

ANTIBIOTIKÁ, CHEMOTERAPEUTIKÁ A ICH PODÁVANIE V TEHOTENSTVE

Eva Grey, Patrícia Trizuljaková, Margaréta Kačmariková

Oddelenie klinickej farmakológie OUSA, Bratislava

Indikácia vhodnej antibiotickej liečby v tehotenstve je medicínsky náročnou úlohou, nakoľko okrem požiadaviek účinnosti by mala spĺňať i prísne kritériá bezpečnosti pre matku i pre vyvíjajúci sa plod. Pritom je dôležité riziká liečby nepodceňovať, ale tiež zbytočne neznepokojovať pacientky, najmä ak užívajú lieky, považované za relatívne bezpečné.

Kľúčové slová: antibiotiká, tehotenstvo, bezpečnosť, nežiadúce účinky.

Správna antibiotická liečba v tehotenstve by mala spĺňať niekoľko požiadaviek. V prvom rade by mala byť cieleňá proti existujúcej infekcii a podávaná v dostatočnom dávkovaní a vhodných intervaloch tak, aby sa zabezpečila jej účinnosť. Okrem toho si musíme všimnúť riziko vedľajších nežiadúcich účinkov (NU), ktoré táto liečba môže mať na organizmus matky a NU, ktoré sa môžu prejaviť na jej vyvíjajúcom sa dieťati. Tento článok chce byť len prehľadným príspevkom k rozsiahlej problematike antibiotickej terapie v tehotenstve.

Pôsobenie antibiotickej liečby na matku

Pri zabezpečovaní účinnosti liečby si treba uvedomiť, že v tehotenstve sa mení absorpcia liekov v gastrointestinálnom trakte, postupne sa zvyšuje distribučný objem liekov a znižuje sa ich väzba na proteíny. Zároveň sa zvyšuje renálna exkrécia mnohých liekov, ako aj ich metabolizmus v pečeni (1). Dôsledkom toho môžu plazmatické hladiny antibiotika u tehotnej ženy dosahovať len 10–50% hodnoty, ktorú by dosiahli pri rovnakom dávkovaní u netehotnej ženy. Výnimku z tohto pravidla predstavuje tobramycín, ktorého clearance sa v priebehu tehotenstva znižuje (2), čo naopak spôsobuje zvýšenie jeho plazmatickej hladiny u tehotných žien. Zmena metabolizmu tehotnej má vplyv i na možné NU antibiotík na matkin organizmus.

Pôsobenie antibiotickej liečby na plod

Čo sa týka prechodu antibiotík (atb) do tkanív plodu, takýto prechod môže byť želatelný – liečime naraz infekciu matky a chránime pred ňou i plod. Tak je to v prípade syfilisu, kde *Treponema pallidum* ľahko prechádza cez placentu matky a spôsobuje infekciu plodu. Penicilín podaný matke prechádza i do tkanív plodu a môže úspešne liečiť matku i plod (3). Otázkou zostávajú možné nežiadúce účinky atb na vyvíjajúci sa plod, ktoré sa odlišujú od NU na dospelého jedinca. To, či sa prejavia, a do akej miery, závisí od viacerých faktorov.

V prvom rade je to chemické zloženie lieku, ďalej jeho schopnosť prechádzať cez fetoplacentárnu jednotku do tkanív plodu. Na túto má vplyv molekulová hmotnosť liečiva, ale aj selekčný mechanizmus placenty, ktorý je nezávislý na molekulovej hmotnosti. Spôsoby prestupu látok cez placentu sú:

1. jednoduchá difúzia závisí od rozdielu koncentrácií lieku na oboch stranách membrány. Látky dobre rozpustné v tukoch a s nízkym stupňom ionizácie prechádzajú placentou obyčajne veľmi ľahko.

2. facilitovaná difúzia je zrýchlením difúzie v smere elektrochemického gradientu; predpokladá sa, že sa na nej podieľajú súčasti bariéry – **prenášače**, na ktoré sa transportované molekuly viažu.

3. aktívny transport sa uskutočňuje proti smeru elektrochemického gradientu

4. pinocytóza sa môže uplatňovať pri transporte veľkých molekúl (4).

