώα.

Κετοκοναζόλη: Κατηγορία C

Βρέθηκε τερατογόνο στα ποντίκια³⁶.

Μικοναζόλη: Κατηγορία C

Κατά τη χρήση της σε κολπίτιδα, το φάρμακο δεν βρέθηκε τερατογόνο³⁸.

Νυστατίνη: Κατηγορία C

Δεν αναφέρθηκαν συγγενείς ανωμαλίες κατά τη χρήση της στην κύηση³¹.

Το Center for Disease Control and Prevention³⁹ προτείνει την τοπική χορήγηση για επτά ημέρες αζολών για τη θεραπεία της μυκητιασικής κολπίτιδας κατά την κύηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πολιτική της αποφυγής λήψης φαρμάκων κατά την κύηση είναι η ασφαλέστερη για τη μητέρα και το έμβρυο. Η υποθεραπεία των λοιμώξεων, όμως, μπορεί τελικά να αποδειχθεί περισσότερο επιζήμια. Εφόσον είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι το έμβρυο επηρεάζεται από τα φάρμακα που χορηγούνται στην έγκυο, χρειάζεται καλή γνώση και συναίσθηση της ευθύνης απέναντι και στους δύο οργανισμούς που χρειάζονται την καταλληλότερη και συγχρόνως την ασφαλέστερη θεραπεία έναντι των λοιμώξεων.

Summary

Spyridou K, Thomopoulou I, Vosnakis Ch, Karagiannis V, Roussos D

*Pregnancy and antibiotics-antiviral-antifungal drugs
Hellen Obstet Gynecol 22(4):136-142, 2010*

Infections are frequent in all periods of life and in both genders. Pregnancy does not constitute an exception and it is well known that one should avoid all kind of drugs during pregnancy. However infections, when present, must be properly treated because suboptimal treatment of the mother might be more harmful eventually. In this paper, there is an extensive discussion about the safety and the potential teratogenic effects of the most common antibiotics, antiviral and antifungal drugs that are used in common infections. In most cases the unborn child is affected seriously or not by medicaments administered to the mother and consequently, when prescribing anti-infective drugs to pregnant women, one should consider both the maternal benefit and the safety of the fetus.

Key words: *Pregnancy, infections, antibiotics.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Vigon C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymt S, et al. Therapeutic Drug Use During Pregnancy: A Comparison in Four European Countries. *J Clin Epidemiol* 1999; 52:982-997.
2. Buitendijk S, Braeken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:33-40.
3. Shehata HA Nelson-Piercy C. Drugs to avoid in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2000; 10:44-52.
4. Forfar JO, Nelson MM. Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14:632-642.
5. Dunlop W. Investigations into the influence of posture on renal plasma flow and glomerular filtration rate during late pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:17-23.
6. Bossens M. Antibiotics and Pregnancy. *Rev Med Brux* 2001; 22(4):A260-263.
7. Moore KL. The developing human: clinically oriented embryology, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1988; 131.
8. Ekelund H, Kullander S, Kallen B. Major and minor malformations in newborns and infants up to one year of age. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:297-302.
9. Ash P, Vennart J, Carter CO. The incidence of hereditary disease in man. *J Med Genet* 1977; 14:305.
10. Rubin PC. General principles. In: Rubin PC (ed.) *Prescribing in pregnancy*, 2nd ed. London: BMJ Publishing, 1995; 1-8.
11. De Santis M, Carducci B, Cavalière AF, De Santis L, Straface G, Caruso A. Drug induced congenital defects: strategies to reduce the incidence. *Drug Saf*

- 2001; 24:889-901.
12. Clayton-Smith J. Human malformations. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996; p.383.
 13. Jamieson D.J. Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and Pregnancy. *Emerging Infectious Diseases* 2006; 12:1638-1643.
 14. Miller EL. The penicillins: a review and update. *J Midwifery Womens Health*. 2002; 47(6):426-434.
 15. Czeizel AE. Augmentin treatment during pregnancy and the prevalence of congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97:188-192.
 16. Bercovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, et al. First trimester exposure to amoxicilline-clavulanic. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:298-302.
 17. Heikkila A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(1):49-62.
 18. Kõllen B A, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20(2):209-214.
 19. Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic? *Reprod Toxicol* 2005; 20:209-214.
 20. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellern R, Arnon J, Francetic I, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: A prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:31-34.
 21. Amsden GW. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: the differences real? *Clin Ther* 1996; 18(1):56-72; discussion 55.
 22. Regev RH, Litmanowitz I, Arnon S, Shiff J, Dolfon T. Gentamycin in serum concentrations in neonates born to gentamycin-treated mothers. *Pediat Infect Dis J* 2000; 19:890.
 23. Shehata H, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(6):971-986.
 24. Haas A, Maschmeyer G. Antibiotic therapy in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Mar;133(II):511-515.
 25. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:535-538.
 26. AE Czeizel, E Puho, H T. Sorensen, J Olsen. Possible association between different congenital abnormalities and use of different sulfonamides during pregnancy. *Congenital Anomalies* 2004; 44:79-86.
 27. Money D., Sieben M. Guidelines for the management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(6):514-519.
 28. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson YJ, Corey L, Unadkat JD, Hensleigh PA. et al Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:569-574.
 29. Carlson A, Thung SF, Norwitz ER. H1N1 Influenza in Pregnancy: What All Obstetric Care Providers Ought to Know. *Rev Obstet Gynecol*. 2009 Summer; 2(3):139-145.
 30. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *DrugSaf*. 1999; 21-.267-281.
 31. Gary Cunningham, Kenneth L. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap III, Katharine D. Wenstrom. *Williams Obstetrics*. 22th ed. McGraw-Hill 2005; 342-348.
 32. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1999 Mar 15; 67(5):758-759.
 33. Schleiss MR, McVoy MA. Overview of congenitally and perinatally acquired cytomegalovirus infections: recent advances in antiviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004 Jun; 2(3):389-403.
 34. Ramos Amador JT, Contreras JR, Bastero R, Barrio C, Moreno P, Delgado R, Munoz E, Jimenez J. Estimate of HIV-1 infection prevalence in pregnant women and effectiveness of zidovudine administered during pregnancy in the prevention of vertical transmission. *Med Clin (Bare)* 2000 Mar 4; 114(8):286-291.
 35. Bar-Oz Benjamin, Moretti Myla E, Bishai Raafat, Mareels Guy, Van Tittelboom Tony, Verspeelt Johan, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to itraconazole. A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:617.
 36. Sorenson HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Schønheyder HC, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:234.
 37. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. *Epidemiology* 1999; 10:437-440.
 38. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1645-1650.
 39. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-11): 1-94.