

# Farmaceutyki – pomoc czy zagrożenie dla kobiet w ciąży?

Bartłomiej Niżnik<sup>1</sup>, Karolina Gawel<sup>2</sup>, Beata Stanisz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.

Adres do korespondencji: Bartłomiej Niżnik, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Collegium Chemicum, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, e-mail: bniżnik@ymail.com

## Stosowanie antybiotyków u kobiet ciężarnych

Najczęstszym powodem stosowania antybiotyków u kobiet w ciąży są zakażenia bakteryjne, które nieleczone mogą niekorzystnie wpływać na rozwój płodu. Około 37% leków stosowanych u kobiet w ciąży stanowią antybiotyki i są najczęściej przepisywanymi lekami zaraz po witaminach [1, 2]. **Tabela 1** przedstawia dane z niektórych krajów europejskich dotyczących stosowania doustnych leków przeciwbakteryjnych w ciąży w podstawowej opiece zdrowotnej. W badaniu Petersena i wsp., prowadzonym w latach 1992–2007 na 114999 ciężarnych pacjentkach, w populacji brytyjskiej zauważono zwiększenie ilości antybiotyków przepisywanych ciężarnym w podstawowej opiece zdrowotnej. Było to spowodowane zwiększeniem stosowania penicylin o szerokim spektrum działania i cefalosporyn. Podstawowe wskazania do antybiotykoterapii, które odnotowano to: zakażenia dróg oddechowych, moczowych, zakażenia skóry i ucha [3].

Ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód leki, w aspekcie ich stosowania w ciąży, zostały zakwalifikowane wg podziału Amerykańskiej

**Pharmaceuticals – help or threat to pregnant women?** · Pregnant women, like other people, may suffer from many illnesses. Each pathological condition of the body requires treatment and in particular pregnant woman should be under constant and individual care and should not be encouraged to any form of self-treatment. Therapy of pregnant women should take many aspects into consideration. Information about the harmful effects of drugs used during pregnancy is mainly collected from clinical cases, during which their side effects have been revealed. Toxicological studies of new drugs cannot be conducted on pregnant women, hence little is known about the dangers of drugs on the fetus. **Keywords:** pregnancy, antibiotics, COX inhibitors, anti-inflammatory drugs, analgesics.

© Farm Pol, 2014, 70(7): 373–384

Agencji Leków i Żywności (*Food and Drug Administration, FDA*) do pięciu kategorii:

- A – badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód;
- B – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych;

**Tabela 1.** Chemioterapeutyki stosowane u kobiet ciężarnych w niektórych krajach europejskich [3]

Kraj	Okres	% ciężarnych kobiet otrzymujących antybiotyki	% kobiet otrzymujących antybiotyki w każdym trymestrze			Najpopularniejsze antybiotyki
			I trym.	II trym.	III trym.	
Finlandia	1999 r.	24,1	–	–	–	–
Francja	2004–2005 r.	42	–	–	–	amoksylicyna
Niemcy	2000–2001 r.	27	8	12	12	–
USA	1996–2000 r.	39,8	18,3	17,2	17,7	amoksylicyna
Norwegia	2004–2006 r.	–	10	9,5	12	penicyliny
Holandia	1994–2004 r.	–	6	7,5	8,5	–

- C – badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych – stosowanie, gdy korzyść wynikająca ze stosowania leku u matki przewyższa ryzyko działań niepożądanych u płodu;
- D – istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi, wynikające ze szkodliwego działania na płód, stosowanie jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być użyte;
- X – leki bezwzględnie przeciwwskazane dla kobiety ciężarnej [4].

### Penicyliny

Nie ma wątpliwości, że penicyliny są najczęściej rekomendowaną grupą antybiotyków do stosowania u kobiet w ciąży [5]. Charakteryzują się niewielką toksycznością narządową, łatwo penetrują przez barierę łożyskową, w małym stopniu wydzielane są do mleka (<25%) [1]. W badaniu węgierskim prowadzonym w latach 1980–1996 na dużej populacji kobiet ciężarnych penicyliny stanowiły 84,3% wszystkich antybiotyków [5]. W tabeli 2 przedstawiono przegląd podstawowych penicylin stosowanych u kobiet w ciąży i karmiących.