Liekové riziko

Podľa viacerých národných štatistík predstavujú deti s vrodeným poškodením okolo 3 % z celkového počtu detí narodených v danom roku. Zo všetkých vrodených chýb je 20 % dokázateľne dedičných. Z vonkajších vplyvov riziko predstavuje najmä žiarenie, infekcie a chemické látky v prostredí. Časť týchto vplyvov pôsobí ešte pred počatím dieťaťa na pohlavné bunky rodičov.

Poškodenie liekmi sa predpokladá u 1 % všetkých narodených. Z toho len časť poškodení pripadá na antibiotiká. Aj keď je toto číslo pomerne malé, je to práve tá časť poškodení, ktorej sa dá predísť vhodnou farmakoterapiou v gravidite (4).

Citlivosť plodu na pôsobenie liekov v rôznych štádiách embryonálneho vývoja

1. Štádium blastocysty – predimplantačné obdobie

Toto obdobie trvá 10–14 dní po počatí a považuje sa za rezistentné voči teratogén-

nemu vplyvu liekov. Oplodnené vajíčko sa počas neho delí a putuje vajcovodmi do maternice. Jeho výživa sa uskutočňuje najmä z jeho vlastného žltkového vaku a buniek corona radiata. Pôvodne sa predpokladalo, že práve tento spôsob výživy, nezávislý na prostredí, chráni zárodok pred teratogénnym pôsobením liekov. Neskôr sa ukázalo, že niektoré chemické látky môžu preniknúť do blastocysty z tubárneho a endometriálneho sekrétu. Experimentálne štúdie ukazujú, že zárodok na škodlivé substancie reaguje dvoma spôsobmi. Ak sa poškodí malá časť buniek, nahradí sa delením ostatných málo diferencovaných buniek. Ak noxa poškodí veľké množstvo buniek, ktoré nepoškodená časť nedokáže nahradiť, zárodok zahynie (5). Preto sa predpokladá, že v tomto štádiu podávanie liekov matke v terapeutických koncentráciách nezvyšuje riziko narodenia poškodeného plodu.

2. Embryonálne štádium – obdobie organogenézy

Trvá od 15. do 55. dňa od počatia a je považované za najcitlivejšie pre vývoj štruktúrnych defektov. V tomto období dochádza k rýchlej diferenciácii buniek, tkanív a vývoju orgánov. Možné poškodenie plodu závisí od koncentrácie teratogénu, jeho afinity voči jednotlivým tkanivám, ako aj od presného dňa od počatia. Kritické obdobia pre jednotlivé orgánové systémy predstavujú kratšie časové úseky v priebehu tohto štádia; pre srdce je to 20.–40. deň, pre nervový systém 15.–28. deň, pre končatiny 24.–46. deň gestácie.

3. Fetálne štádium

Toto štádium trvá od 8. gestačného týždňa až do pôrodu dieťaťa. Počas neho dochádza k rastu plodu a dotváraniu orgánov, ktorých základy boli položené v priebehu predchádzajúceho obdobia. Fetálne štádium je menej citlivé na pôsobenie teratogénov. Riziko vzniku tvarových a štruktúrnych malformácií je malé. Avšak až do pôrodu môžu vzniknúť poškodenia, ktoré sa prejavujú poruchami enzymatických

reakcií alebo narušením funkcií orgánových systémov.

Za špecifickú časť tohto štádia považujeme obdobie tesne pred pôrodom. Tu sa plod správa v mnohých ohľadoch už ako novorodec a preto aj pôsobenie liekov sa uňho prejaví podobným spôsobom ako u dieťaťa tesne po pôrode. Je dôležité aj pri podávaní látok s pomalým vylučovaním, ktorých vplyv sa môže prejavíť až v postnatálnom období.

