

# Πλακούς: Υφή, Φυσιολογία και Φαρμακοκινητική

ΙΣΜΗΝΗ ΠΑΝΑΓΟΥ-ΔΕΔΟΥΣΗ, ΜΙΧΑΛΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μήτρα και ο πλακούς αποτελούν μοναδικό σύστημα υποστήριξης και ανάπτυξης του εμβρύου. Ο πλακούς είναι ο κρίκος ανάμεσα στη μητέρα και το έμβρυο. Η φυσιολογική ανάπτυξη και εξέλιξη του θα εξασφαλίσουν τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου. Οι τροφές και το οξυγόνο φθάνουν στο κύημα μεταφερόμενες αποκλειστικά δια μέσου του πλακούντα ενώ τα μεταβολικά προϊόντα του εμβρύου και το διοξείδιο του άνθρακα αποβάλλονται από αυτόν. Ο πλακούς συμβάλλει στη σύνθεση και έκκριση ορμονών που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση και τον επιτυχή τερματισμό της κύησης (1) και παρουσιάζει έντονη μεταβολική δραστηριότητα που αποδίδεται στην παρουσία μεγάλου αριθμού ενζύμων (2).

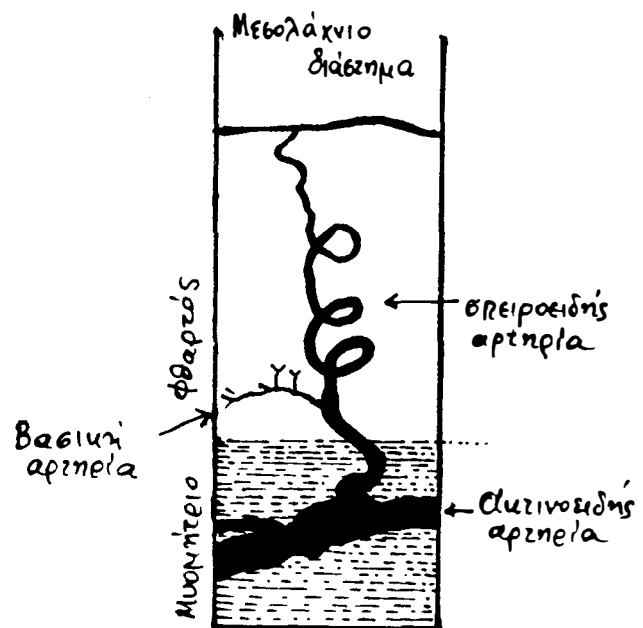
## Η μήτρα (ανατομικά στοιχεία)

Η μήτρα στο τέλος της κύησης έχει βάρος περίπου 1.100 gr (3). Το *ενδομήτριο*, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διαφοροποιείται με την επίδραση της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της προγεστερόνης που σχηματίζει το *φθαρτό*. Το *μυομήτριο* αποτελείται από λείες μυικές ίνες, που στην αρχή της κύησης πολλαπλασιάζονται, αλλά η κύρια αύξηση της μάζας του μυομητρίου (από 70 σε 1.100 gr) αποδίδεται κυρίως στην υπερτροφία και επιμήκυνση των μυικών κυττάρων. Επίσης υπάρχει σημαντική αύξηση του δομικού ελαστικού ιστού που βρίσκεται γύρω από τις αρτηρίες και του ινώδους συνδετικού ιστού ανάμεσα στις μυικές στιβάδες. Ανάμεσα στον ελαστικό και ινώδη συνδετικό ιστό αναπτύσσεται και το σύστημα παροχέτευσης της λέμφου (4). Τα αγγεία της μήτρας προέρχονται από την μητριαία αρτηρία και την ωθηκική. Κλάδοι των αγγείων αυτών αναστομώνονται μεταξύ τους και στο μέσο τριτημόριο του μυομητρίου δίνουν τις *τοξοειδείς αρτηρίες* (5). Από τις *τοξοειδείς* αρτηρίες εκπορεύονται οι *ακτινοειδείς* που δίνουν στη συνέχεια τις *βασικές* αρτηρίες και τις *σπειροειδείς*. Οι βασικές αρτηρίες διηθούν τη βασική στοιβάδα του ενδομητρίου ενώ οι σπειροειδείς προχωρούν σε όλο το πάχος του (Σχ. 1). Χαρακτηριστικό των αγγείων αυτών είναι ότι δεν έχουν εσωτερικό ελαστικό χιτώνα και ο Sheppard και Bonnar (6) παρατήρησαν ότι υπάρχει μείωση της χαρακτηριστικής παλμικής αρτηριακής ροής. Στο σημείο εμφύτευσης του πλακούντα οι σπειροειδείς αρτηρίες αποκτούν περισσότερες σπείρες και αυξάνουν αριθμητικά. Το τοίχωμα των σπειροειδών αρ-

τηριών είναι ακόμη περισσότερο διαφοροποιημένο, τα λεία μυικά κύτταρα αντικαθίστανται από την κυτταροτροφολάστη και το κολαγόνο του μέσου χιτώνα από ινώδες υλικό. Η αντικατάσταση των μυικών κυττάρων είναι αναγκαία στην προϊούσα αγγειοδιαστολή που σκοπό έχει να διευκολύνει τη μεγάλη αύξηση της ροής του αίματος (7).

## Ο πλακούς (υφή)

Ο πλακούς σχηματίζεται από μητρικά και εμβρυικά στοιχεία. Η μητρογενής μοίρα προέρχεται από το βασικό φθαρτό (ενδομήτριο), ενώ η εμβρυογενής μοίρα σχηματίζεται από το λαχνωτό χόριο που προέρχεται από την τροφοβλάστη (8). Αυτά τα δύο πέταλα αφορίζουν μεταξύ τους πολυδαίδαλο σχισμοειδή χώρο γεμάτο από το αίμα της μητέρας, γνωστό ως *αιμολίμνη*, ενώ στην περιφέρεια



Σχήμα 1  
Σχηματική παράσταση της κυκλοφορίας στο μυομήτριο και τον φθαρτό. Οι τοξοειδείς αρτηρίες διακλαδίζονται στις ακτινοειδείς που δίνουν τις βασικές και τις σπειροειδείς. Οι τελευταίες αυτές διαμέσου του φθαρτού, φθάνουν στο μεσολάχινο διάστημα.

συνέχονται στον κλειστό δακτύλιο του *Waldayer* αποτελούμενο κυρίως από ινώδες υλικό. Μέσα στην αιμολίμνη που στην τελική διαμόρφωση του πλακούντα αποτελεί το *μεσολάχνιο διάστημα*, εισβάλλουν οι πρωτογενείς *στελεχιαίες λάχνες* που στη συνέχεια διακλαδίζονται στις δευτερογενείς και τριτογενείς στελεχιαίες λάχνες.

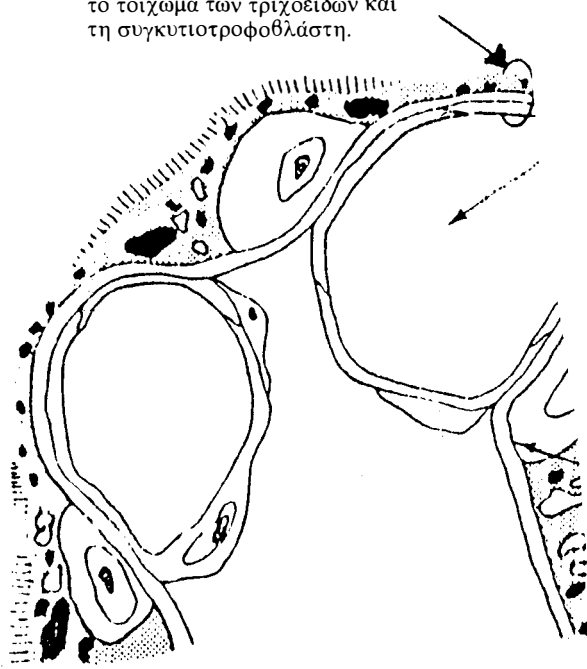
Μία η δύο τριτογενείς στελεχιαίες λάχνες σχηματίζουν τα *λόβια* (9).

Ο πλακούντας επίσης διαιρείται σε λοβούς, ορατούς μακροσκοπικά, με διαφράγματα που εξορμούνται από το βασικό πέταλο του φθαρτού και δεν φθάνουν μέχρι το χοριακό πέταλο αλλά καλύπτουν τα δύο τρίτα περίπου αυτής της απόστασης. Ο όρος «κοτυληδόνα», που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο πλακούντα καθορίζει τη λειτουργική μονάδα και περιλαμβάνει τον αριθμό των λαχνών που διαβρέχονται από μία σπειροειδή αρτηρία (4). Κάθε κοτυληδόνα αιματούται χωριστά από τις ενδολάχνιες αρτηρίες που είναι τελικοί κλάδοι. Οι ενδολάχνιες αρτηρίες μεταφέρουν το αίμα του εμβρύου στις λάχνες για οξυγόνωση. Το μητρικό αίμα εκτοξεύεται από τις σπειροειδείς αρτηρίες ακτινωτά από το κέντρο προς το χοριακό πέταλο και προς την περιφέρεια αυτής της μονάδας όπου είναι και οι ωριμότερες λάχνες. Στη συνέχεια το μητρικό αίμα πέφτει πίσω προς το πέταλο του φθαρτού λούζοντας τις λάχνες και εξασφαλίζοντας τη μεταβολική ανταλλαγή μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος και απαγεται με φλέβες του βασικού φθαρτού προς τις φλέβες της μήτρας. Οι ώριμες λάχνες όπου πραγματοποιείται η μεταβολική ανταλλαγή μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος καλύπτονται τελείως από τη *συγκυτιοτροφοβλάστη* που επικάθεται εν μέρει στη βασική μεμβράνη και εν μέρει σε στερεό κυτταροτροφοβλαστικό έδαφος. Η συγκυτιοτροφοβλάστη έχει πάχος από 25 μέχρι 2μm στις περιοχές των τριχοειδών όπου σχηματίζεται μία κοινή μεμβράνη, αποτελούμενη από στοιχεία του τριχοειδούς αγγείου και της συγκυτιοτροφοβλάστης (Σχ. 2). Η περιοχή αυτή είναι κατάλληλα τροποποιημένη για να διευκολύνει την *απλή διάχυση* (9). Σε άλλα σημεία όπου η συγκυτιοτροφοβλάστη είναι παχύτερη η επιφάνειά της καλύπτεται από ακανόνιστες μικρολάχνες που μπορούν να σχηματίσουν κυστίδια *πυνοκύτωσης*. Αυτή η κατασκευή είναι κατάλληλη για τη μεταφορά ύδατος, ιόντων και αντισωμάτων. Όλα τα σημεία της μεμβράνης του πλακούντα φαίνεται να διαθέτουν ένα σύστημα καναλιών από την ελεύθερη επιφάνεια προς τα τριχοειδή που εξασφαλίζουν μία άμεση και γρήγορη οδό πρόσληψης και απέκκρισης μεταξύ μητέρας και εμβρύου (10). Κενोटόπια και κυστίδια επικοινωνούν με αυτά τα κανάλια του ενδοπλασματικού δικτύου όπου διενεργείται η *πυνοκύτωση* είτε από την πλευρά του εμβρύου είτε από την πλευρά της μητέρας (9).

Καθώς η μητρική επιφάνεια του πλακούντα και οι λάχνες καλύπτονται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, μια συνεχή πρωτοπλασματική μεμβράνη – αλλά και στα σημεία που η μεμβράνη αυτή επικάθεται στα κύτταρα της κυτταροτροφοβλάστης, τα κύτταρα αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους με στερεές πρωτοπλασματικές γέφυρες – δημιουργείται μια επιφάνεια πλούσια σε λιπίδια που αποτελεί χαρακτηριστικά του πλακούντα σε όλα τα θηλαστικά (9).

Ο άνθρωπος πλακούς όταν πάρει τη τελική του διαμόρφωση κατατάσσεται στους *αιματομονόχωρους* καθώς

Μεμβράνη που σχηματίζεται από το τοίχωμα των τριχοειδών και τη συγκυτιοτροφοβλάστη.



Σχήμα 2

Σχηματική απεικόνιση των λαχνών ανθρώπινου, ώριμου, πλακούντα. Χαρακτηριστικό είναι η έλλειψη μικρολάχνων πάνω στη μεμβράνη που σχηματίζεται από τα ομφαλικά τριχοειδή και τη συγκυτίο τροφοβλάστη. (Τροποποίηση από: Reynolds F.).

ένα μόνο στρώμα, η συγκυτιοτροφοβλάστη, παρεμβάλλεται μεταξύ του μητρικού αίματος από τη μια μεριά και των τριχοειδών του εμβρύου από την άλλη (Σχ. 2). Η ιδιαιτερότητα αυτή του ανθρώπινου πλακούντα σε σχέση με τα άλλα θηλαστικά αποτελεί ένα σοβαρό λόγο που πειραματικά δεδομένα, σε διάφορα ζώα, δεν μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο και να αξιοποιηθούν (11).

### Μητροπλακουντιακή ροή αίματος

Με την πρόοδος της εγκυμοσύνης αυξάνει η ροή αίματος στη μήτρα, (Uterine blood flow, UBF) για να φθάσει στα 500-800 ml/min στο τέλος της κύησης. Το 90% της ροής αίματος στη μήτρα διαχέεται στο μεσολάχνιο διάστημα και το υπόλοιπο διατίθεται για τη θρέψη του μωμητρίου και του φθαρτού. Η ροή αίματος στη μήτρα επηρεάζεται από μεταβολές μιας ή περισσότερων παραμέτρων σύμφωνα με τον τύπο (4).

$$U.B.F. = \frac{MAP-UVP}{UVR_I-UVR_E}$$

όπου MAP: mean arterial pressure - μέση αρτηριακή πίεση

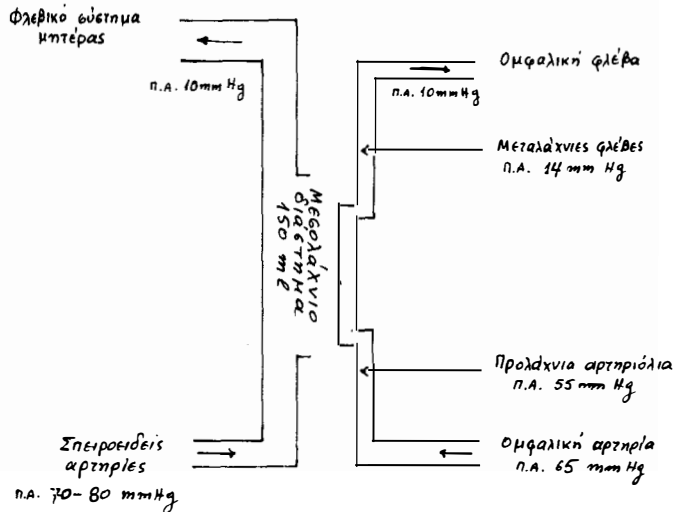
όπου UVP: uterine venous pressure - πίεση μητριαίων φλεβών

όπου MAP-UVP: uterine perfusion pressure - πίεση αιμάτωσης

όπου UVR<sub>i</sub>: Intrinsic uterine vascular resistance - εσωτερικές αντιστάσεις μητριαίων αγγείων (αναφέρεται στη στένωση των αρτηριολίων, σύσπαση, περίσφυξη, απόφραξη)

όπου UVR<sub>e</sub>: extrinsic uterine vascular resistance - εξωτερικές αντιστάσεις μητριαίων αγγείων (αναφέρεται στη συμπίεση των αρτηριολίων από το μυομήτριο).