Wskazania do stosowania penicylin w ciąży są szerokie i obejmują: zakażenia paciorkowcami grupy A, nosicielstwo paciorkowca grupy B (profilaktyka w czasie porodu), przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, pozaszpitalne zapalenie płuc, zapalenie zatok, oskrzeli, zakażenia dwoinką zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia dwoinką rzeżączki, zakażenia dróg moczowych.

Najczęstsze działania niepożądane to: wysypka, alergie, objawy dyspeptyczne, wstrząs [12].

Stosowanie amoksyliny u kobiet we wczesnej ciąży może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia rozszczepu warg i podniebienia u noworodków, czego nie odnotowano w przypadku stosowania innych penicylin i cefalosporyn [2].

Porównując farmakokinetykę niektórych penicylin u kobiet ciężarnych z nieciężnymi, wykazano zmiany parametrów farmakokinetycznych, m.in. redukcję AUC, okresu półtrwania –  $t_{0,5}$ , wzrostu klirensu nerkowego i osocznego. Aby uzyskać stężenie terapeutyczne piperacyliny, penicyliny V i ampicyliny we krwi kobiet ciężarnych, należy zwiększyć dawkę lub skrócić przedział dawkowania tych leków (patrz tabela 2) [8, 9, 11].

Wszystkie penicyliny należą do kategorii bezpieczeństwa B.

Karboksypenicyliny i ureidopenicyliny nie są zalecane w ciąży z uwagi na działania niepożądane, tj. trombocytopenię, zaburzenia czynności wątroby i krzepliwości krwi oraz przejściową leukopenię, neutropenię i eozynofilię [1].

### Cefalosporyny

Cefalosporyny są po penicylinach drugą najczęstszą grupą antybiotyków rekomendowanych w ciąży [13]. Według klasyfikacji FDA należą do kategorii B. Łatwo i szybko przenikają przez barierę łożyskową, osiągając duże stężenie u płodu i w wodach płodowych, lecz stężenie we krwi kobiety w ciąży jest wyraźnie mniejsze niż u kobiet nieciężarnych

**Tabela 2.** Charakterystyka penicylin stosowanych w terapii kobiet ciężarnych i karmiących

Antybiotyk	Uwagi	Zalecana modyfikacja dawkowania u kobiet ciężarnych	Możliwość stosowania w okresie laktacji	Piśmiennictwo
Benzylopenicylina	szybkie przenikanie do płodu	1 mln j.m., co 4 godz. w profilaktyce zakażeń paciorkowcem grupy B w trzecim trymestrze ciąży	tak	[1, 6, 7]
Fenoksymetylopenicylina	forma doustna leku	skrócenie przedziału dawkowania – co 6–8 godz. zamiast co 12 godz.	tak	[1, 6, 8]
<b>Penicyliny izoksazolowe</b>				
Dikloksacylina	brak przeciwwskazań do stosowania leku w ciąży	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6]
Kloksacylina	wiązanie z białkami >90% (słabe przenikanie do płodu)	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6]
<b>Aminopenicyliny</b>				
Amoksyliny	dobre przenikanie przez łożysko, połączenia z kwasem klawulanowym nie stosuje się w okresie okołoporodowym	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 6, 9]
Ampicylina	całkowicie przechodzi przez łożysko	wzrost dawki lub skrócenie przedziału dawkowania, modyfikacja dawkowania przy niewydolności nerek	tak	[1, 6, 10]
<b>Karboksypenicyliny</b>				
Tikarcylina	stosowanie u ciężarnych kobiet tylko w zagrożeniu życia	modyfikacja dawkowania przy niewydolności nerek	tak	[1, 6]
<b>Ureidopenicyliny</b>				
Piperacylina	słabe przenikanie do płynu owodniowego, stosowanie u ciężarnych kobiet w zagrożeniu życia	wzrost dawki terapeutycznej	tak	[1, 6, 11]