Klasifikácia liekov podľa FDA

Americká Food and Drug Administration sa pokúsila o zatriedenie liekov do skupín A, B, C, D a X podľa ktorých sa majú predpisovať počas gravidity. Problémom je ale fakt, že tieto skupiny sa často interpretujú ako postupne narastajúce riziko teratogenity. Podľa hovorcov FDA však skôr predstavujú porovnanie toho, či sú riziká vyvážené želaným terapeutickým účinkom lieku, a tiež odrážajú dostupnosť, resp. nedostupnosť kontrolovaných štúdií o pôsobení týchto liekov na embryo. Tak liek môže byť zaradený v kategórii C nie preto, že by bol menej bezpečný ako lieky zo skupiny B, ale len preto, že je nový a neexistujú dostatočne poznatky o jeho pôsobení v tehotenstve. Podobne lieky, ktorých podávanie je nebezpečné v určitom období prenatálneho vývoja môžu byť zaradené v skupine D, hoci v iných vývojových štádiách sa nezaznamenal negatívny účinok na plod (6). Preto je potrebné poznať dôvody zaradenia lieku do príslušnej kategórie. Samozrejme, ak je to možné, vyhneme sa jeho použitiu počas celého tehotenstva.

V kategórii A sú zaradené lieky, u ktorých kontrolované štúdie s štatisticky dostatočne veľkým počtom tehotných žien neukázali zvýšené riziko poškodenia plodu. Pri predpokladanom 1 % riziku všetkých liekov existuje len veľmi málo súborov pacientok dostatočne veľkých na to, aby spĺňali túto požiadavku. Z tohto dôvodu je do kategórie A zaradených minimum liekov. Sú to hlavne vitamíny a látky, ktoré sa bežne vyskytujú v zdravom ľudskom organizme (elektrolyty, niektoré hormóny).

V kategórii B sú lieky, ktoré pri podávaní zvieratám nepôsobili toxicky na plod, ale nemáme dostatočné množstvo informácií o ich podávaní u ľudí. Všeobecne sa ich podávanie tehotným ženám považuje za bezpečné.

V kategórii C sa vyskytujú lieky, ktoré mali nežiaduce účinky na plod v pokusoch na zvieratách, ale nie sú známe ich účinky u ľudí. Pri ich podávaní treba zvážiť možné riziko oproti terapeutickému prospechu.

V kategórii D sú lieky, ktoré zvyšujú riziko poškodenia ľudského plodu. Ich podávanie v tehotenstve treba obmedziť na také indikácie, pri ktorých nemáme lepšiu alternatívu. V kategórii X sú zaradené známe teratogény,

ktoré sa nesmú podávať ženám počas tehotenstva ani pred ním.

Antibiotiká sú zaradené v skupinách B, C a D (7).

Penicilíny (B)

Všetky penicilíny sú považované za bezpečné pri podávaní v tehotenstve, a to aj v pomerne vysokom dávkovaní. Mnohé z nich sa úspešne a bez zaznamenania rizika pre plod používajú už desaťročia v liečbe infekcií u tehotných žien (8). Ľahko prenikajú cez placentu do cirkulácie plodu, kde môžu pôsobiť proti baktériám. V 2. a 3. štádiu tehotenstva sa zrýchľuje eliminácia väčšiny penicilínov. Pri ich indikácii treba pamätať na možnosť alergickej reakcie.

Inhibítory betalaktamáz

Kyselina klavulánová (B) je považovaná za bezpečnú pri podávaní v gravidite. Analýza prípadov liečby infekcií tehotných žien k. klavulánovou v kombinácii s antibiotikami penicilínového radu nezaznamenala zvýšené riziko pre poškodenie plodu.

Cefalosporíny (B)

Podávanie cefalosporínov počas celého tehotenstva sa považuje za bezpečné, aj keď štúdie pre konkrétne lieky často chýbajú alebo sú analyzované súbory príliš malé na preukázanie štatistickej významnosti (stovky prípadov). Väčšina cefalosporínov dobre preniká do tkanív plodu, kde môžu pôsobiť terapeuticky.

Makrolidy

Štúdie s podávaním erytromycínu (B) v tehotenstve nezaznamenali zvýšené riziko malformácií u plodu, z hľadiska dieťaťa sa považuje za bezpečný. V liečbe genitálnej mykoplazmovej infekcie jeho podávanie znížilo počet spontánnych potratov, ako aj počet novorodencov s nízkou pôrodnou váhou. Preniká cez placentu, ale v tkanivách plodu dosahuje pomerne nízke koncentrácie na to, aby mohol pôsobiť terapeuticky na niektoré patogény.