Σε γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη η μέση πίεση στις σπειροειδείς αρτηρίες πλησιάζει τα 70-80mmHg (12). Η ροή στις σπειροειδείς αρτηρίες δεν διατηρείται σταθερή, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αλλά το αίμα αναβλύζει σε φάσεις που μπορεί να είναι διαφορετικές σε κάθε αγγείο και δεν έχουν σχέση με τη μητρική κυκλοφορία. Η φλεβική πίεση στην αρχή του φλεβικού αποχετευτικού συστήματος είναι 10mmHg, η μέση φλεβική πίεση στη μήτρα είναι 6-8mmHg. Η πίεση στο μεσολάχινο χώρο είναι 10mmHg κατά την ηρεμία της μήτρας. Συνεπώς η πίεση αιμάτωσης στο μεσολάχινο χώρο είναι 60-70mmHg (70 ή 80mmHg-10mmHg) (Σχ. 3).



Σχήμα 3

Πίεση αίματος (Π.Α.) στη μητριαία και εμβρυική κυκλοφορία.

## Παράγοντες που επηρεάζουν τη ροή αίματος στη μήτρα και το μεσολάχινο διάστημα

### Αρτηριακή πίεση

Η πτώση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί μείωση της ροής αίματος στη μητροπλακούντιο κυκλοφορία. Έχει διαπιστωθεί από κλινικές μελέτες ότι σημεία εμβρυικής υποξίας παρατηρούνται όταν η συστολική πίεση στην έγκυο γυναίκα (Ε.Γ.) πέσει στιγμιαία στα 60mmHg ή και σε υψηλότερα επίπεδα εάν η έγκυος είναι υπερτασική, καθώς και όταν η πίεση διατηρηθεί στα 80mmHg για διάστημα μεγαλύτερο από 4min (13). Εντούτοις πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι οι τιμές της αρτηριακής πίεσης μόνες δεν αντανάκλουν σωστά την κατάσταση της ροής αίματος στη μήτρα και την αιμάτωση στο μεσολάχινο διάστημα. Π.χ. σε υπερτασικές Ε.Γ. η χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων ή αναστολέων των α-υποδοχέων βελτιώνουν τη ροή αίματος επειδή μειώνουν τις εσωτερικές αντιστάσεις (UVR<sub>i</sub>) στα αγγεία της μητροπλακούντιας κυκλοφορίας ακόμη κι αν επέλθει πτώση της Α.Π. Αντίθετα η αντιρροπιστική αγγειοσύσπαση που παρατηρείται σε περίπτωση αιμορραγίας ή μείωσης του όγκου παλμού από άλλες αιτίες προκαλεί αύξηση του μεγέθους UVR<sub>i</sub> με αποτέλεσμα μείωση της ροής αίματος στη μήτρα ακόμη και στις περιπτώσεις που η Α.Π. διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η θέση της μητέρας μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη ροή αίματος στη μήτρα.

### Θέση της μητέρας

Η πίεση της κάτω κοιλίας φλέβας-αορτής από την εγκύμονα μήτρα, κατά την κατάκλιση της εγκύου σε ύπτια θέση, είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Στην πλειονότητα των εγκύων γυναικών αναπτύσσεται ικανοποιητική παράπλευρη κυκλοφορία μέσω της αζύγου φλέβας, με αποτέλεσμα τόσο η καρδιακή παροχή όσο και η ροή αίματος στον πλακούντα να διατηρούνται σε ικανοποιητικό βαθμό. Στο υπόλοιπο ποσοστό των γυναικών η φλεβική επιστροφή και κατά συνέπεια και η καρδιακή παροχή εμφανίζονται

μειωμένες. Η απάντηση στη μειωμένη καρδιακή παροχή είναι αντανάκλαστική αγγειοσύσπαση και εμφάνιση βραδυκαρδίας του εμβρύου. Η χαρακτηριστική αυτή βραδυκαρδία αντανάκλα τη μείωση της ροής αίματος στον πλακούντα ενώ η αρτηριακή πίεση στη μητέρα διατηρείται αμετάβλητη.

Οι πολύ σοβαρές επιπτώσεις για το έμβryo από τη μείωση της ροής αίματος στη μήτρα οφείλονται τόσο στη μείωση της καρδιακής παροχής όσο και στην πίεση της κοιλιακής αορτής από την εγκύμονα μήτρα. Γεγονός που αποδεικνύει από τη διαπίστωση ότι η μείωση της ροής αίματος στα κάτω άκρα και προφανώς στη μήτρα είναι τρεις φορές μεγαλύτερη από τη μείωση στα άνω άκρα (14). Η πτώση της πίεσης στα κάτω άκρα διαπιστώνεται πολύ νωρίς κατά την 19η εβδομάδα της εγκυμοσύνης αλλά η μείωση στα άνω άκρα μόνο μετά την 28η εβδομάδα.

### Συσπάσεις της μήτρας.

Σε κάθε αύξηση του τόνου του μυομητρίου κατά τη διάρκεια των ωδίνων, η πίεση στο αποχετευτικό σύστημα των φλεβών και στο μεσολάχινο διάστημα θα αυξηθεί με αποτέλεσμα να μειωθεί η πίεση αιμάτωσης. Στον τοκετό, κυρίως στο II στάδιο, η πίεση στο φλεβικό σύστημα και στο μεσολάχινο χώρο μπορεί να ξεπεράσει τη μέση αρτηριακή πίεση διακόπτοντας έτσι τη ροή αίματος (15). Παρατηρήσεις από τον Bleker και συν. (16) σε μια μελέτη με υπερήχους σε έξη επίτοκες με πρόσθια πρόσφυση του πλακούντα, έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια των συσπάσεων το μεσολάχινο διάστημα διατείνεται λόγω απόφραξης των φλεβών και το έμβryo δεν υφίσταται οξεία έλλειψη παροχής οξυγόνου. Ενώ σε μια πολύ πρόσφατη in vivo μελέτη από τους Brag και συν. (17) διαπιστώθηκε ότι κατά τις συσπάσεις της μήτρας αυξάνουν οι αντιστάσεις και μειώνεται οι τελοδιαστολική ροή στη μητριαία αρτηρία χωρίς όμως να μεταβάλλεται η εμβρυοπλακούντιος κυκλοφορία.

Πιθανόν η μείωση ή η διακοπή της αιμάτωσης του πλακούντα από τη μητριαία αρτηρία στη τελοδιαστολική

φάση να οφείλεται εν μέρει στο stress κατά τον τοκετό (17).

### Πόνος-stress

Ο πόνος, η ανησυχία και το stress αλλά και συνθήκες χορήγησης «ελαφράς αναισθησίας» προκαλούν υπερέκριση κατεχολαμινών και σημαντική αύξηση των εσωτερικών αντιστάσεων (UVRi) δεδομένου ότι τα μητριαία αγγεία απαντούν έντονα στη διέγερση των α-αδρενεργικών υποδοχέων (18).

Στις περιπτώσεις αυτές η χορήγηση πτητικών αναισθητικών μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά τη ροή αίματος στη μήτρα (19).

### Αλοθάνιο.

Σύμφωνα με την άποψη πολλών ερευνητών η χορήγηση αλοθανίου σε δόση 1.0-1.5 MAC προκαλεί αγγειοδιαστολή και ελαφρά μείωση της αρτηριακής πίεσης της μητέρας (λιγότερο από 20%) ενώ η ροή αίματος στη μητροπλακούντιο κυκλοφορία δεν μεταβάλλεται (19). Δεν διαπιστώθηκε εμβρυική υποξία ούτε μεταβολική οξέωση. Σε βαθιά αναισθησία με τη χορήγηση 2.0 MAC αλοθανίου επέρχεται μεγαλύτερου βαθμού πτώση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής παροχής και παρά την αγγειοδιαστολή στα αγγεία της μήτρας η ροή αίματος στη μήτρα μειώνεται και υπάρχει κίνδυνος υποξίας και οξέωσης για το έμβryo.

### Ισοφλουράνιο.

Ασήμαντες διαφορές υπάρχουν μεταξύ ισοφλουρανίου και αλοθανίου ως προς την καρδιαγγειακή σταθερότητα μητέρας και εμβρύου και την οξεοθαστική ισορροπία. Χορήγηση ισοφλουρανίου σε υψηλές πυκνότητες επηρεάζει τη ροή αίματος στη μήτρα πράγμα που δεν συμβαίνει με τη χορήγηση μικρής ή μέτριας πυκνότητας του φαρμάκου (19).

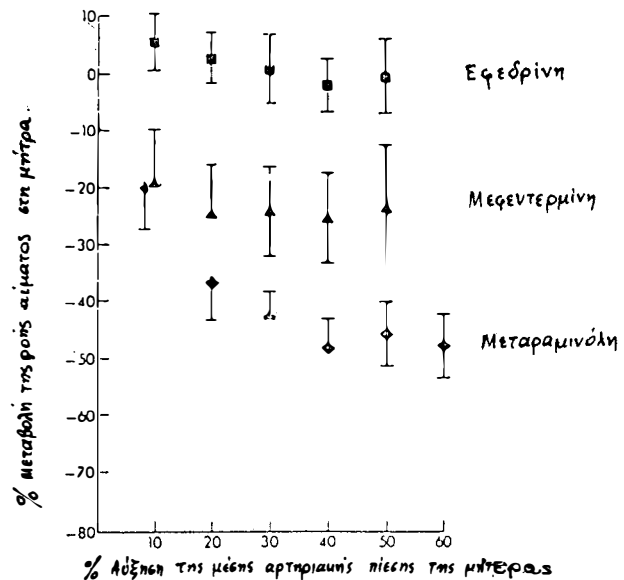
### Επισκληρίδιος αναισθησία

Η συχνότερη επιπλοκή της ραχιαίας, οσφυϊκής ή ιεροκοκυγικής αναισθησίας είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η πτώση της μέσης αρτηριακής πίεσης προκαλεί ανάλογη μείωση της ροής αίματος στη μήτρα (20). Στις περιπτώσεις όπου η περιοχική αναισθησία δεν επιπλέκεται με πτώση της αρτηριακής πίεσης τα αποτελέσματα είναι θετικά.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν μια αύξηση της ροής αίματος στο μεσολάχιο διάστημα, κατά 35%, σε υγείς επίτοκες μετά από επισκληρίδιο αναισθησία (21). Και μία αύξηση 77% σε επίτοκες με προεκλαμψία (22). Η βελτίωση της ροής αίματος στο μεσολάχιο διάστημα οφείλεται στην άρση της αγγειοσύσπασης λόγω του πόνου και του άγχους καθώς και της αγγειοσύσπασης που χαρακτηρίζει την προεκλαμψία-εκλαμψία.

### Τοπικά αναισθητικά.

Σε in vitro μελέτες (23, 24) διαπιστώθηκε ότι σε παρασκευάσματα μητριαίας αρτηρίας που προέρχονται από γυναίκες σε προχωρημένο στάδιο εγκυμοσύνης ή από εγκύους που είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή μετά καισαρική τομή, η προσθήκη διαλύματος λιδοκαΐνης ή μεπι-



Σχήμα 4

Μεταβολές στη ροή αίματος στη μήτρα (μέσες τιμές) μετά την εξισορρόπηση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά τη χορήγηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (Τροποποίηση από Ralston D.H., Shnider S.M.) (27).

βακαΐνης είχε σαν αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση. Οι συγκεντρώσεις των τοπικών αναισθητικών σ' αυτές τις μελέτες ήταν από 400-1000 μg/ml.

Από τον Greiss και συν (25) αποδείχθηκε ότι η αγγειοσύσπαση της μητριαίας αρτηρίας και η μείωση της ροής αίματος στη μήτρα κατά 40% προκαλείται από πυκνότητες: βουπιθακαΐνης 5 μg/ml, μεπιθακαΐνης 40 μg/ml, προκαΐνης 40 μg/ml και λιδοκαΐνης 200μg/ml. Τόσο υψηλές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών δεν επιτυγχάνονται κατά την επισκληρίδιο αναισθησία εκτός αν γίνει έγχυση του φαρμάκου μέσα σε αγγείο, από λάθος. Είναι δυνατόν όμως να παρατηρηθούν κατά την εφαρμογή παρατραχηλικού αποκλεισμού (block) και κυρίως όταν η έγχυση του φαρμάκου γίνει πολύ κοντά στη μητριαία αρτηρία.

Πρόσφατες μελέτες που αφορούν τη δράση της κοκαΐνης, γνωστού για τις αγγειοσυσπαστικές του ιδιότητες φαρμάκου, στα αγγεία της μήτρας και την ροή αίματος στο μεσολάχιο διάστημα, τεκμηριώνουν την σημαντική μείωση που προκαλεί το φάρμακο στις δύο αυτές παραμέτρους (26).

### Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα

Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα που έχουν εντονότερη δράση στους αδρενεργικούς υποδοχείς μειώνουν τη ροή αίματος στη μήτρα και προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβryo ακόμη και όταν χορηγούνται για αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης όπως συμβαίνει μετά από ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Από τις συμπαθομιμητικές αμίνες η *εφεδρίνη*, η *μεφεντερμίνη* (Wyamine) και η *μεταραμινόλη* που προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης με κεντρική κυρίως αδρενεργική δράση

(θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση) έχουν τη μικρότερη επίδραση στη ροή αίματος στη μήτρα σε φυσιολογικές εγκύους και διατηρούν τη ροή αίματος στο μεσολάχινο διάστημα (27) (Σχ. 4). Σε πολύ πρόσφατη μελέτη έχει δείχθει ότι η εφεδρίνη και η μεφεντερμίνη δεν επηρεάζουν σημαντικά την ταχύτητα ροής αίματος στη μήτρα σε επίτοκες που είναι σε αγωγή με ριτοδρίνη. Ειδικά η εφεδρίνη διαφυλάσσει ανεπηρέαστη την ταχύτητα ροής αποτελώντας φάρμακο επιλογής στις περιπτώσεις αυτές (28).

Η *ντοπαμίνη*, μια κατεχολαμίνη με α και β αδρενεργική δράση, προκαλεί μείωση της ροής αίματος στη μήτρα όταν χορηγείται σε περιπτώσεις πτώσης της αρτηριακής πίεσης. Γεγονός που αποδίδεται σε σημαντική αύξηση των αντιστάσεων στα αγγεία της μήτρας σε αντίθεση με την ελάχιστη αύξηση των ολικών περιφερικών αντιστάσεων (29, 30).

### Αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η χρήση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων όπως της *νιτρογλυκερίνης* και του *νιτροπρωσσικού Na*, αναμένεται να μειώσουν τη ροή αίματος στη μήτρα όταν δοθούν σε εγκύους με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Όταν χορηγηθούν για να ελέγξουν καταστάσεις με υπέρταση τότε προκαλούν αύξηση της ροής αίματος στην μήτρα και τη μητροπλακούντιο κυκλοφορία επειδή ανταγωνίζονται το αποτέλεσμα των ενδογενών κατεχολαμινών στα αγγεία της μήτρας (31, 32).

Η *υδραλαζίνη*, ένα βραδείας δράσης αντιυπερτασικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρύτατα για τη θεραπεία της υπέρτασης της κύησης δεν μεταβάλλει τη ροή αίματος στη μήτρα αλλά αυξάνει τη ροή αίματος στην ομφαλική φλέβα (33). Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η υδραλαζίνη επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο τη μητροπλακούντιο κυκλοφορία και τη κυκλοφορία του εμβρύου.

### Αέρια αναπνευστικής λειτουργίας

Η αξία για το έμβρυο, της χορήγησης στη μητέρα οξυγόνο σε υψηλές πυκνότητες δημιουργήσε αρκετά ερωτηματικά. Οι σημερινές απόψεις ότι αυξάνοντας το PaO<sub>2</sub> της μητέρας προάγεται η οξυγόνωση του εμβρύου. Η παλαιότερη άποψη ότι πολύ υψηλές πυκνότητες οξυγόνου μειώνουν το βαθμό οξυγόνωσης του εμβρύου λόγω σύσπασης των σπαιοειδών αρτηριών δεν είναι αποδεκτή (34). Η χορήγηση οξυγόνου σε περιπτώσεις εμβρυικής καταστολής θεωρείται χρήσιμη και υψηλές πυκνότητες O<sub>2</sub> ενδείκνυται κατά την γενική αναισθησία.