**Tabela 3.** Charakterystyka cefalosporyn stosowanych w terapii kobiet ciężarnych i karmiących

Antybiotyk	Uwagi	Modyfikacja dawkowania u kobiet w ciąży	Stosowanie u kobiet w okresie laktacji	Piśmiennictwo
<b>Cefalosporyny I generacji</b>				
Cefadroksyl	nie stosować w I trymestrze	wzrost dawki	tak	[1, 6, 13]
Cefaleksyna	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Cefazolina	nie stosować u kobiet z niewydolnością nerek i wątroby, wiązanie z białkami ok. 90%	bez zmian w profilaktyce zabiegów ginekologicznych i położniczych	–	[1, 19]
<b>Cefalosporyny II generacji</b>				
Cefamandol	unikąć w ciąży z powodu hipotrombinemii	–	–	[1]
Cefuroksym	osiąga wysokie stężenie w osoczu płodu i w płynie owodniowym	zwiększenie dawki	tak	[1, 14]
Aksetyl cefuroksymu	uważany za bezpieczny w ciąży w trymestrach: I, II, III	–	tak	[6, 20]
Cefoksytyna	nie stosować w I trymestrze ciąży	–	–	[1]
<b>Cefalosporyny III generacji</b>				
Cefotaksym	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Ceftazidim	nie stosować w I trymestrze	–	tak	[1, 6]
Ceftriakson	przydatny zwłaszcza w ostatnich 3 miesiącach ciąży	dawkowanie bez zmian	tak	[1, 21]

[1]. Analiza stężenia cefradyny, cefuroksymu i cefazoliny wskazuje na potrzebę zwiększenia dawki w ciąży w celu uzyskania stężeń terapeutycznych [14, 15]. Cefalosporyny przenikają do mleka matki w ilości <25%. Amerykańskie Towarzystwo Pediatriczne uznaje stosowanie u kobiet cefalosporyn I i II generacji w celach terapeutycznych podczas karmienia piersią [1].

Cefalosporyny są stosowane przez ciężarne kobiety zgodnie z zaleceniami lekarza w: profilaktyce okołoperacyjnej (cefalosporyny I generacji), zakażeniach dróg moczowych (w tym ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek), zapaleniu narządów miednicy mniejszej, zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, poważnych infekcjach wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, sepsie wywołanej przez *Pseudomonas aeruginosa*. Cefalosporyny wykazują oporność krzyżową z penicylinami [6, 12].

Kilka cefalosporyn jest przeciwwskazane w I trymestrze ciąży (tabela 3). Jak dotąd brak spójnych badań odnośnie do występowania wad rozwojowych u płodu kobiet, które stosowały cefalosporyny w I trymestrze ciąży. Einarson i wsp. wykazują możliwość występowania wad wrodzonych u noworodków po ekspozycji kobiet w I trymestrze ciąży na cefaleksynę, cefaklor, ceftriakson, cefuroksym [16]. Jednak inni autorzy, jak: Briggs i wsp. (2002) oraz Czeizel i wsp. (2001) wykazali brak związku pomiędzy stosowaniem cefalosporyn w ciąży a obecnością poważnych wad rozwojowych u płodu i ryzykiem teratogenności [17, 18].

### Karbapenemy

Karbapenemy to grupa antybiotyków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, wykazują

aktywność wobec drobnoustrojów tlenowych i bez-tlenowych oraz oporność na działanie β-laktamaz bakteryjnych [6]. Leki te stosuje się w ciąży w infekcjach okołoporodowych i poporodowych. W czasie lub po terapii mogą wystąpić biegunki, wysypka skórna, nudności, ból głowy [12, 22].