Problémom je možný hepatotoxický účinok estolátu erytromycínu na matku, najmä v 2. trimestri.

Spiramycín je liekom voľby pri infekcii *Toxoplasma gondii* v tehotenstve. Jeho 30-ročné používanie v Európe ho zaraďuje medzi lieky bezpečné pre plod. V USA je zaradený do kategórie C, nakoľko sa používa len veľmi zriedkavo.

Linkozamíny (B)

Linkomycín i klindamycín sú považované za bezpečné pri podávaní v gravidite (9). Prenikajú cez placentu, ale dosahujú nižšie koncentrácie v tkanivách plodu než u matky, okrem pečene, v ktorej sa hromadia. Je možné použiť ich i v te-

rapii plodu. Klindamycín sa podával v prevencii pred pôrodom cisárskym rezom.

Chloramfenikol (C)

Chloramfenikol dobre preniká cez placentu. Počas väčšiny tehotenstva sa pri jeho podávaní nezaznamenalo vyššie riziko poškodenia plodu. Je však kontraindikovaný v posledných týždňoch tehotenstva. U novorodencov, zvlášť nedonosených, môže totiž vyvolať tzv. gray syndróm pre nedostatok enzýmu glukuronyltransferázy v ich pečeni. Tento enzým začína pracovať až 15–20 dní po narodení, u nedonosených je to ešte neskôr. Do tohto obdobia nedokáže novorodec konjugovať a vylučovať chloramfenikol, ktorý sa tak kumuluje a pôsobí toxicky na dieťa.

Problémom je i možné hematotoxické pôsobenie na tehotnú ženu (5).

Sulfónamidy (B*)

Sulfónamidy dobre prenikajú cez placentu. Počas väčšiny tehotenstva sa pri ich podávaní nezaznamenalo vyššie riziko poškodenia plodu. Nesmú sa podávať v posledných týždňoch tehotenstva, najmä tie s predĺženým účinkom. Sulfónamidy totiž vytesňujú bilirubín z väzby na plazmatický albumín. Počas tehotenstva sa bilirubín vylučuje cez placentu, po pôrode tento mechanizmus nie je k dispozícii. Tak vzniká ikterus a pri prechode voľného bilirubínu cez hematoencefalickú bariéru hrozí poškodenie mozgu.

Trimetoprim (C)

Trimetoprim je antagonistom kyseliny listovej. Dobre preniká cez placentu.

Podáva sa samostatne alebo v kombinácii so sulfónamidmi (trimetoprim-sufametoxazol = cotrimoxazol). Viaceré publikované štúdie nezaznamenali zvýšené riziko poškodenia plodu. Avšak veľká Michiganská štúdia zaznamenala signifikantne vyšší výskyt kardiovaskulárnych defektov u detí narodených matkám, ktoré užívali trimetoprim-sufametoxazol v 1. trimestri gravidity. Celkové percento detí s vrodenými chybami bolo 5,5% v porovnaní s 3% v celkovej populácii (7).

U dospelých mužov bola po 1-mesačnom podávaní trimetoprimu so sulfónamidom zaznamenaná redukcia počtu spermií.

Chinolóny (C)

Chinolóny dobre prenikajú cez placentu. Sú zaradené do skupiny C, hoci nepôsobia teratogénne pri pokusoch na zvieratách. Je to preto, lebo u zvieracích mláďat ich podávanie spôsobuje artropatie. Viaceré štúdie, v ktorých sa chinolóny (najmä ciprofloxacín) podávali v liečbe močových infekcií, ale i týfu a paratyfu, nezaznamenali vyššie riziko poškodenia plodu oproti bežnej populácii (10, 11).

Aminoglykozidy

Aminoglykozidy rýchle prechádzajú cez placentu do tkanív plodu. Amikacín, gentamicín, neomycín a tobramycín sú zaradené do skupiny C pre pomerne úzke terapeuticko-toxické rozpätie, a riziko nefrotoxicity u tehotnej ženy, nakoľko pri zmenách farmakokinetiky v rôznych štádiách tehotenstva nie je ľahké odhadnúť účinné a zároveň i bezpečné dávkovanie antibiotika. U žiadneho z nich sa nezaznamenalo zvýšené riziko poškodenia plodu (12).