Η επίδραση της *υπερκαπνίας*, της μητέρας, στη μητροπλακούντιο κυκλοφορία ποικίλει ανάλογα με την τιμή της PCO<sub>2</sub>. Εντούτοις θεωρείται βέβαιο ότι PaCO<sub>2</sub> πάνω από 60mmHg προκαλεί αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και μείωση της ροής του αίματος στη μήτρα (35).

Η *υποκαπνία*, συνήθης κατάσταση κατά την εγκυμοσύνη καθίσταται εντονότερη στη διάρκεια ενός επώδυνου τοκετού.

Επίσης ένας βαθμός υποκαπνίας συχνά μπορεί να αναπτυχθεί κατά τον τεχνητό αερισμό στη γενική αναισθησία.

Σχετικά με τις επιπτώσεις της υποκαπνίας πάνω στο έμβryo και τη μητροπλακούντιο κυκλοφορία οι από-

ψεις είναι αντικρουόμενες. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι υποκαπνία με PaCO<sub>2</sub> λιγότερο από 17mmHg προκαλεί αγγειοσύσπαση στα αγγεία της μητροπλακούντιας κυκλοφορίας, μείωση της ροής αίματος στον πλακούντα, οξέωση και νεογνική καταστολή. Ενώ άλλοι αρνούνται ότι η υποκαπνία ακόμη και εξεσημασμένη επηρεάζει τη ροή αίματος στη μήτρα και την οξεοθαστική κατάσταση του εμβρύου. Σύμφωνα με την Levinson και συν. (36) και αυτή είναι η πιο καλά τεκμηριωμένη άποψη, η μείωση της ροής του αίματος στη μητροπλακούντιο κυκλοφορία κατά τον τεχνητό αερισμό οφείλεται στις θετικές ενδοπνευμονικές πιέσεις και τη μείωση της καρδιακής παροχής παρά στην πτώση της τιμής του CO<sub>2</sub>.

Ο έντονος υπεραερισμός της μητέρας και η αύξηση του pH είναι δυνατό να αναστείλλουν το φαινόμενο Bohr με αποτέλεσμα μείωση της αποδέσμευσης οξυγόνου προς το έμβryo (11).

### Εμβρυοπλακούντιος ροή αίματος. Ανταλλαγή αερίων

Η κυκλοφορία μεταξύ εμβρύου και πλακούντα πραγματοποιείται με τα ομφαλικά αγγεία. Οι δύο ομφαλικές αρτηρίες μεταφέρουν το αίμα από το έμβryo προς τον πλακούντα για οξυγόνωση και ανταλλαγή ουσιών και με την ομφαλική φλέβα επιστρέφει το οξυγονομένο αίμα στο έμβryo.

Η εμβρυοπλακούντιος κυκλοφορία αποτελεί ένα σύστημα χαμηλών αντιστάσεων. Η πίεση στην ομφαλική αρτηρία είναι 60-70mmHg και στα προλαχνιακά αρτηριόλια 55mmHg, ενώ στην ομφαλική φλέβα είναι 10mmHg (Σχ. 3). Αυτορρυθμική δεν υφίσταται στην κυκλοφορία από τον πλακούντα προς το έμβryo και τα ομφαλικά αγγεία στερούνται νεύρων. Η ροή προς τις λάχνες είναι ανάλογη της δραστηριότητας της ανταλλαγής στην επιφάνεια των λαχνών (37).

Η ομφαλική ροή είναι το ήμισυ της καρδιακής παροχής του εμβρύου και εξαρτάται απόλυτα από την καρδιακή παροχή (38) που καθορίζεται κυρίως από τον καρδιακό ρυθμό. Έτσι οι μεταβολές του καρδιακού ρυθμού αποτελούν την καλύτερη ένδειξη για την κατάσταση της κυκλοφορίας στα ομφαλικά αγγεία. Η ροή στα ομφαλικά αγγεία επηρεάζεται από την δραστηριότητα του εμβρύου και τις αναπνευστικές του κινήσεις. Ασήμαντη είναι η επίδραση των μεταβολών της PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> και pH καθώς και των συμπαθομιμητικών φαρμάκων (11). Αξιοσημείωτη σύσπαση των ομφαλικών αγγείων προκαλείται από την 5-υδροξυτριπταμίνη, την ισταμίνη, την αγγειοστενίνη II και τις προσταγλανδίνες της σειράς E (39).

Συμπίεση ή γονατοειδής κάμψης του ομφάλιου λώρου είναι η σημαντικότερη αιτία μείωσης της ροής αίματος προς τις λάχνες (40).

### Ανταλλαγή αερίων

Το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα διέρχονται τον πλακούντα με απλή διάχυση.

Σημαντικό ρόλο στη διάχυση διαδραματίζει η διαφορά της μερικής πίεσης των αερίων στο μητρικό αίμα σε το μεσολάχινο διάστημα και στο εμβρυικό αίμα στην ομφαλική αρτηρία.

Η ελάχιστη απόσταση διάχυσης, αυτή στην οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια της μητέρας προσεγγίζουν περισσότερο τα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου είναι περίπου 3-5μm ενώ η ολική επιφάνεια των εμβρυικών λαχνών στο τέλος της εγκυμοσύνης είναι 11-14m<sup>2</sup>.

### Μεταφορά και πρόσληψη οξυγόνου

Η μερική πίεση του οξυγόνου στο μητρικό αίμα καθώς αναβλύζει από μια σπειροειδή αρτηρία είναι κάπως μικρότερη από 100mmHg (Πίν. 1). Η PO<sub>2</sub> στο αίμα, στο μεσολάχινο διάστημα, ποικίλει σε πολύ μεγάλο βαθμό στα διάφορα σημεία του χώρου αυτού. Μία αποδεκτή τιμή είναι 50mmHg. Η PO<sub>2</sub> στο αίμα του εμβρύου καθώς φθάνει στις λάχνες με την ομφαλική αρτηρία είναι περίπου 20mmHg. Έτσι αναπτύσσεται μια διαφορά μερικής πίεσης του οξυγόνου μεταξύ μητρικού και εμβρυικού αίματος 30mmHg που εξασφαλίζει τη μεταφορά προς το έμβryo (34).

Εκτός από τη διαφορά των μερικών πιέσεων και άλλοι πολύ σημαντικοί μηχανισμοί συμβάλλουν στην προμήθεια οξυγόνου στο έμβryo (41).

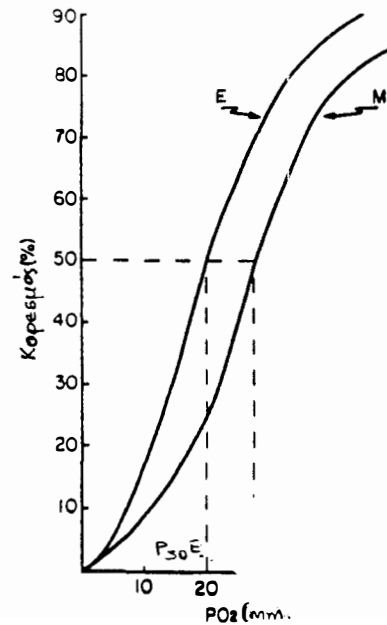
— Η περιεκτικότητα της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (Hb-F) σε μεταφερόμενο οξυγόνο είναι ίδια όπως της αιμοσφαιρίνης του ενήλικα (Hb-A) (ένα γραμμάριο αιμοσφαιρίνης δεσμεύει 1,34ml O<sub>2</sub> στη μη έγκυο αλλά και στην έγκυο γυναίκα). 100 ml μητρικού αρτηριακού αίματος σε πλήρη κορεσμό θα μεταφέρουν 14,7ml O<sub>2</sub> (Hb-μητέρας 11gr%). Στο έμβryo όπου η αιμοσφαιρίνη είναι κατά κανόνα 17gr%, 100ml αρτηριακού αίματος σε πλήρη κορεσμό θα μεταφέρουν 23ml O<sub>2</sub>.

— Η Hb-F έχει μεγαλύτερο βαθμό συγγένεια με το O<sub>2</sub> από ότι η Hb-A λόγω της προς τα αριστερά μετατόπισης της καμπύλης της εμβρυικής οξυαιμοσφαιρίνης (Σχ. 5). Αποτέλεσμα είναι η Hb-F να προσλαμβάνει ευκολότερα οξυγόνο από την Hb- της μητέρας. Η προς τα αριστερά εκτροπή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη της μητέρας αποδίδεται στη χαμηλή περιεκτικότητα σε 2,3 διφωσφορογλυκερόλη (2,3 DPG) (42) και πιθανόν στη χαμηλή τιμή του αδενοσινωτριφωσφορικού οξέως (ATP) στα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου (43).

— **Διπλό φαινόμενο Bohr.** Καθώς το μητρικό αίμα διέρχεται από τον μεσολάχινο χώρο προσλαμβάνει CO<sub>2</sub> και προϊόντα μεταβολισμού του εμβρύου και του πλακούντα (44, 45). Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι το pH στο μητρικό αίμα, στο μεσολάχινο χώρο, γίνεται περισσότερο όξινο και η καμπύλη διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης στρέφεται προς τα δεξιά. Έτσι αυξάνεται η απόδοση του O<sub>2</sub> από τη μητέρα προς το έμβryo, φαινόμενο Bohr (46).

Η ταυτόχρονη όμως πτώση της τιμής του CO<sub>2</sub> και η αύξηση του Ph στο αίμα του εμβρύου στα ενδολάχνια τριχοειδή προκαλεί μια μετατόπιση της καμπύλης διάσπασης της Hb-O<sub>2</sub> του εμβρύου προς τα αριστερά, αυξάνοντας έτσι τη συγγένεια του εμβρυικού αίματος προς το οξυγόνο διπλό φαινόμενο Bohr (46).

Το διπλό φαινόμενο Bohr που συμβαίνει στη μητροπλακούντιο κυκλοφορία είναι μοναδικό. Ο ρόλος του διπλού φαινομένου Bohr, για τη μεταφορά του οξυγόνου συζητείται ακόμη επειδή υπάρχουν διαφορές στις εκτιμήσεις των διαφόρων ερευνητών. Αρκετοί υποστηρίζουν



Σχήμα 5

Καμπύλη κορεσμού αιμοσφαιρίνης μητέρας (M) και εμβρύου. Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το O<sub>2</sub>, ο κορεσμός της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης είναι 50% περίπου με 20mmHg ενώ κορεσμός της μητρικής αιμοσφαιρίνης κατά επιτυγχάνεται όταν η PO<sub>2</sub> είναι 28 mmHg.

ότι ένα ποσοστό 8-10% του μεταφερόμενου οξυγόνου οφείλεται στο διπλό φαινόμενο Bohr ενώ άλλοι ερευνητές ανεβάζουν το ποσοστό σε 40% (46).

### Μεταφορά και απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα

Η απομάκρυνση του CO<sub>2</sub> από το έμβryo εξαρτάται κυρίως από τη διαφορά της μερικής πίεσης του αερίου στην ομφαλική αρτηρία και στο μητρικό αίμα στο μεσολάχινο διάστημα. Η PCO<sub>2</sub> στην ομφαλική αρτηρία υπολογίζεται σε 50mmHg (Πίν. 1). Στο μεσολάχινο διάστημα, αν και η τιμή του ποικίλει στα διάφορα σημεία είναι περίπου 37mmHg. Το αίμα που επιστρέφει στο έμβryo με την ομφαλική φλέβα έχει PCO<sub>2</sub> 40mmHg (34).

Επίσης η μεγάλη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα του εμβρύου αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς διοξειδίου του άνθρακα, με μορφή ανθρακυλαιμοσφαιρίνης.

Πολύ μεγάλο όμως ποσοστό CO<sub>2</sub> μεταφέρεται από το έμβryo προς τη μητέρα με το διπλό φαινόμενο Haldane. Καθώς το μητρικό αίμα ρέει στο μεσολάχινο χώρο προσλαμβάνει CO<sub>2</sub> σύμφωνα με τη διαφορά πιέσεων ενώ ταυτόχρονα αποδεσμεύει O<sub>2</sub>. Με την αποδέσμευση του οξυγόνου η αιμοσφαιρίνη μετατρέπεται σε αναχθείσα αιμοσφαιρίνη που είναι ασθενέστερο οξύ και επομένως έχει μεγαλύτερη ικανότητα να συνδέεται με το CO<sub>2</sub>, φαινόμενο Haldane (46).

Αντίστροφα το αίμα του εμβρύου αποβάλλει CO<sub>2</sub> αρκικά σαν αποτέλεσμα της διαφορά πιέσεων και καθίσταται ικανό να αποδεσμεύει ακόμη μεγαλύτερη ποσότητα

CO<sub>2</sub> επειδή στον ίδιο χρόνο η τάση του οξυγόνου αυξάνει μετατρέποντας την αιμοσφαιρίνη του εμβρύου σε HbO<sub>2</sub> διευκολύνοντας έτσι περαιτέρω αποβολή CO<sub>2</sub>, διπλό φαινόμενο Haldane (46). Έχει υπολογισθεί ότι ένα ποσοστό 46% του αποβαλλόμενου CO<sub>2</sub> οφείλεται στο διπλό φαινόμενο Haldan (46, 48, 48).

## ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

Είναι πρόκληση να ξεκινήσει κανείς αυτό το θέμα, της περιγεννητικής φαρμακολογίας, με την διατύπωση ότι «όλα τα φάρμακα διέρχονται του πλακούντα», αλλά σε αναλογία και ποσότητα που ποικίλει (49). Όταν χορηγείται ένα φάρμακο στην διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του τοκετού εύλογα δημιουργείται το ερώτημα σε ποια δόση πρέπει να χορηγηθεί στη μητέρα ώστε να μη προκαλέσει βλαβες στο έμβρυο ή στο νεογνό.

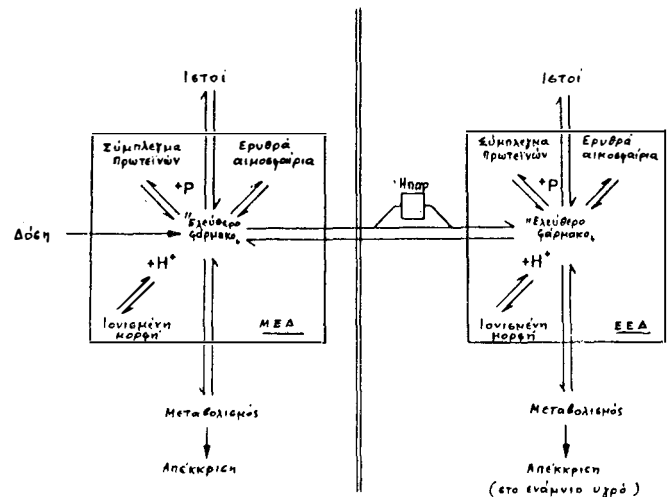
Κάθε χορήγηση φαρμάκου μετά από κάποιο χρονικό διάστημα θα έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση του φαρμάκου στο έμβρυο σε ποσότητα που εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν τη μητέρα, τον πλακούντα και το έμβρυο (50, 51).

### Μητρικοί παράγοντες

Η συγκέντρωση «ελεύθερου» φαρμάκου (52, 53, 54) στο αίμα της μητέρας εξαρτάται από την ολική δόση του, την οδό χορήγησης, τον μεταβολισμό και την απέκκρισή του, τον βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, το pH του αίματος της μητέρας (Σχ. 6), το Pka του φαρμάκου (50, 51) και τη ροή αίματος στο μεσολάχιο διάστημα.