Brak jest badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania tych leków u kobiet ciężarnych [1]. Wykaz karbapenemów stosowanych u kobiet ciężarnych zamieszczono w tabeli 4.

### Aminoglikozydy

Są to antybiotyki bakteriobójcze, których efekt działania i objawy niepożądane są uzależnione od dawki leku [1, 6]. Aminoglikozydy są najczęściej stosowane w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi, prątkami gruźlicy, w połączeniu z antybiotykami β-laktamowymi, poprzez zwiększenie przepuszczalności dla antybiotyków β-laktamowych [6]. Z uwagi na działanie oto- i nefrotoksyczne nie

**Tabela 4.** Charakterystyka karbapenemów

Antybiotyk	Kategoria wg FDA	Uwagi	Piśmiennictwo
Imipenem	C	stosowanie w sytuacji zagrażającej życiu, działanie toksyczne w badaniu na ciężarnych małpach, należy zwiększyć dawkę leku u kobiet w ciąży	[1, 19, 22]
Meropenem	B	w ciąży stosować dawkę 1–2 g/24 godz. w formie 3-godz. wlewów dożylnych, brak danych o wydzielaniu leku do mleka kobiety karmiącej	[22, 23]
Doripenem	B	przenika do mleka w niewielkich ilościach, w badaniu na zwierzętach nie wykazuje zagrożenia dla rozwoju zarodka, brak danych o stosowaniu u kobiet w ciąży	[22, 24]
Ertapenem	B	należy przerwać karmienie piersią w trakcie terapii	[22]

powinno się ich stosować dłużej niż 7 dni [1], niektóre rodzaje zakażeń wymagają dłuższego podawania, np. bakteryjne zapalenie wsierdza.

Podczas ciąży dystrybucja antybiotyków aminoglikozydów jest zmniejszona, mimo to leki szybko przenikają do płodu i płynu owodniowego, uzyskując stężenie o połowę mniejsze we krwi kobiety w ciąży [1]. Amikacyna nie jest lekiem teratogennym, ale w badaniu na 391 kobietach ciężarnych z ekspozycją na amikacynę wykazano zaburzenia słuchu u 2,3% noworodków [16]. Gentamycyna jest ototoksyczna i nefrotoksyczna, natomiast nie ma raportów o jej teratogenności [6, 25]. Gentamycyna stosowana w zabiegach cesarskiego cięcia w standardowych dawkach osiąga niedostateczne stężenie we krwi ciężarnych z uwagi na zmienioną farmakokinetykę w ciąży [26].

W analizie Bourgeta i wsp. badano farmakokinetykę tobramycyny u kobiet w II i III trymestrze ciąży i wykazano zwiększony klirens leku, zmniejszony okres półtrwania. Zaproponowano podanie leku w jednorazowej dawce dobowej, wskazując na bezpieczeństwo i brak kumulacji leku w organizmie matki i płodu [27].

Większość autorów nie zaleca stosowania aminoglikozydów w okresie karmienia piersią, pomimo ich słabego wchłaniania z przewodu pokarmowego i niewielkiego stężenia w mleku matki [1].

### Makrolidy

Antybiotyki makrolidowe działają bakteriostatycznie, stanowią alternatywę dla chorych uczulonych na penicyliny [28]. Oprócz działania na bakterie Gram-dodatnie, ujemne i atypowe, mają właściwości immunomodulujące i przeciwzapalne [1]. Przegląd makrolidów zawarto w tabeli 5. Wszystkie makrolidy są przeciwwskazane u matek karmiących piersią, ponieważ kumulują się w mleku i mogą zaburzyć funkcjonowanie flory saprofitycznej jelit u noworodka [1].