Naproti tomu po podávaní kanamycínu a streptomycínu (D) budúcim matkám sa zaznamenal signifikantne zvýšený výskyt poškodenia VIII. nervu u detí. Časť poškodení predstavovala úplnú hluchotu, časť poškodenie vnímania vysokých tónov so zachovaním vnímania reči. Obe tieto antibiotiká, ktoré sa podávali dlhodobo pri liečbe tuberkulózy, sú zároveň ototoxické a nefrotoxicke pre matku.

Tetracyklíny (D)

Tetracyklíny podávané ženám po 5. mesiaci tehotenstva, keď sa začína kalcifikácia zubov plodu, spôsobujú žltohnedé zafarbenie mliečnych zubov u týchto detí. Tetracyklíny sa viažu na zlúčeniny kalcia a inkorporujú sa do kalcifikujúcich zubov a kostí. Podozrenie, že tento proces je spojený i so zvýšeným výskytom zubného kazu, sa v štúdiách nepotvrdilo. Čo sa týka jeho podávania vo včasnejších štádiách tehotenstva, výsledky štúdií sa rozchádzajú. Najväčšia štúdia, v ktorej sa podávali tieto antibiotiká v 1. trimestri spolu viac než 3000 tehotným ženám, nezaznamenala vyšší výskyt vrodených väd u ich detí.

Iná štúdia, do ktorej boli zahrnuté ženy, ktoré užívali tetracyklíny v hociktorom štádiu tehotenstva, zaznamenala zvýšený výskyt vrodených defektov u detí ako v kontrolnej skupine. Jednalo sa najmä o inguinálnu herniu, hypospádiu a niekoľko hypoplázií končatiny. V ďalšej štúdií sa doxycyklín podával v liečbe mykoplazmovej infekcie v 1. trimestri. Všetkých 43 exponovaných detí bolo v poriadku i po ročnom sledovaní (7).

Podávanie tetracyklínov v tehotenstve je nebezpečné pre samotnú ženu, nakoľko môže spôsobiť akútne poškodenie pečene, ktoré môže končiť i smrťou matky. Preto sa tetracyklíny podávajú v tehotenstve len v tom prípade, že nemáme k dispozícii vhodnejšiu alternatívu na liečbu danej infekcie.

Nitrofurány (B)

Pri podávaní nitrofurantoinu tehotným ženám nebol zaznamenaný zvýšený výskyt poškodenia plodu. Opatrnosť je potrebná u pacientiek s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, u ktorých môže vyvolať hemolytickú anémiu. Nesmie sa podávať novorodencom, ktorých erytrocyty obsahujú menej redukovaného glutathionu, a preto výrobcovia neodporúčajú jeho podávanie v období pred pôrodom.

Polymyxíny (B)

Nebolo zaznamenané zvýšené riziko poškodenia plodu po podaní polymyxínu amikolistínu. Ich podávanie v tehotenstve sa treba vyhnúť pre možné nefrotoxicke a neurotoxicke pôsobenie na organizmus matky (13).

Vankomycín (C)

Študovaných prípadov podávania vankomycínu tehotným ženám je pomerne málo. Nepreukázali riziko teratogenity tohto antibiotika. Vankomycín je však potenciálne nefrotoxicke i ototoxické pre matku. Preto sa tiež snažíme vyhnúť jeho používaniu v tehotenstve.