**Σύνδεση με τις πρωτεΐνες.** Οι πρωτεΐνες του πλάσματος μαζί με τα φάρμακα που έχουν δεσμευτεί από αυτές σχηματίζουν μεγαλομοριακά συμπλέγματα που δεν περνούν εύκολα τον πλακούντα, έτσι διατίθεται μόνο το «ελεύθερο φάρμακο» που διακινείται μεταξύ μητέρας-εμβρύου και τείνει να εξισορροπήσει. Συνεπώς ο βαθμός σύνδεσης με τις πρωτεΐνες αποτελεί ένα παράγοντα που επηρεάζει την ποσότητα του φαρμάκου που θα φθάσει στο έμβryo. Τα φάρμακα που ανήκουν στα οξέα π.χ. τα βαρβιτουρικά και ορισμένα ουδέτερα όπως η διαζεπάμη δεσμεύονται κυρίως από τις λευκωματίνες. Οι βάσεις όπως τα τοπικά αναισθητικά και μερικά ναρκωτικά αναλγητικά δεσμεύονται από την α1-οξύ γλυκοπρωτεΐνη (α1-acid glycoprotein, AAG) (55). Η δεσμευτική ικανότητα των λευκωματινών στην έγκυο γυναίκα τείνει να μειωθεί στη διάρκεια της κύησης. Γεγονός που αποδίδεται αφ' ενός στη σχετική υπολευκωματαιμία της εγκυμοσύνης και αφ' ετέρου στον ανταγωνισμό που υπάρχει μεταξύ φαρμάκων και ενδογενών παραγόντων όπως είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που τείνουν να συνδεθούν με τις λευκωματίνες στα ίδια δεσμευτικά σημεία (56).

Τα επίπεδα της AAG της μητέρας ποικίλουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (57) (όπως και σε άλλες περιπτώσεις) αλλά η δεσμευτική ικανότητα της AAG δεν είναι αντικείμενο ανταγωνισμού ή κορεσμού όπως συμβαίνει με τις λευκωματίνες (58). Οι AAG αυξάνουν μετά από



Σχήμα 6

Σχηματική απεικόνιση της κατανομής του φαρμάκου στη μητέρα και στο έμβρυο. ΜΕΑ=μητρικό ενδοαγγειακό διαμέρισμα, ΕΕΑ=εμβρυϊκό ενδοαγγειακό διαμέρισμα.

κάθε stress (59) και πράγματι βρίσκονται αυξημένες μετά τον τοκετό, ειδικότερα στις επίτοκες που δεν έχει γίνει επισκληρίδιος αναλγησία (60).

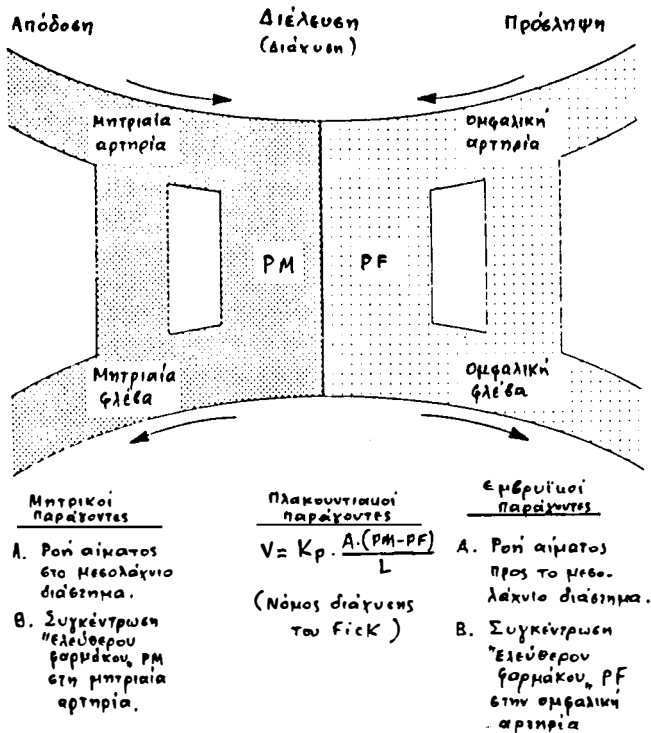
Στο έμβryo τα επίπεδα των πρωτεϊνών αυξάνουν κατά τη διάρκεια της κύησης και η συγκέντρωση λευκωματινών συνήθως ξεπερνάει αυτή της μητέρας στο τέλος της εγκυμοσύνης (57). Που σημαίνει ότι φάρμακα που συνδέονται με τις λευκωματίνες όπως τα σαλκυλικά και διαζεπάμη συγκεντρώνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στο έμβryo σε σχέση με τη μητέρα (61). Ενώ η AAG ουδέποτε φθάνει τα επίπεδα της μητέρας (57) και φάρμακα που συνδέονται με την AAG όπως η θουπιθακαΐνη, η αλφεντανύλη και η σουφεντανύλη συγκεντρώνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στη μητέρα παρά στο έμβryo (62, 63).

Τα ιόντα δεν διαχέονται εύκολα δια μέσου μιας λιποειδούς μεμβράνης και δια μέσου του πλακούντα διέρχονται με πολύ αργό ρυθμό. Από τους ασθενείς ηλεκτρολύτες (μερικώς ιονισμένα οξέα και βάσεις) το μη ιονισμένο κλάσμα διέρχεται εύκολα τον πλακούντα και τείνει προς εξισορρόπηση ανάλογα με τον βαθμό λιποδιαλυτότητας.

**Το pH του αίματος της μητέρας** μπορεί να αλλάξει το βαθμό ιονισμού ενός φαρμάκου. Το μέγεθος αυτού του αποτελέσματος εξαρτάται από το pka του φαρμάκου. Εάν το pka είναι κοντά στην φυσιολογική τιμή του pH του αίματος της μητέρας τότε μικρές μεταβολές του pH προκαλούν μεγάλες μεταβολές στην ποσότητα του φαρμάκου που ιονίζεται (64, 65) και στο βαθμό διέλευσής του από τον πλακούντα.

**Ροή αίματος στο μεσολάχιο διάστημα.** Η ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει στον πλακούντα εξαρτάται και από το ποσόν του μητρικού αίματος που διαχέεται στον μεσολάχιο χώρο (Σχ. 7).

Πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με τις αλλαγές που προκαλεί η αιμοδυναμική κατάσταση της μητέρας στη διέλευση ενός φαρμάκου από τον πλακούντα. Η πολυπλοκότητα του φαινομένου γίνεται αντιληπτή με την εκτίμη-



Σχήμα 7  
Σχηματική απεικόνιση της διάχυσης των φαρμάκων δια μέσου του πλακούντα. Καθώς και των μητρικών, πλακουντιακών και εμβρυϊκών παραγόντων που συμβάλλουν στη μεταφορά, διέλευση και πρόσληψη των φαρμάκων από το έμβryo. (Τροποποίηση από Ralston H.C Βιβλιογραφική παραπομπή 66).

ση της μεταφορά των φαρμάκων που δίνονται ενδοφλέβια στην ενεργό βάση του τοκετού (50). Στη διάρκεια της μέγιστης έντασης των συσπάσεων της μήτρας η αρτηριακή ροή αίματος διακόπτεται, με αποτέλεσμα το φάρμακο θεωρητικά, να μην φθάσει στον πλακούντα τουλάχιστον στο χρόνο μιας πλήρους κυκλοφορίας (66). Αντίθετα αν το φάρμακο φθάσει στο μεσοάμνιο χώρο την στιγμή που αρχίζει η σύσπαση και διακόπτεται η φλεβική επιστροφή, παραμένει για περισσότερο χρόνο στο μεσοάμνιο διάστημα και αυξάνει η δυνατότητα διέλευσής του από τον πλακούντα προς το έμβryo. Η πίεση που ασκεί η μήτρα στην κάτω κοίλη φλέβα και την αορτή όταν η μητέρα βρίσκεται σε ύπτια θέση δεν φαίνεται να επηρεάζει τη μεταφορά του φαρμάκου προς τον πλακούντα (67). Επίσης η αύξηση ή η πτώση της αρτηριακής πίεσης μεταβάλλουν τη μεταφορά ενός φαρμάκου σε ποσοστό που δεν είναι γνωστό.

**Πλακούντιοι παράγοντες.**

Οι πιο πολλές μελέτες που έγιναν στον άνθρωπο σχετικά με την περιγεννητική φαρμακολογία, αναφέρονται στην ικανότητα διέλευσης ενός φαρμάκου από τον πλακούντα. Η μεταφορά μιας ουσίας μέσω μια βιολογικά δραστικής μεμβράνης όπως είναι ο πλακούς γίνεται με έναν από τους εξής μηχανισμούς: απλή διάχυση, διευκολυνόμενη διάχυση, ενεργητική μεταφορά, πινοκύτωση

(68). Η πινοκύτωση, η ενεργητική μεταφορά και η διευκολυνόμενη διάχυση δεν παίρνουν μέρος στη μεταφορά ξένων βιολογικά ουσιών, όπως είναι τα φάρμακα, που διέρχονται τον πλακούντα με απλή διάχυση. Το 1962 ο Moya και ο Thorndyke (69) υπέθεσαν ότι ο βαθμός μεταφοράς ενός φαρμάκου μπορεί να καθορισθεί με την εξίσωση του Fick:

$$V = Kp \frac{A (PM - PF)}{L}$$

όπου V= ποσότητα φαρμάκου που διέρχεται του πλακούντα  
 όπου Kp= συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου  
 όπου PM= συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου στο αίμα της μητέρας  
 όπου PF= συγκέντρωση ελεύθερου φαρμάκου στο αίμα του εμβρύου  
 όπου A= επιφάνεια του πλακούντα  
 όπου L= απόσταση διέλευσης του φαρμάκου

Από τον νόμο του Fick γίνεται φανερό ότι η διαφορά συγκέντρωσης του φαρμάκου (PM-PF) μεταξύ μητρικού και εμβρυϊκού αίματος καθώς και ο συντελεστής διάχυσης είναι καθοριστικής σημασίας για τη μεταφορά του φαρμάκου δια μέσου πλακούντα σταθερής έκτασης και πάχους. Η σταθερά διάχυση (Kp) καθορίζεται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες ενός φαρμάκου π.χ. μοριακό βάρος, δομή του μορίου, βαθμός ιονισμού, λιποδιαλυτότητα.

Η πιο σημαντική παράμετρος είναι η λιποδιαλυτότητα. Λιποδιαλυτά φάρμακα με μοριακό βάρος κάτω των 500 περνούν ελεύθερα τον πλακούντα (70), ενώ η διέλευση των φαρμάκων που έχουν M.B. μεταξύ 500-1000 είναι κάπως περιορισμένη. Τα περισσότερα λιποδιαλυτά φάρμακα που χρησιμοποιεί ο αναισθησιολόγος έχουν M.B. τέτοιο που η διέλευσή τους από τον πλακούντα γίνεται εύκολα. Τα πιο κοινά τοπικά αναισθητικά φάρμακα π.χ. αυτά που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πράξη έχουν M.B. που κυμαίνεται μεταξύ 220 και 235. Φάρμακα που η λιποδιαλυτότητά τους είναι αρκετή για να έχουν ένα γρήγορο αποτέλεσμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, διέρχονται και τον πλακούντα ταχύτατα στο χρόνο μιας πλήρους κυκλοφορίας. Ο ρυθμός μεταφοράς αυτών των ουσιών εξαρτάται κυρίως από την ροή αίματος στην κάθε πλευρά του πλακούντα γι' αυτό και ο τρόπος αυτός μεταφοράς καλείται μεταφορά εξαρτώμενη από τη ροή.

Υδατοδιαλυτά φάρμακα διαχέονται ελεύθερα δια μέσου μιας λιποειδούς μεμβράνης μόνο όταν το μοριακό τους βάρος είναι περίπου 100. Πάνω από το μέγεθος η διαβατότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη του μοριακού βάρους (71, 72). Αυτός ο τρόπος μεταφοράς χαρακτηρίζεται ως μεταφορά εξαρτώμενη από την διαπερατότητα.

Ασφαλώς υπάρχουν φάρμακα με μια μέση λιποδιαλυτότητα που κυμαίνονται μεταξύ των δύο ακραίων σημείων. Η μεταφορά αυτών των ουσιών δια μέσου του πλακούντα εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα, τη διαπερατότητα και τη ροή. Λιποδιαλυτά φάρμακα όπως η πεθιδίνη και η λιδοκαΐνη διέρχονται τον πλακούντα ταχύτατα και η εξισορρόπηση επιτυγχάνεται στο χρόνο μιας πλήρους κυκλοφορίας (73). Φάρμακα με μεγαλύτερο βαθμό λιποδιαλυτότητας όπως η φεντανύλη και βουπιβακαΐνη



δεν διαπιστώθηκε ότι διέρχονται γρηγορότερα. Υδατοδιαλυτές ουσίες όπως είναι η μαννιτόλη, πενικιλίνη και τα πλήρως ιονισμένα τεταρτοταγή αμμωνιακά συμπλέγματα όπως τα γαγγλιοπληγικά και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για νευρομυϊκό αποκλεισμό – μυοχαλαρωτικά διέρχονται τον πλακούντα πάρα πολύ αργά.

### Εμβρυικοί παράγοντες

Η πρόσληψη, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση είναι οι παράγοντες που καθορίζουν τη διάθεση και την φαρμακολογική δράση ενός φαρμάκου από την στιγμή που θα περάσει τον πλακούντα.

### Πρόσληψη φαρμάκου

Η πρόσληψη του φαρμάκου από το έμβryo εξαρτάται από τη διαλυτότητα του φαρμάκου στο αίμα του εμβρύου (συμπεριλαμβάνεται η διαλυτότητα στα υγρά του πλάσματος και η δέσμευση από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τις πρωτεΐνες, (Σχ. 6), από την ποσότητα του εμβρυικού αίματος που διέρχεται από τον πλακούντα στη μονάδα του χρόνου και από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα του εμβρύου που επιστρέφει στον πλακούντα (Σχ. 7).

Η ροή αίματος στην ομφαλική φλέβα αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα για την πρόσληψη ουσιών με «μεταφορά εξαρτώμενη από τη ροή» (58), επειδή η ροή αίματος στα ομφαλικά αγγεία είναι περίπου το ήμισυ της ροής αίματος στη μήτρα.

### Απόκλιση του εμβρυικού pH, παγίδευση ιόντων

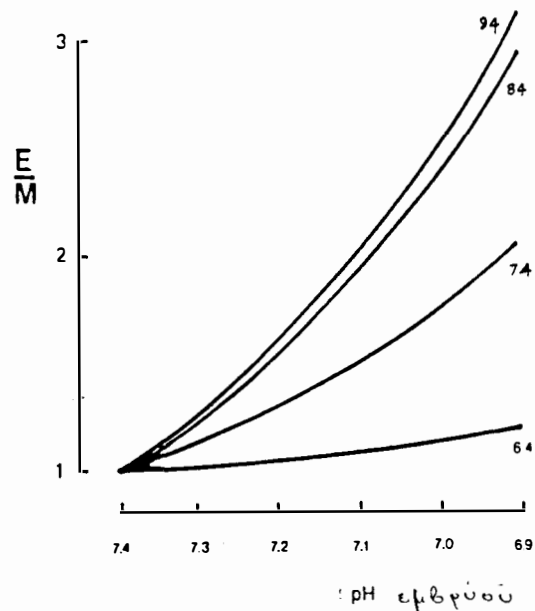
Τροποποίηση της διαφοράς του pH μεταξύ εμβρυικού και μητρικού αίματος επηρεάζει την πρόσληψη και εξισορρόπηση των φαρμάκων (56).

Φυσιολογικά υπάρχει μια διαφορά στην τιμή του pH εκατέρωθεν του πλακούντα περίπου 0.1. Με αποτέλεσμα η μη ιονισμένη μορφή ασθενών οξέων ή βάσεων τείνει να εξισορροπήσει δια μέσου του πλακούντα, σύμφωνα με την εξίσωση του Henderson-Hasselbalch ενώ οι ελεύθερες βάσεις τείνουν να συγκεντρωθούν προς την εμβρυική πλευρά του πλακούντα και τα οξέα στη μητρική πλευρά. Εάν η διαφορά της τιμής του pH εκατέρωθεν του πλακούντα αυξηθεί αυτό θα προάγει τη μεταφορά των ελεύθερα διαχεομένων βάσεων όπως του τοπικού αναισθητικού (74), των οποίων ο λόγος  $E/M^*$  θα αυξηθεί σημαντικά.

Όσο ισχυρότερη βάση είναι ένα φάρμακο τόσο μεγαλύτερη είναι η δυνατότητα του να διέλθει τον πλακούντα και να συγκεντρωθεί στο έμβryo. Το φαινόμενο αυτό της συγκέντρωσης μιας βάσης στο οξεωτικό έμβryo είναι γνωστό σαν φαινόμενο «παγίδευσης ιόντων» (75), (Σχ. 8).

### Κατανομή φαρμάκου

Η κυκλοφορία του εμβρύου έχει μοναδικά χαρακτηριστικά και τροποποιεί σε μεγάλο βαθμό την κατανομή των φαρμάκων.



Σχήμα 8

Στον πίνακα καταγράφεται το αποτέλεσμα των μεταβολών της τιμής του pH, του εμβρύου, στο βαθμό συγκέντρωσης ενός φαρμάκου (στο πλάσμα του εμβρύου). Αφορά ουσίες που είναι βάσεις. Στο άκρο δεξιά κάθε καμπύλης δίδεται το pKa της ουσίας. Οι αποκλίσεις έχουν υπολογισθεί με βάση την εξίσωση του Henderson-Hasselbalch και τιμή pH για τη μητέρα 7.4. Όσο ισχυρότερη βάση είναι ένα φάρμακο τόσο εντονότερο το φαινόμενο της «παγίδευσης των ιόντων» στην κυκλοφορία του εμβρύου.  $E/M$  ο λόγος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα του εμβρύου (E) προς την συγκέντρωση στο αίμα της μητέρας (M). (Τροποποίηση από Reynolds. Βιβλιογραφική παραπομπή 11).

Όταν το φάρμακο περάσει τον πλακούντα εισέρχεται με την ομφαλική φλέβα στην πυλαία κυκλοφορία του εμβρύου. Κατά την διόδό του από το ήπαρ δεσμεύεται σε ένα ποσοστό 50-70% (76, 77). Το υπόλοιπο ποσοστό θα φθάσει στην αριστερή κοιλία αφού αναμιχθεί με το αίμα από τα κάτω άκρα και τα σπλάχνα και θα υποστεί μια μεγαλύτερη αραιώση πριν φθάσει στον εγκέφαλο. Έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση της θειοπεντάλης στο ήπαρ του εμβρύου είναι 100 φορές μεγαλύτερη από ότι στον εγκέφαλο. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η ικανότητα του ήπατος του εμβρύου να δεσμεύει θειοπεντάλη εξαντλείται σε 2-3 λεπτά (78).

### Απομάκρυνση φαρμάκου

(μεταβολισμός και απέκκριση)

Μετά την εφάπαξ χορήγηση ενός λιποδιαλυτού φαρμάκου στην έγκυο γυναίκα, όταν η συγκέντρωσή του φαρμάκου στο πλάσμα της μητέρας μειωθεί, ποσότητα ελεύθερου φαρμάκου από το έμβryo διαχέεται δια μέσου του πλακούντα προς τη μητέρα σε μία τάση εξισορρόπησης (πίνακας 1). Όταν το φάρμακο δίδεται σε συνεχή έγχυση το αποτέλεσμα θα είναι η εξισορρόπηση θεωρητικά τουλάχιστον όταν υπάρχουν ίσες ποσότητες ελεύθερου φαρμάκου στη μητέρα και στο παιδί. Ο μεταβολισμός ό-

$E/M$  = συγκέντρωση φαρμάκου στο έμβryo (E)/ συγκέντρωση φαρμάκου στη μητέρα (M)

Πίνακας I  
Αντιπροσωπευτικές τιμές της μερικής πίεσης\*  
του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα  
στο μητρικό και εμβρυικό αίμα

Αίμα	PO <sub>2</sub>	PCO <sub>2</sub>
<b>Μητέρα</b>		
Αρτηριακό	100 (13.3)	30 (4.0)
Μεσολάχνιο διάστημα	50 ( 6.7)	37 (4.9)
<b>Έμβρυο</b>		
Ομφαλική φλέβα	30 ( 4.0)	40 (5.3)
Ομφαλική αρτηρία	20 ( 2.7)	50 (6.7)

\* Μετρήσεις σε mmHg και KPa μέσα στην παρένθεση.

πως και η απέκκριση του φαρμάκου από το έμβρυο δημιουργεί μια κλίση του φαρμάκου εκατέρωθεν του πλακούντα. Αυτή η διαφορά συγκέντρωσης μπορεί να είναι αμελητέα για λιποδιαλυτά φάρμακα των οποίων το ποσοστό διέλευσης δια μέσου του πλακούντα είναι υψηλό και η απέκκρισή τους από το έμβρυο βραδεία. Αντίθετα όταν πρόκειται για φάρμακα με υψηλού βαθμού ιονισμό που διέρχονται με πολύ βραδύ ρυθμό τον πλακούντα αλλά έχουν ταχεία απέκκριση από τους νεφρούς του εμβρύου τότε δημιουργείται μια αξιόλογη κλίση φαρμάκου μεταξύ μητέρας-εμβρύου (79). Ενώ ταυτόχρονα αυξάνει η συγκέντρωση του ιονισμένου φαρμάκου και των μεταβολιτών τους στο αμνιακό υγρό από όπου επαναπροσλαμβάνονται από το έμβρυο με τις καταποτικές κινήσεις που εκτελεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι λιποδιαλυτά φάρμακα αποβάλλονται στο ενάμνιο υγρό από τους πνεύμονες του εμβρύου και είναι δυνατόν να επαναπροσληφθούν με την κατάποση (80). Σε πειραματικές εργασίες σε πρόβατα έχουν βρεθεί ότι λιποδιαλυτά φάρμακα μπορεί να περάσουν άμεσα από το πλάσμα της μητέρας στο ενάμνιο υγρό (81).

**Δραστηκότητα ηπατικών ενζύμων.** Η δραστηκότητα των ηπατικών ενζύμων είναι γενικά μειωμένη σε σχέση με τον ενήλικα. Ιδιαίτερα της οξειδάσης και της γλυκουρονυλικής μεταφοράσης ενώ άλλες παρατηρήσεις έμμεσες σε έμβρυα ανθρώπων έδειξαν ικανότητα μεταβολισμού των τοπικών αναισθητικών που ανήκουν στα αμίδια. Η ικανότητα αυτή αποδόθηκε στην ύπαρξη σημαντικής ποσότητας κυτοχρώματος p-450 και NADPH κυτοχρώματος C στα μικροσώματα του ήπατος εμβρύου ανθρώπου από την 14η εβδομάδα κύησης (81, 82, 83).

### Ερμηνεία του λόγου Ε/Μ

Στην κλινική πράξη ο βαθμός διέλευσης ενός φαρμάκου από τον πλακούντα εκφράζεται με τον λόγο Ε/Μ δηλ. συγκέντρωση του φαρμάκου στο έμβρυο/συγκέντρωση του φαρμάκου στη μητέρα. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο έμβρυο προσδιορίζεται με δείγμα από την ομφαλική φλέβα (ΟΦ). Ο λόγος ΟΦ/Μ είναι ένας καλός δείκτης διέλευσης του φαρμάκου από τον πλακούντα στην πρώτη χορήγηση του φαρμάκου. Ενώ μια σύγκριση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στην ομφαλική αρτη-

ρία (ΟΑ) και στην ομφαλική φλέβα ΟΑ/ΟΦ απεικονίζει τον βαθμό εξισορρόπησης του φαρμάκου στους εμβρυικούς ιστούς και τη διάρκεια μιας αποκλειστικά πλακουντιακής μεταφοράς (58).

Ο λόγος Ε/Μ πολλών φαρμάκων αυξάνει προοδευτικά, με την πάροδο της ώρας καθώς επέρχεται εμπλουτισμός των ιστών του εμβρύου με το φάρμακο και εξισορρόπηση μεταξύ μητέρας-εμβρύου. Αν και η εξισορρόπηση εκατέρωθεν του πλακούντα μπορεί να συμβεί στο χρόνο μιας και μόνο κυκλοφορίας, η κατανομή στους ιστούς του εμβρύου απαιτεί περισσότερο χρόνο. Πειραματικές μελέτες σε πρόβατα έδειξαν ότι μία ελεύθερα διαχεόμενη ουσία όπως η αντιπυρίνη η οποία κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλα τα υγρά του σώματος χρειάζεται περίπου 30-40 λεπτά για να εξισορροπηθεί. Αν η μητρική συγκέντρωση μεταβάλλεται γρήγορα, όπως συμβαίνει κατά την εφ' άπαξ ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου τότε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο έμβρυο, ιδιαίτερα η συγκέντρωση στην ομφαλική αρτηρία αναμένεται να υπολείπεται. Επί πλέον η μητρική συγκέντρωση πέφτει επειδή η κατανομή και απέκκριση στη μητέρα μπορεί να είναι ταχύτερη από την κατανομή στο έμβρυο οπότε η εμβρυική συγκέντρωση θα υπολείπεται. Έτσι ο λόγος Ε/Μ θα φθάσει και θα ξεπεράσει τη μονάδα αλλά αυτές οι μεταβολές δεν σημαίνουν εξισορρόπηση. Αν ο λόγος Ε/Μ είναι μικρότερος της μονάδας, ενώ η συγκέντρωση στη μητέρα συνεχώς αυξάνει, αυτό δηλώνει την παρουσία «πλακουντείου φραγμού» (58).

## ΔΙΕΛΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ ΤΩΝ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### Φάρμακα αυτόνομου νευρικού συστήματος

**Ατροπίνη.** Είναι βάση λιποδιαλυτή, συγκεντρώνεται σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα στον εγκέφαλο και διέρχεται ταχύτατα από τον πλακούντα. Έχει διαπιστωθεί ότι 10 λεπτά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, κατά την καισαρική τομή, βρίσκεται σε ίσες ποσότητες στην ομφαλική αρτηρία, ομφαλική φλέβα και μητριαία φλέβα (84).

Συγκριτικές μελέτες πάνω στο βαθμό διέλευσης της ατροπίνης και του γλυκοπυρολικού οξέως από τον πλακούντα συνηγορούν στη βραδύτερη διέλευση του πυρολικού σε σχέση με την ατροπίνη.

**Νεοστιγμίνη.** Περιέχει στο μόριό της τετατροταγές άτομο αζώτου γι' αυτό και η διέλευση από τον πλακούντα αναμένεται αργή (85). Έχει μικρό ενδιαφέρον στη μαιευτική αναισθησία διότι χορηγείται συνήθως μετά την έξοδο του παιδιού κατά την καισαρική τομή.

**Εφεδρίνη.** Χορηγείται πριν από την καισαρική τομή σε επίτοκες με επισκληρίδιο αναισθησία για την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης. Αν και διέρχεται εύκολα τον πλακούντα, όπως όλα τα συμπαθομιμητικά φάρμακα με κεντρική δράση, δεν φαίνεται να επηρεάζει το έμβρυο (86).

### Η<sub>2</sub> αναστολείς, Σιμετιδίνη, ραντιδίνη

Η Η<sub>2</sub> αναστολείς αν και έχουν σχετικά πρόσφατα

χρησιμοποιηθεί στη μαιευτική, έχουν μελετηθεί πολύ καλά.

**Η σιμετιδίνη** είναι ουσία με υψηλού βαθμού ιονισμό, ανήκει στις βάσεις και απεκρύνεται ταχύτατα από τους νεφρούς. Ο λόγος E/M είναι 0,84 μέγιστη μέση τιμή ύστερα από 1,5-2 ώρες (87) μετά ενδοφλέβια χορήγηση. Αυτή η τιμή ανιχνεύεται τη στιγμή που έχει αρχίσει να πέφτει η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα της μητέρας. Μια διαφορά συγκέντρωσης διατηρείται μεταξύ μητέρας-εμβρύου για 6 ώρες ενώ η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αμνιακό υγρό αυξάνει πράγμα που σημαίνει αυξημένη απέκριση από τους νεφρούς του εμβρύου.

**Ρανιτιδίνη.** Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παρατηρείται αύξηση του λόγου F/M σε διάστημα από 1-3 ώρες. Κατά την από του στόματος λήψη η διαφορά συγκέντρωσης παραμένει για 8-9 ώρες και η μέση τιμή του λόγου E/M είναι 0,38 (88).

### Αντιεμετικά

Αν και χρησιμοποιούνται πολύ στη μαιευτική η επίδρασή τους στο νεογνό έμβρυο δεν είναι αμελητέα. Προκαλούν παρατεταμένη καταστολή στο νεογνό, που οφείλεται στη δράση των φαρμάκων αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (89).

**Μετοκλοπραμίδη.** Διέρχεται πολύ γρήγορα στον πλακούντα ύστερα από ενδομυϊκή χορήγηση αλλά δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο νεογνό (90). Πειραματικές εργασίες έδειξαν την παρουσία του φαρμάκου στα υγρά της τραχείας. Πιστεύεται ότι η μετοκλοπραμίδη ανακυκλώνεται καθώς απεκκρίνεται στο αμνιακό υγρό από τους πνεύμονες και επαναπροσλαμβάνεται με τις καταποτικές κινήσεις του εμβρύου. Γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για την μακρά ημιπερίοδο ζωής του φαρμάκου στο έμβρυο.

### Φάρμακα εισαγωγής στη γενική αναισθησία

**Θειοπεντάλη.** Είναι ασθενές οξύ με υψηλού βαθμού λιποδιαλυτότητα. Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες σε ποσοστό 75%. Διέρχεται τον πλακούντα πολύ γρήγορα, ανιχνεύεται στο αίμα του εμβρύου 45sec μετά την ενδοφλέβια έγχυση στη μητέρα και παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στο έμβρυο σε 2-3min. Διαφορές απόψεων σχετικά με την συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα του εμβρύου μπορεί να συσχετισθούν με παράγοντες όπως η συμπίεση της κάτω κοίλης φλέβας-αορτής ή με μεταβολές της ροής αίματος στον πλακούντα κατά τις συσπάσεις της μήτρας. Οι πιο πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι η εξισορρόπηση του φαρμάκου στο αίμα μητέρας-εμβρύου επιτυγχάνεται σε 17 min (91). Η έλλειψη καταστολής του εμβρύου κατά τη γέννηση με καισαρική τομή σε σχέση με τη μητέρα που κοιμάται, αποδίδεται στην πρόσληψη του φαρμάκου από το ήπαρ του εμβρύου και στην αιμοαραίωση που υφίσταται στην κυκλοφορία πριν φθάσει στον εγκέφαλο του εμβρύου. Ενώ ένα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η φαρμακοκινητική στη μητέρα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν καινούργιες μελέτες που αφορούν το χρόνο ημίσειας ζωής της θειοπεντάλης στην έγκυο. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές είναι περίπου διπλάσιος σε σχέση με τη μη έγκυο, 22 (92) και 26 ώρες (93). Ενώ άλλες μελέτες τοποθετούν το χρόνο

ημίσειας ζωής του φαρμάκου σε 10 ώρες (94, 95). Φαίνεται ότι το θέμα αυτό θα εξακολουθήσει να αποτελεί αντικείμενο έρευνας και συζητήσεων.