Odporúčania pre prax

Tak, ako sa vyhýbame podávaniu akýchkoľvek liekov tehotným ženám, aj **antibiotiká podávame v tehotenstve len ak sú jasne indikované**. Vyberáme liek, ktorý pôsobí cielene na daný patogén a dobre preniká do postihnutého tkaniva. Máme na pamäti možnosť zmeny vo farmakokinetike antibiotika, a tým aj potrebu zmeny dávkovania lieku. V prípade, že potrebu-

jeme použiť antibiotiká s úzkym terapeuticko-toxickým rozpätím (aminoglykozidy, vankomycín), je vhodné kontrolovať ich hladiny v krvi pacientky. Ak chceme liečiť zároveň infekciu plodu, vyberáme antibiotiká, ktoré dostatočne prenikajú cez placentu do tkanív plodu. Pri viacerých alternatívach **vyberáme tie, ktoré sú najbezpečnejšie pre matku i plod**. Pri tom berieme do úvahy bezpečnosť vo vzťahu k danému štádiu vývoja plodu. V prípade závažných infekcií sa riadime skúsenosťou, že **nedostatočná liečba je pre matku i plod oveľa nebezpečnejšia ako podanie rizikového antibiotika** (14).

Za veľmi dôležité považujeme informovanie pacientky o možných nežiadúcich účinkoch lieku, ich charaktere, ako aj o pravdepodobnosti ich výskytu. Je potrebné si overiť, či pacientka vysvetleniu porozumela. Často je potrebné pacientku upokojiť informáciou, že aj **napriek existujúcemu riziku sa väčšina detí matiek, ktoré užívali antibiotiká v tehotenstve, rodí úplne zdravých**. Opakovane sa totiž stretávame so ženami, ktoré sú presvedčené, že ak brali antibiotiká, ich dieťa bude s istotou ťažko malformované.

Ani správna životospráva bez užívania akýchkoľvek liekov nezaručuje žene narodenie úplne zdravého potomka. Alkohol a fajčenie zvyšujú riziko oveľa viac ako užívanie liekov. Najväčšie zvýšenie rizika, ktoré sme našli vyčíslené v relatívne veľkej liekovej štúdií (trimetoprim) bolo o 2,5% (z 3% v populácii, ktorá antibiotikum neužívala na 5,5% v skupine, ktorá antibiotikum užívala). Aj tomuto riziku sa však môžeme vyhnúť správnou farmakoterapiou v tehotenstve.

Literatúra

1. Montella KR. Pulmonary pharmacology in pregnancy. Clinics in chest medicine, 1992 Dec; 13 (4), pp. 587–595.
2. Bossens M. Antibiotiques et grossesse. Revue medicale de BRuxelles, 2001 Sep; 22 (4), pp. A206–A203.
3. Vaulles MB, Ramin KD, Ramsey PS. Syphilis in pregnancy: a review. Primary care update for OB/GYNS, Volume 7, Issue 1, Jan-Feb 2000, pp. 26–30.
4. Trejbalová M, Židek Š, Trejbal E. Riziko farmakoterapie v gravidite. Vydavateľstvo Osveta. Martin, 1986.
5. Elis J, Elisová K. Léky v těhotenství. Avicenum, zdravotnické nakladatelství. Praha, 1989.
6. Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma. FDA Consumer magazine, May-Jun 2001.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.
8. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? Journal of antimicrobial chemotherapy 46 Suppl 1: Sep 2000; 29–34; 63–65.
9. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A teratological study of lincosamides. Scandinavian journal of infectious diseases 2000; 32: 579–580.
10. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. Obstetrics and gynecology 84 (4), Oct 1994: 535–538.
11. Leung D, Venkatesan P, Boswell T, Innes JA, Wood MJ. Treatment of typhoid in pregnancy. Lancet 1995; 346: 648.
12. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scandinavian journal of infectious diseases 2000; 32 (3): 309–313.
13. Krčméry V ml. a kol. Manuál antimikrobiálnej chemoterapie. Vydavateľstvo Osveta. Martin, 1993.
14. Fargašová J, et al. Absencia včasnej i neskorej teratogenicity po podaní potenciálne teratogenických antibiotík u 214 novorodencov. In: Acta chemotherapeutica, 1/2004: 23–30.

• aktuálnosť • komplexnosť • personalizácia • regionálnosť • vzdelávanie

**Staňte sa užívateľmi portálu
www.zdravcentra.sk**

Chcete si vytvoriť internetovú prezentáciu ordinácie?
Hľadáte komplexné odborné informácie?



zdravcentra.sk
PRIMÁRNA STAROSTLIVOSŤ



e-mail: zdravcentra@zdravcentra.sk

ZENTIVA