**Κεταμίνη.** Είναι ασθενής βάση. Δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό λιγότερο από 50%. Αν και λιγότερο λιποδιαλυτή σε σχέση με τη θειοπεντάλη διέρχεται και αυτή γρήγορα του πλακούντα.

Σε μια συγκριτική μελέτη του Hodgkinson και συν, (96) όπου χορηγήθηκε κεταμίνη σε φυσιολογικό τοκετό βρέθηκε ότι η κεταμίνη πλεονεκτεί της θειοπεντάλης ως προς την νευρολογική συμπεριφορά των νεογνών, υπολείπεται όμως της επισκληριδίου αναισθησίας. Η κεταμίνη αυξάνει τη συσταλτικότητα της μήτρας (97) και μπορεί να επηρεάσει την ανταλλαγή στον πλακούντα (98). Μικρές δόσεις κεταμίνης δεν συνοδεύονται από τις δυσμενείς αυτές επιπτώσεις.

**Προποφόλη.** Η προποφόλη είναι ένα ουδέτερο λιπόφιλο φάρμακο. Δεσμεύεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Διέρχεται του πλακούντα και η μέση τιμή του λόγου ΟΦ/Μ είναι 0,7, ενώ ο λόγος ΟΑ/ΟΦ είναι 1,09 (99).

### Αέρια και πτητικά αναισθητικά

Τα αέρια και πτητικά αναισθητικά διέρχονται τον πλακούντα με ευκολία. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες ανιχνεύονται στην ομφαλική φλέβα σε 2-3 λεπτά από την έναρξη της εισπνοής, ενώ το ποσοστό διέλευσης από τον πλακούντα εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο συντελεστής διαλυτότητας των αναισθητικών στο αίμα της μητέρας είναι διαφορετικός από το συντελεστή διαλυτότητας στο αίμα του εμβρύου. Το αλοθάνιο, το ενφλουράνιο και το υποξειδίο του αζώτου είναι λιγότερο διαλυτά στο πλάσμα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου με αποτέλεσμα μικρότερο ποσοστό των φαρμάκων αυτών να συγκεντρώνεται στο αίμα του εμβρύου από ότι στο πλάσμα της μητέρας (100).

**Υποξειδίο του αζώτου.** Ο βαθμός μεταφοράς του υποξειδίου του αζώτου προς το έμβρυο αυξάνει με την αύξηση ροής αίματος στον πλακούντα, ενώ ο υψηλός συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου συμβάλλει στην αυξημένη συγκέντρωσή του στο αίμα και στους ιστούς του εμβρύου σε ποσοστό που εξαρτάται από τη διάρκεια χορήγησής του. Η συγκέντρωση στην ομφαλική αρτηρία φθάνει το 90% της ομφαλικής φλέβας σε 19 λεπτά (64). Θεωρητικά λοιπόν υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης υποξίας εκ διαχύσεως στο νεογνό μετά την έξοδό του όταν στη μητέρα έχει χορηγηθεί υποξειδίο του αζώτου. Στην πράξη η πιθανότητα αυτή είναι ελάχιστη και ο Mankowitz (101) απέδειξε ότι μόνο 1-4% υποξειδίου του αζώτου περιέχεται στον εκπνεόμενο αέρα νεογνών που στις μητέρες χορηγήθηκε 50% του παράγοντα αυτού κατά την καισαρική τομή ή τη μαιευτική αναισθησία.

**Αλοθάνιο.** Το έμβρυο είναι περισσότερο ευαίσθητο στα πτητικά αναισθητικά από τη μητέρα. Η MAC του αλοθανίου έχει βρεθεί σημαντικά μειωμένη στο έμβρυο προβάτου και επανέρχεται στην φυσιολογική τιμή 12 ώρες μετά τον τοκετό (102). Το έμβρυο δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την χορήγηση αναισθησία με αλοθάνιο στη μητέρα. Η καρδιακή παροχή και η ροή αίματος στα διάφορα όργανα διατηρείται καλή (103).

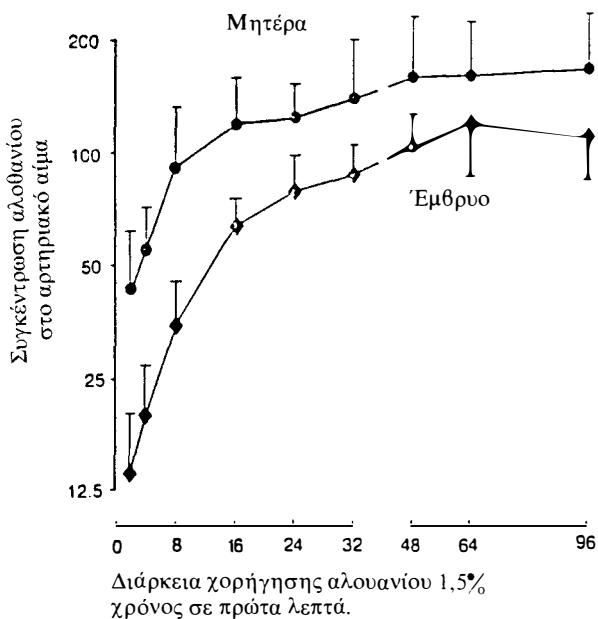
Δεν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι το αλοθάνιο ή άλλα πτητικά αναισθητικά έχουν τετατογόνο δράση όταν χορηγούνται σε υποαναισθητικές δόσεις. Η τοξικότητα στο έμβρυο εξαρτάται από τη συγκέντρωση του αναισθητικού (104).

**Ισοφλουράνιο.** Αν και θεωρητικά το ισοφλουράνιο εξισορροπείται ταχύτερα από το αλοθάνιο (105), ο λόγος E/M του ισοφλουρανίου είναι υψηλότερος του αλοθανίου (Σχ. 10), η πρόσληψη από τους ιστούς της μητέρας και του εμβρύου είναι όμοια (Σχ. 9, 11) και οι λόγοι E/M των δύο παραγόντων αυξάνουν με αξιοσημείωτα όμοιους ρυθμούς όταν δίδονται σε σταθερή εισπνεόμενη συγκέντρωση (Σχ. 9) καλή ύπωση με σχετική αναλγησία στη μητέρα και βελτιώνει τις συνθήκες για το νεογνό. Ενώ η χορήγηση υψηλών δόσεων πτητικών αναισθητικών χωρίς προσθήκη υποξειδίου του αζώτου μειώνει τη ροή αίματος στη μήτρα πιθανόν λόγω αύξησης των επιπέδων των κατεχολαμινών (64).

### Μυχαλαρωτικά

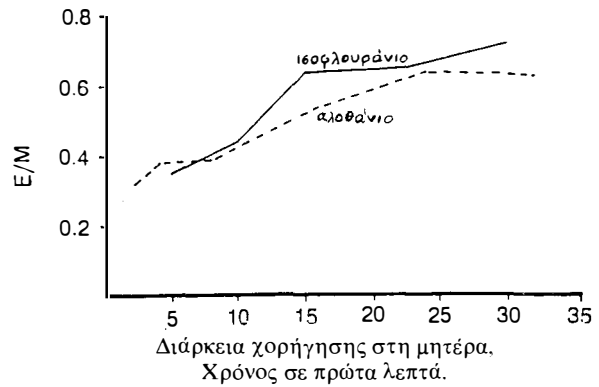
Τα μυχαλαρωτικά που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, διέρχονται τον πλακούντα σε πολύ μικρό ποσοστό, κλινικά ασήμαντο, όταν χορηγούνται στις συνήθεις δόσεις, γεγονός που αποδίδεται στον πλήρη ιονισμό και στην ιδιότητά τους ότι είναι καθαρά υδατοδιαλυτές ουσίες.

Το μικρό ποσοστό μυχαλαρωτικού που διέρχεται τον πλακούντα τείνει να αυξηθεί με την πάροδο της ώρας όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε επανειλημμένες δόσεις. Γι' αυτό και συνιστάται η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση στις περιπτώσεις όπου απαιτούνται επαναληπτικές δόσεις. Ο μέσος λόγος E/M μυχαλαρωτικών που ανι-



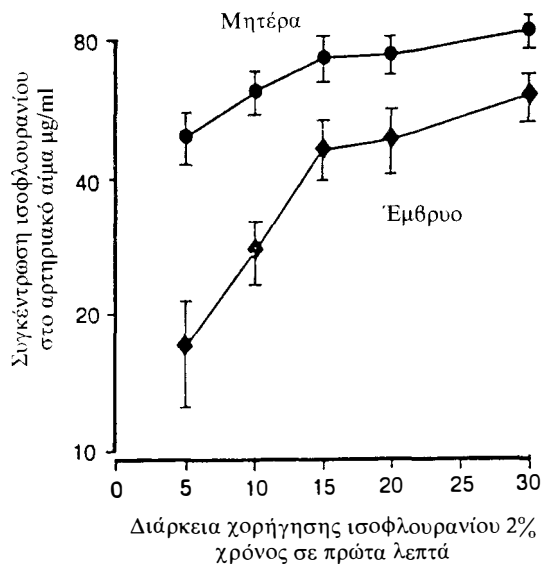
Σχήμα 9

Μέση συγκέντρωση ( $\pm$  SEM) αλοθανίου στο αρτηριακό αίμα της μητέρας και του εμβρύου κατά τη διάρκεια συνεχούς χορήγησης 1,5% αλοθανίου σε 6 προβατίνες. (Τροποποίηση από Reynolds F. Βιβλιογραφική παραπομπή 11).



Σχήμα 10

Ο λόγος E/M για το ισοφλουράνιο και το αλοθάνιο με συνθήκες σταθερής χορήγησης. (Τροποποίηση από Reynolds F. Βιβλιογραφική παραπομπή 11).



Σχήμα 11

Μέση συγκέντρωση ( $\pm$  SEM) ισοφλουρανίου στο αρτηριακό αίμα της μητέρας και του εμβρύου στη διάρκεια συνεχούς χορήγησης 2% ισοφλουρανίου σε 6 προβατίνες. (Τροποποίηση από Reynolds F. Βιβλιογραφική παραπομπή 11).

χνεύεται στο αίμα του εμβρύου κατά τη γέννηση είναι περίπου 0.1. ίδιος για το βεκουρόνιο, ατρακούριο, αλκουρόνιο, φαζαδίνιο και d/τουμποκουραρίνη (60). Υψηλά ποσοστά πανκουρονίου στο αίμα του εμβρύου, ο λόγος E/M είναι ο υψηλότερος (0.2.-0.4.) σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, δημιούργησε ερωτηματικά για την ασφαλή χρήση του φαρμάκου αυτού στη μαιευτική αναισθησία. Αλλά η κλινική εμπειρία και άλλες πρόσφατες μελέτες εξασφαλίζουν την καταλληλότητα του πανκουρονίου στη μαιευτική αναισθησία (60).

Το ποσοστό του βεκουρονίου που διέρχεται τον πλακούντα είναι χαμηλό, όπως έχει ήδη αναφερθεί αλλά και η διάρκεια δράσης του στην έγκυο είναι μικρή και δεν φαίνεται να επηρεάζει κλινικά το νεογνό, ιδιότητες που

το καθιστούν ιδανικό, σύμφωνα με τον Dailey (106), για την καισαρική τομή. Εντούτοις σε συνθήκες επείγουσας διασωλήνωσης δεν είναι φάρμακο επιλογής. Το *ατρακούριο* επίσης έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη μαιευτική αναισθησία και η διέλευση του φαρμάκου από τον πλακούντα θεωρείται κλινικά ασήμαντη (107).

Η *σουκκινυλοχολίνη* παραμένει το φάρμακο επιλογής για ταχεία διασωλήνωση. Η άποψη ότι τα χαμηλά επίπεδα ψευδοχοληνεστεράσης στην έγκυο γυναίκα αυξάνουν την ευαισθησία στο φάρμακο, στην πράξη αυτό αποτελεί σπάνια περίπτωση (108). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μείωση των επιπέδων της ψευδοχοληνεστεράσης κατά την πλασμαφαίρεση, μέθοδος που σήμερα χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μητέρων rhesus αρνητικών που έχουν αναπτύξει αντισώματα. Στις περιπτώσεις αυτές το επίπεδο της ψευδοχοληνεστεράσης παραμένει χαμηλό για αρκετές εβδομάδες (109) και η χορήγηση σουκκινυλοχολίνης στο διάστημα των δύο πρώτων εβδομάδων συνοδεύεται από άπνοια. Επίσης τα επίπεδα της ψευδοχοληνεστεράσης είναι μειωμένα στις περιπτώσεις τροφολαστικής νόσου και έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις άπνοιας (110).

### Ναρκωτικά αναλγητικά

Η *πεθιδίνη* διέρχεται τον πλακούντα σχεδόν απρόσκοπτα. Δύο λεπτά από την ενδοφλέβια έγχυση του φαρμάκου η συγκέντρωση στην ομφαλική φλέβα είναι σχεδόν ίση με τη συγκέντρωση στη μητέρα. Η διέλευση από τον πλακούντα είναι βραδύτερη μετά από ενδομυϊκή χορήγηση. Η λιποδιαλυτότητα των ναρκωτικών αναλγητικών ποικίλλει ανάλογα με το pH σ' αυτό. Υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο έμβρυο μπορεί να οφείλονται στο φαινόμενο της παγίδευσης των ιόντων. Επίσης η πεθιδίνη συνδέεται σε μεγαλύτερο ποσοστό με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα του εμβρύου. Αναπνευστική καταστολή του νεογνού έχει περισσότερες πιθανότητες να συμβεί όταν ο τοκετός γίνει μεταξύ 2.5 και 3.5 ωρών από την ενδομυϊκή χορήγηση πεθιδίνης. Αντίθετα το νεογνό είναι ασφαλές ως προς τον κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής όταν ο τοκετός γίνει πριν από την 1η ή μετά την 6η ώρα από την ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμάκου. Οι έρευνες του Belfrage (111) απόδειξαν ότι η συγκέντρωση της πεθιδίνης στα ομφαλικά αγγεία αυξάνει σε διάστημα 2 ή 3 ωρών από την ενδομυϊκή χορήγηση και ύστερα αρχίζει να μειώνεται.

Η *μορφίνη* έχει ανάλογη συμπεριφορά με την πεθιδίνη. Η καταστολή όμως που προκαλεί στο έμβρυο είναι σημαντικά μεγαλύτερη και αποδίδεται στην ιδιότητα αυτού του φαρμάκου να εισέρχεται στον εγκέφαλο του εμβρύου (64).

Η *πενταζοκίνη* διέρχεται τον πλακούντα κατά τι λιγότερο από το πεθιδίνη, αλλά δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς το Apgar Score του νεογνού μεταξύ των δύο φαρμάκων. Πολύ πρόσφατα έχει βρεθεί ότι η καταστολή του νεογνού που οφείλεται στην πενταζοκίνη είναι λιγότερο έντονη σε σχέση με την πεθιδίνη (112).

Η *φεντανύλη* χορηγείται στον τοκετό κυρίως για επισκληρίδιο αναλγησία. Είναι έντονα λιποδιαλυτό (113) φάρμακο και συνδέεται κυρίως με τις λευκοματίνες (114) του ορού. Στον άνθρωπο ο λόγος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο έμβρυο και στη μητέρα θεωρητικά αναμέ-

νεται υψηλός. Αλλά όταν χορηγείται στον επισκληρίδιο χώρο η επίδραση στο έμβρυο είναι μικρή (60).

Η *αλφεντανύλη* και *σουφεντανύλη* συνδέονται κυρίως με την AAG γι' αυτό είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό συνδεδεμένο στο πλάσμα στη μητέρα παρά στο έμβρυο. (115). Ο λόγος της συγκέντρωσης της αλφεντανύλης στο έμβρυο και στη μητέρα είναι μικρός τόσο κατά την επισκληρίδιο όσο και κατά την ενδοφλέβια χορήγηση με όχι σημαντική αύξηση με την πάροδο της ώρας (115).

### Βενζοδιαζεπίνες

Το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται ευρύτατα, ιδίως η διαζεπάμη, επικεντρώνουν το ενδιαφέρον.

Η *διαζεπάμη* δεν υφίσταται υψηλού βαθμού ιονισμό είναι λιποδιαλυτή και συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος του εμβρύου ισχυρότερα παρά με της μητέρας (116). Βρίσκεται σε πολύ υψηλό ποσοστό στα ομφαλικά αγγεία λίγα λεπτά μετά από τη χορήγηση στη μητέρα και συνεχίζει να αυξάνει. Σε μια ώρα ο λόγος συγκέντρωσης του φαρμάκου στο έμβρυο/ και τη μητέρα είναι 2.

Η *μιδαζόλαμη*. Η φαρμακοκινητική της έχει μελετηθεί τόσο κατά τον τοκετό όσο και κατά την καισαρική τομή. Ανεξήγητη είναι η μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο έμβρυο από τη στιγμή της χορήγησης και κατά την πρόοδο του τοκετού (117).

### Τοπικά αναισθητικά

Τα τοπικά αναισθητικά είναι ασθενείς βάσεις, με μέσου ή υψηλού βαθμού λιποδιαλυτότητα και ποικίλου βαθμού σύνδεσης με τις AAG πρωτεΐνες (Πίνακας II).

Τα στοιχεία που δίδονται στη συνέχεια, για τα επί μέρους τοπικά αναισθητικά, προκύπτουν από την εφαρμογή τους στην οσφυϊκή επισκληρίδιο αναλγησία. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κατά τη ραχιαία αναισθησία είναι πολύ μικρές και η διέλευσή τους από τον πλακούντα μπορεί να αγνοηθεί.

Η *λιδοκαΐνη*. Μετά από έγχυση στον επισκληρίδιο χώρο, η λιδοκαΐνη ανιχνεύεται στο αίμα της μητέρας σε 3 λεπτά και στην ομφαλική φλέβα σε 12-15 λεπτά. Τα υψηλότερα επίπεδα επιτυγχάνονται ύστερα από 15-30 λεπτά. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην ομφαλική φλέβα ποικίλει από 60-70% του ποσού συγκέντρωσης στο αίμα της μητέρας, την ώρα του τοκετού. Συνήθης συγκέντρωση στην ομφαλική φλέβα είναι 1-2μg/kg (64). Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η λιδοκαΐνη είναι ένα κατάλληλο φάρμακο για επισκληρίδια αναλγησία στον τοκετό και δεν επηρεάζει αρνητικά το Apgar-score, τις εκτιμήσεις της νευρολογικής συμπεριφοράς του νεογνού, τον καρδιακό ρυθμό και τη συσταλτικότητα της μήτρας (118). Η εμβρυϊκή οξέωση προάγει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο έμβρυο «παγίδευση ιόντων» (119). Η χορήγηση λιδοκαΐνης κατά την καισαρική τομή δεν φαίνεται να έχει διαφορετικά αποτελέσματα στο νεογνό σε σύγκριση με τη βουπιβακαΐνη (120).

Η *βουπιβακαΐνη*. Η βουπιβακαΐνη είναι ένα μακράς διάρκειας δράσης τοπικό αναισθητικό και οι απαιτούμενες δόσεις μικρές. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στη μητέρα και στο έμβρυο είναι πολύ χαμηλότερη από εκείνη των βραχείας δράσης τοπικών αναισθητικών της μεπιβα-

Πίνακας II

	Ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες	λόγος ΟΦ/ΟΑ
Πριλοκαΐνη	55	1.0 ή λιγότερο
Λιδοκαΐνη	64	0.5-0.7
Μεπιθακαΐνη	77	0.5-0.75
Βουπιθακαΐνη	95	0.25-0.45
Ετιδοκαΐνη	94	0.15-0.35

**Βαθμός σύνδεσης με τις πρωτεΐνες και εκτίμηση της συγκέντρωσης ΟΦ/ΟΑ των συνηθέστερων τοπικών αναισθητικών της ομάδας των αμιδίων**

καΐνης και της λιδοκαΐνης. Μετά από μία επισκληρίδια χορήγηση το μέγιστο της συγκέντρωσης της βουπιθακαΐνης φθάνει στο αίμα της μητέρας σε 15-30 λεπτά και ακολουθεί σταδιακή μείωση στις επόμενες 3 ώρες. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην ομφαλική φλέβα είναι λιγότερο από 30% της συγκέντρωσης στο φλεβικό αίμα της μητέρας ακόμη και ύστερα από επανελιμμένες δόσεις. Μια μεταβολή του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου συχνά παρατηρείται ύστερα από λίγα λεπτά από την επισκληρίδια έγχυση βουπιθακαΐνης. Η μεταβολή είναι παροδική και δεν αποδίδεται σε ασφυξία του εμβρύου (118).

Ο βαθμός σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες είναι μικρότερος στο έμβryo από ότι στη μητέρα, έτσι ένα ποσοστό ελεύθερου φαρμάκου κατανέμεται στους ιστούς του εμβρύου και κυρίως στον εγκέφαλο (121). Σε καταστάσεις ασφυξίας του εμβρύου παρατηρείται το φαινόμενο της παγίδευσης ιόντων. Η επίδραση στη νευρολογική συμπεριφορά του εμβρύου είναι ελάχιστη. Ορισμένα φάρμακα μεταξύ των οποίων και η πεθιδίνη, εκδιώκουν τη βουπιθακαΐνη από τα λευκώματα, που είναι συνδεμένη, με αποτέλεσμα αύξηση της τοξικότητας της βουπιθακαΐνης (122).

*Προκαΐνη και 2-χλωροπροκαΐνη.* Είναι δύο φάρμακα που έχουν μια ιδιαίτερη συμπεριφορά σχετικά με τη διέλευσή τους από τον πλακούντα.

Οι εστεράσες στο αίμα της μητέρας και του εμβρύου διασπών ταχύτατα αυτά τα δύο φάρμακα. Η συγκέντρωση στο έμβryo είναι πολύ μικρή ή και απύσχα. Η πολύ γρήγορη διάσπαση της χλωροπροκαΐνης την κάνει ασφαλής αλλά μικρής διάρκειας. Λόγοι που την έκαναν δημοφιλή στις Η.Π.Α. Παρατηρήσεις που αφορούν παρατεταμένη βλάβη των νεύρων (123) δίχασαν τις γνώμες στη Μεγάλη Βρετανία όπου άλλωστε δεν χρησιμοποιείται.

*Αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη.* Οι κατεχολαμίνες αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη μεταβολίζονται στον πλακούντα και μόνο μικρή ποσότητα περνάει προς το έμβryo. Μεταβολή του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου αποδίδεται στην επίδραση της αδρεναλίνης στον τόπο των αγγείων και γενικά στο κυκλοφοριακό σύστημα της μητέρας (124).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fuchs F. Klopper A: Endocrinology of Pregnancy. 2nd edn, New York Harper & Row, 1977.
- Cosmi V.E., Caldeyro-Barcia E.: Obstetric anaesthesia and perinatology, New York ed by Appleton-Century-Crofts 1981, 117.
- Pritchard J.A. Mac Donald P.C.: Williams Obstetrics (ed 16) New York. Appleton-Century-Crofts. 1980: 221-222.
- Wheeler S.A., Harris A.B.: The Uterus, Placenta and Fetus, In: Katz L.R.: Seminars in Anaesthesia, 1982. Vol. I. No 2 (June) 101-111.
- Ramsey E.M., Donner M.W.: Placental Vasculature and Circulation Philadelphia. W.B. Saunders. 1980.
- Sheppard B.L., Bonnar J.: Ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. Obstet Gynecol of the British Commonwealth 1974, 81: 487.
- Greiss F.C., Anderson S.G., Still J.G.: Uterine pressure-flow relationships during early gestation. Am J Obstet Gynecol. 1976, 126: 799.
- Wynn R.M.: Principles of placentations and early human placental development. In Gruemwald P. Eds. The Placenta and its Maternal Supply Line. Lancaster: Medical and Technical Publishing Co Ltd. 1975a, 18.
- Reynolds F.: The placenta: Structure. Physiology and Pharmacokinetics. In: C. Scurr, S. Febdman, eds. Scientific Foundations of Anaesthesia, 3ed Edition. London Heinemann, 1982: 475-487.
- Wynn R.M.: Fine structure of the placenta. In Gruemwald P. Eds The Placenta and its Maternal Supply Line. Lancaster: Medical and Technical Publishing Co Ltd 1975 b. 56.
- Reynolds F.: Placental transfer of drugs used by anaesthetists. In: Kaufman L. Ed. Anaesthesia: Review 6 Edinburgh. Churchill Livingstone 1989. 151-183.
- Power G.G., Longo L.D., Warner H.N., Kuhle D.E., Forster R.E. Uneven distribution of maternal and fetal placental blood flow, as demonstrated using macroaggregates, and its response to hypoxia. Clin. Invest. 1967, 46, 2053.
- Ebner H., Barcohana J., Bartoshuk A.K. Influence of postspinal hypotension on the fetal electrocardiogram. Obstet. Gynecol. 1960, 80, 569.
- Weaver J. B., Pearson J. F. and Rosen M.: Posture and epidural block in pregnant women at term. Effects on arterial blood pressure and limb blood flow. Anaesthesia. 1975, 30, 752.
- Poseiro J. J.: Causes of fetal distress in labor. Int. Gynaecol. Obstet. 1970, 8: 913.
- Bleker O.P., Kloosterman G. J., Mierej D. J., Oosting J., Salle H.J.A. Intervillous space during uterine contractions in human subjects: an ultrasonic study. Obstet Gynecol. 1975, 132: 697.
- Brar S.H., Platt D.L., DeVero R.G., Horenstein J.,

- Medearis L.A.: Qualitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical artery blood flow and resistance in laboring patients by Doppler velocimetry. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 158 952-6.
18. Shnider S.M., Wright G.R., Levinson G. et al: Uterine blood flow and plasma norepinephrine changes during maternal stress in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1979, 50, 524-527.
  19. Palannink R.J., Shnider S.M.: Maternal and fetal cardiovascular and acid-base changes during halothane and isoflurane anaesthesia in the pregnant ewe. *Anaesthesiology* 1974, 41: 462-472.
  20. Greiss FC Jr., Grandell D.L.: Therapy for hypotension induced by spinal anaesthesia during pregnancy. *JAMA* 1965, 191: 793-796.
  21. Hollmen A., Juppila R., Juppila P., Koinula A., Vierola H.: Effect of extradural analgesia using bupivacaine and 2-chloroprocaine on intervillous blood flow during normal labour. *Br. J. Anaesth.* 1982, 54: 837-842.
  22. Juppila P., Juppila R., Hollmen A., Koivula A.: Lumbar epidural anaesthesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. *Obst. Gynecol.* 1982, 59: 158-161.
  23. Gibbs C.P., Noal S.C.: Human uterine artery responses to lidocaine. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1976, 126: 313-315.
  24. Cibils L.A.: Response of human uterine arteries to local anesthetics. *AM. J. Obst. Gynecol.* 1976, 126: 202-206.
  25. Greiss F.C. Jr. Still J.G., Anderson S.G.: Effects of local anesthetic agents on the uterine vasculature and myometrium. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1976, 124: 889-899.
  26. Fountz S.E., Kotelko D.M., Shnider S.M., Thigpen J.W., et al. Placental transfer and effects of cocaine on uterine blood flow and the fetus. *Anesthesiology* 1983, 59: A 422.
  27. Ralston D.H.: Shnider S.M., De Lorimer A.A.: Effects of equipotent ephedrine, metaraminol, mephentermine and methoxamine on uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1974, 40: 354.
  28. Chestnut H.D., Ostman G.L., Weiner P.C., Hdez J.M., et al. The effect of Vasopressor Agents upon Uterine Artery Blood Flow. Velocity in the Gravid Guinea Pig Subjected to Ritodrine Infusion. *Anesthesiology*, 1988, 68: 363-366.
  29. Callender K., Levinson G., Shnider S.M., Feduska N., et al. Dopamine administration in the normotensive pregnant ewe. *Obstet, Gynecol.* 1978, 51: 586-589.
  30. Rolbin S.H., Levinson G., Shnider S.M., Biehl D.R., et al. Dopamine treatment of spinal hypotension depresses uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anaesthesiology* 1978, 51: 36-40.
  31. Graft J.B., Go EG., Yonekura M.L., Gilnsan R.M.: Nitroglycerine therapy for phenylephrine-induced hypertension in pregnant ewes. *Anesths. Analg.* 1980, 59: 494-499.
  32. Ellis S.C., Wheeler A.S., James FM III. Rose J.C., et al. Sodium nitroprusside for hypertension in gravid ewes. *Anesthesiology* 1981, 55: A 302.
  33. Jouppila P., Kirkinen P., Koivula A., Ylikorkala O.: Effects of dihydralazine infusion on the fetoplacental blood flow and maternal prostanoids. *Obstet. Gynecol* 1985, 65: 115-118.
  34. Young, D.C., Popat R., Luther E.R., Scott K.E. et al. Influence of maternal oxygen administration on the fetus before labor. *Am. J. Obstet Gynec.*, 1980, 136: 321.
  35. Walker A.M., Oakes G.K., Ehrenkrauz R., McLanghlin M. et al. Effects of hypercapnia on uterine and umbilical circulations in conscious pregnant sheep. *J. Appl. Physiol.* 1976, 41: 727-733.
  36. Levinson G., Shnider S.M., De Lorimer A.A. et al: Effects of maternal hyperventilation on uterine blood flow and fetal oxygenation and acid-base status. *Anesthesiology* 1974, 40: 340-347.
  37. Clapp J.F.: Placental blood flow in the pregnant ewe. In: A.W. Eds, *Placental Transfer* p 60 Chamberlain G.V. and Wilkinson Tunbridge Wells: Pitman Medical 1979.
  38. Boddy K.: Fetal blood flow to and from the placental. In Chamberlain G.V.P. and Wilkinson A.W. Ed: *Placental Transfer*, pp 45-49. Pitman Medical: Tunbridge Wells. 1979.
  39. Kitson G.E., Pipkin F.B.: Effects and interactions of prostaglandins E and E2 on human chorionic plate arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981, 140: 683-688.
  40. Adamson K. and Myers R.E.: Circulation in the intervillous space: Obstetrical considerations in fetal deprivation. In Grenwald P. Eds. *The Placental and its Maternal Supply Line* p. 158. Lancaster: Medical Technical Publishing Co Ltd. 1975.
  41. Jepson J. JH.: Factors influencing oxygenation in mother and fetus. *Obstet. Gynecol* 1974, 44: 906.
  42. Paparelle P., Francescon R., Zullo M., Giorgino R., et al. 2-3 Diphosphoglycerate in normal and pathologic pregnancy. Relationship to neonatal weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 662-666.
  43. Bacigalupo G., Saling E.: A new aspect of the role of blood 5-adenosine triphosphate in fetal and neonatal asphyxia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1973, 116: 854.
  44. Bartels H., Moll W., Metcalfe J.: Physiology of gas exchange in the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 84: 1714, 1962.
  45. Burd L.L., Jones M.D. Jr. Simmons M.A. et al: Placental production and foetal utilization of lactate and pyruvate. *Nature* 1975, 254:710.
  46. Crawford S.J.: Principles and practice of obstetric anaesthesia. 4th edn., Oxford London Blackwell Scientific Publications, 1978, 98-103.
  47. Longo L.D., Delivoria-Papadopoulos M., Forster R.E.II: Placental CO2 transfer after fetal carbonic anhydrase inhibition. *Am. J. Physiol.* 1974, 226:703.
  48. Hill E.P., Power G.G., Longo L.D.: A mathematical model of carbon dioxide transfer in the placenta and its interaction with oxygen. *Am. J. Physiol.* 1973, 224: 283.
  49. Reynolds F.: Transfer of drugs. In: Chamberlain GVP, Wilkinson A.W. (eds): *Placental Transfer*.

- Kent, England, Pitman Medical Publishers, 1979, 166-181.
50. Morishima H.O., Finster M., Pederson. et al: Pharmacokinetics of lidocaine in fetal and neonatal lambs and adult sheep. *Anaesthesiology* 1979, 50: 431-536.
  51. Morgan DJ, Blackman GL, Paull JD et al: Pharmacokinetics and plasma binding of thipental II: Studies in cesarean section. *Anesthesiology* 1981, 54: 474-480.
  52. Mirkin BL: Drug distribution in pregnancy. In: Borens L. eds. *Fetal Pharmacology*, New York, Raven Press, 1973, 1.
  53. Mirkin BL: Maternal and fetal distribution of drugs in pregnancy *Clin. Pharmacol. Ther.* 1973, 14: 643-647.
  54. Mirkin BL: Perinatal pharmacology: Placental transfer, fetal localization, and neonatal disposition of drugs: *Anesthesiology* 1975, 43: 156-170.
  55. Piafsky K.M., Knopper D.: Binding of local anaesthetics to  $\alpha$ -acid glycoprotein. *Clin. Res.* 1978, 26: 836 A.
  56. Albani E., Riva R., Contin H., Baruzzi A., Altomare M., Merlini G.P., Percca E.: Differential transplacental binding of valproic acid: influence of free fatty acids. *Br. J. Clin Pharmacol* 1984, 17: 759-762.
  57. Krouner B., Dauyer P., Anner R.: Changes in serum albumin and  $\alpha$ -acid glycoprotein concentrations during pregnancy: an analysis of feto-maternal pairs. *Br. J. Obst Gynecol.* 1984a, 91: 875-881.
  58. Muleir W.E., Rick S., Brunner F.: Drug binding to human  $\alpha$ -acid glycoprotein. Focus on a single bindings: te. In: Tilleman J.P., Lindenlaub E., Schattner F.K. (eds). *Protein Binding and Drugs Transport*. Verlag Stuttgart, 1986, 29-44.
  59. Simpson P.J., Radford S.G., Lockyer J.A.: The influence of anaesthesia on the acute phase protein response to surgery. *Anaesthesia* 1987, 42: 690-696.
  60. Flynn R.J., Moore J., Dwyer R., Duly E., Dundee J.W. Changes in  $\alpha$ -acid glycoprotein during labor *Anest. Analg.* 1988, 67: 561.
  61. Nau HJ., Linck W., Kuhnz W., Wegener S.: Serum protein binding of diazepam, demethyl diazepam, furosemide, indomethacin, warfarin and phenobarbital in human fetus, mother and newborn infant. *Ped. Pharmacol* 1983 3: 219-227.
  62. Gepts E., Heytens L., Camu F.: Pharmacokinetics and placental transfer of intravenous and epidural alfentanil in parturient women. *Anest. Analg.* 1986, 65: 1115-1160.
  63. Meulderman W., Wostenborhs R., Noorduyn H., Camu F., et al. Protein binding of the analgesics alfentanil and sufentanil in maternal and neonatal plasma *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 30: 217-219.
  64. Moir D., Thorburn J.: *Obstetric Anaesthesia and Analgesia* 3rd edn. London: Cassell and Collier Macmillan 1986, 50-79.
  65. Pearson J.F., Davies P.: The effect of continuous lumbar epidural analgesia upon fetal acid-base status during the first stage of labour. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw* 1974, 81: 971.
  66. Ralston H.D.: *Perinatal Pharmacology*. In: Schnider M.S. Ed. *Anaesthesia for Obstetrics* 2nd edn. Baltimore Williams-Wilkins 1987, 50-56.
  67. Morgan DJ, Paull JD, Toh CT, Blackman GL: Aortocaval compression and plasma concentrations of thiopentone at Caesarean Section. *Br. J. Anesth.* 1984, 56: 394-354.
  68. Panigel M.: Electronic microscopic studies on placental function and material fetal exchange. In clunck L. (ed). *Modern Perinatal Medicine*. Chicago, Year Book Medical, 197 37.
  69. Moya F. Thorndyke V: Passage of Drugs Across the Placenta *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1962, 84: 1778-1798.
  70. Reynolds F.: Transfer across membranes. In: Feldman S.A., Scurr C.F. Paton W.
  71. Illsley N.P. Hall S., Penfold P., Stacey T.E.: Diffusional permeability of the human placenta. *Contributions to Gynecology and Obstetrics*, 1985, 13:92-97.
  72. Schnider H., Sodha R.J., Progler M., Young MPA: Permeability of the human placenta for hydrophilic substances studied in the isolated dually in nitro perfused lobe. *Contributions to Gynecology and Obstetrics* 1985, 13: 98-103.
  73. Vella L.M., Knofl C., Reynolds F.: Transfer of fentanyl across the rabbit placenta-effect of umbilical flow and concurrent drug administration. *Br. J. Anaest.* 1986, 58: 49-54.
  74. Biehl D., Shnider SM, Levinson G., Callender K: Placental transfer of lidocaine. Effects of fetal acidosis. *Anesthesiology* 1978, 48: 409-412.
  75. Brown WUJr, Bell GC, Alper MH: Acidosis local anaesthetics and the newborn. *Obstet. Gynecol.* 1976, 48: 27-30.
  76. Finster M., Morishima HO, Boyes BN, Covino BS: The placental transfer of lidocaine and its uptake by fetal tissues. *Anesthesiology* 1972, 36: 159-163.
  77. Finster M., Morishima HO, Merk LC, Perel JM, et al.: Tissue thiopental concentration in the fetus and newborn. *Anesthesiology* 1972, 36: 155-158.
  78. Woods W.A. Stanski: D.R. Courtis J., Rosen M., Shnider S.: The role of the fetal liver in the distribution of thiopental from mother to fetus. *Anaesthesiology*, 1982, 57, A 390.
  79. Ching M.S., Jones D.B., Morgan D.J., Mihaly G.W., et al.: Fetal exposure to cimetidine following chronic administration to pregnant sheep. *Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology.*, 1985 50: 139-142.
  80. Riggs D.W., Rurak D.W., Yoo S.D., McErane B.A., et al., Drug accumulation in lung field of the fetal lamb after maternal or fetal administration. *Am J. Obst. Gynecol.* 1987, 175: 1286-1291.
  81. Yaffe SH, Juchan MP: *Perinatal pharmacology*, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, 14: 219-238.
  82. Waddell WJ, Marlowe GC: Disposition of drugs in the fetus In: BL. Mirkin eds *Perinatal Pharmacology and therapeutics*, New York. Academic Press, 1976, 119.
  83. Yaffe SJ: Developmental factors influencing interactions of drugs *Ann. NY Acad Sci*, 1976, 281: 90-97.
  84. Kanto J., Virtanen R., Iisalo E., Maenpaa K., et al: Placental transfer and pharmacokinetics of atropine



- after a single maternal intravenous and intramuscular administration *Acta naesth. Scand.*, 1981, 25: 85-88.
85. Mikrin BL Drug distribution in pregnancy. In: Boreus L (eds) *Fetal Pharmacology*. New York Raven Press 1973, 1-26.
  86. Hughes SC, Ward MG, Levinson G., Shnider SM, et al: Placental transfer of ephedrine does not affect neonatal outcome. *Anesthesiology*, 1985, 63: 217-219.
  87. Howe JP, McGowan WAW, Moore J., Mc Gaughey W., et al: The placental transfer of cimetidine. *Anaesthesia* 1981, 36: 371-375.
  88. McAuley DM, Moore J., McCaughey W., Donnelly BD, et al: Ranitidine as an antacid before elective Caesarean section. *Anaesthesia*, 1983, 108-114.
  89. Hall PF Uses of promethazine (Phenergan) in labour (letter) *Canad. Med. Ass.*, 1987, 136: 690-691.
  90. Bylsma-Howell M., Riggs KW, McMorland GH et al Placental transport of metoclopramide: assessment maternal and neonatal effects. *Canad. Anaest. Soc J.*, 1983, 30: 487-492.
  91. Dawes G.S.: The distribution and action of drug on the foetus in utero *Br. J. Anaesth.*, 1973, 45 Suppl 766.
  92. Monrignal C., Premel-Cabil A., Turcant A., Bourgeonneau MC, et al. Pharmacocinetique du thio-pental chez la femme et le nouveau-ne. *Annales Francaise d' Anesthesie et de Reanimation*, 1986, 45: 798-801.
  93. Morgan DJ, Blackman GL, Paull JD, Wolf LJ.: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II Studies at cesarean section. *Anesthesiology*, 1981, 54: 474-480.
  94. Gaspari F., Marraro G., Penna CF, Valsecchi R., et al: Elimination kinetics of thiopentone in mothers and their newborn infants. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985, 28: 321-325.
  95. Christensen JH, Andreasen F, Jansen JA. Pharmacokinetics of thiopental in Caeserean section. *Acta Anaesth. Scand.* 1981, 25: 174-179.
  96. Hodgkinson R., Marx GF, Kim SS, Miclat NM.: neonatal neurobehavioral tests following vaginal delivery under ketamine, thioepntal, and extradural anaesthesia. *Anest. nalg.* 1977, 56, 548-552.
  97. Ellingson A., Haram K., Sagen N., Solheim E.: Transplacental passage of ketamine after intravenous administration. *Acta Anaesth. Scand*, 1977, 21: 41-44.
  98. Downing JW, Houlton PJC, Brock-Utne JG, Buley RJR.: The contrasting effects of enflurane on transplacental exchange after methohexitone and ketamine induction of anaesthesia f or Caesarean section. *Anaesth. Int. Care* 1978, 6: 239-242.
  99. Dailland P., Lirzin JD, Cockshott ID, Jerrot JC., et al: Placental transfer and neonatal effects of propofol administered during Cesarean section. *Anesthesiology*, 1987, 67: A454.
  100. Gibbs C.P. Munson E.S. and Tham K.: Anesthetic solubility coefficients for maternal and fetal blood. *Anesthesiology*, 1975, 43, 100.
  101. Mankowitz E., Brock-Utne, J.G. and Downing J.W.: Nitrous oxide elimination by the newborn. *Anaesthesia* 1981, 36, 1014.
  102. Gregory G.A., Wade J.G., Beihl, DR, Ong B.Y. et al.: Fetal anesthetic requirement (MAC) for halothane. *Anesth. Analg. curr. Res.*, 1983, 62, 9.
  103. Biehl, DR., Tweed, A., Cote J., Wade J.G. et al: Effect of lumbar epidural anesthesia on fetal heart rate baseline variability. *Anesth. Analg. curr Res* 1983, 54, 779.
  104. Wharton R.S., Mazze RI, Wilson AI: Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to enflurane. *Anesthesiology*, 1981, 54: 505-510.
  105. Bachman CR, Biehl DR, Sitar D., Dunning M, et al: Isoflurane potency and cardiovascular effects during short exposures in the foetal lamb. *Can. Anaest. Soc. J.*, 1986, 33: 41-47.
  106. Dailey P.A., Fisher D.M., Shnider SM et al.: Pharmacokinetics, placental transfer and neonatal effects of vecuronium and pancuronium during cesarean section. *Anesthesiology*, 1984, 60, 569.
  107. Flynn P.J. Frank M and Hughes R.: Use of atracurium in Caesarean section. *Br. J. Anaesth.* 1984, 56, 599.
  108. Whittaker M., Britten JJ: Analysis of suxamethonium sensitivity following termination of pregnancy. *Br. J. Anasth.*, 1987, 59: 1157-1159.
  109. Evans R.T., Macdonald R and Robinson A.: Suxamethonium apnoea associated with plasmapheresis. *Anaesthesia*. 1980, 35, 198.
  110. Davies JM., Carmichael D., and Dymond C., Plasma cholinestarese and trophoblastic disease. *Anaesthesia*, 1983, 38, 1071.
  111. Belfrage P. Boreus L.O. Hartwig P., Irestedt L., et al: Neonatal depression after obstetrical analgesia with pethidine. *Acta obstet, gynec. scand.* 1981, 60, 43.
  112. Refstad S.O. and Lindbaek E.: Ventilatory depression of the newborn of women receiving pethidine or pentazocine. *Br. J. Anaesth.*, 1980, 52, 265.
  113. Vella LM, Knott C, Reynolds F 1986 Transfer of fentanyl across the rabbit placenta-effect of umbilical flow and concurrent drug administration *Br. J. Anaesth.*, 1986, 58: 49-54.
  114. Bower S.: Plasma protein binding of fentanyl. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981, 33: 507-514.
  115. Gepts E., Heytens L., Camu F., Pharmacokinetics and placental transfer of intravenous and epidural alfentanil in parturient women. *Anest, Anal.*, 1986, 65: 1155-1160.
  116. Nau H., Luck W., Kuhnz W., Wegener S.: Serum protein binding of diazepam, desmetyldiazepam, furosemide, indomthacin, warfarin and phenobarbital in human fetus, mother and newborn infant. *Ped. Pharmacol.*, 1983, 3: 219-227.
  117. Wilson CM, Moore J., McCLean E., Dundee JW.: Maternal analgesia and neonatal neurobehaviour following nalbuphine and pethidien *Br. J. Pharmacol.* 1986b, 21: 613P.
  118. Abboud TK, Afrasiab A., Sarkis F., et al: Continuous infusion epidural anesthesia in parturients receiving bupivacaine, chloroprocaine of lidocaine. Maternal, fetal and neonatal effects. *Anesth. Analg.*

- curr., Res 1984a, 63, 421.
119. Abboud TK, David S, Ngappala, S. et al. Maternal, fetal and neonatal effects of lidocaine with and without epinephrine for epidural anesthesia in obstetrics. Anesth. Analg. curr. Res, 1984, 63, 974.
  120. Klieff ME, James FM, Dewan DM and Floyd HM Neonatal neurobehavioral responses after epidural anesthesia for cesarean section using lidocaine and bupivacaine Anesth. Analg. curr. Res., 1984, 63, 413.
  121. Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, and Moore D.C.: Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma II. Implications in vivo with special reference to transplacental distribution. Anesthesiology, 1970, 33, 304.
  122. Ghoneim MM and Pandya H.: Plasma protein binding of bupivacaine and its interaction with other drugs in man. Br. J. Anaesth. 1974, 46, 435.
  123. Kane RE: Neurologic deficits following epidural or spinal anesthesia. Anesth. Analg. curr. Res 1981, 60, 150.
  124. Beard R.W.: Response of human foetal and maternal circulation to adrenaline and noradrenaline, Br. Med. J. 1962, i. 443.

---

## ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

### ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ

1. 6ο ΒΟΡΕΙΟΕΛΛΑΔΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
16-18 ΜΑΪΟΥ 1991  
«ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ ΠΑΛΛΑΣ», ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ
2. 9ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ  
ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ  
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΩΣ  
17-21 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ 1991, ΠΑΤΡΑ
3. 2ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ  
ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ  
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ  
ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1992  
ΠΟΡΤΟ-ΚΑΡΡΑΣ, ΧΑΛΚΙΔΙΚΗ

### ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ

1. 16th INTERNATIONAL CONGRESS OF THE  
ISRAEL SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS  
June 9-12, 1992 - Haifa, Israel  
For further information please apply to  
Secretariat ANESTHESIOLOGISTS  
PO BOX 50006, 615 00 Tel Aviv, Israel  
Tel.: 9723654571, Fax: 9723655674,  
Tlx: 341171 KENS IL
  2. 10th WORLD CONGRESS  
OF ANAESTHESIOLOGISTS  
June 12-19, 1992, The Hague, The Netherlands  
For Information: Secretariat  
10th World Congress of Anaesthesiologists  
c/o Holland Organizing Centre  
16 Lange Voorhout, 2514 EE The Hague  
The Netherlands  
Telephone: (+31-70) 365.78.50  
Fax: (+31.70) 361.48.46
-