Erytromycynę można stosować u kobiet w ciąży z zachowaniem ostrożności z wyjątkiem

jej pochodnej estolanu erytromycyny. Estolan erytromycyny może spowodować zapalenie wątroby z cholestazą, zwłaszcza przy leczeniu trwającym powyżej 10 dni [6, 28]. Sorensen i wsp. wskazują na związek pomiędzy ekspozycją na erytromycynę w trakcie ciąży i karmienia piersią a występowaniem zwężenia odźwiernika u noworodków [29]. Erytromycyna może wywoływać nudności i wymioty u ciężarnych, powodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz interakcje z innymi lekami [1, 6].

Klarytromycyna daje mniej objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu do erytromycyny [1]. Jednak stosowana we wczesnej ciąży u szczurów i królików w dawkach 2–4 razy większych niż u ludzi powodowała nieprawidłowości sercowo-naczyniowe i rozszczep podniebienia u potomstwa (FDA 2000). W badaniu prowadzonym na 401 kobietach w I trymestrze ciąży odnotowano wzrost ryzyka poronienia w porównaniu do grupy kontrolnej, natomiast nie wykazano związku pomiędzy stosowaniem klarytromycyny we wczesnej ciąży a ryzykiem wad rozwojowych u płodu [30].

Lekiem, który zasługuje na szczególną uwagę w tej grupie jest azytromycyna. Jest antybiotykiem o szerokich wskazaniach (patrz tabela 5), dobrze tolerowanym, dającym mniejsze objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [31]. Azytromycyna stosowana jest z powodzeniem w ciąży, w połączeniu z chlorochiną, w leczeniu malarii i chorób przenoszonych drogą płciową [32]. Wykazuje prawie niezmienną farmakokinetykę u kobiet ciężarnych w porównaniu z nieciążnymi: okres półtrwania odpowiednio 78 i 79 godz., średnie AUC odpowiednio 28,7 i 31,8 mg/h/mL [33]. Azytromycyna nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, których metabolizm jest związany z cytochromem P450, osiąga stężenie w tkankach przewyższające wielokrotnie stężenie w surowicy, posiada wygodne dawkowanie raz na dobę, skraca leczenie do 3–5 dni [6].

**Tabela 5.** Wskazania do stosowania u kobiet ciężarnych i karmiących oraz działania niepożądane antybiotyków makrolidowych [12]

Lek	Kategoria wg FDA	Wskazania do stosowania u kobiet w ciąży	Stosowanie w okresie laktacji	Działania niepożądane
Erytromycyna	B	zakażenia bakteriami atypowymi	nie	biegunki, hepatotoksyczność
Klarytromycyna	C	zakażenia górnych dróg oddechowych, eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> , u chorych na AIDS w atypowych mykobakteriozach, atypowe zapalenie płuc	nie	zaburzenia żołądkowe
Roxitromycyna	B	zakażenia <i>Chlamydia trachomatis</i> i <i>Ureoplasma urelyticum</i>	nie	zaburzenia żołądkowe, wysypka
Spiromycyna	C	lek z wyboru w toksoplazmozie w I trymestrze ciąży [28]	nie	zaburzenia żołądkowe, wysypka
Azitromycyna	B	atypowe zapalenie płuc, zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych ( <i>Haemophilus influenzae</i> ), zapalenie cewki moczowej wywołane przez <i>Ureoplasma</i> i <i>Chlamydia</i>	nie	zaburzenia żołądkowe, bóle głowy

### Linkozamidy

Przedstawicielem tej grupy leków jest klindamycyna. Jest stosowana w zakażeniach ziarenkowcami tlenowymi, w zakażeniach z udziałem beztlenowców i zakażeniach w obrębie miednicy mniejszej [6, 12]. W badaniu Einarson i wsp. na 647 noworodkach z ekspozycją na klindamycynę w I trymestrze ciąży nie odnotowano działania teratogennego [16]. Lek należy do kategorii bezpieczeństwa B według FDA.

### Tetracykliny

Tetracykliny są przeciwwskazane u kobiet w ciąży, zwłaszcza w jej drugiej połowie. Są chelatowane, tworząc kompleks z fosforanem wapnia. Produkty ich utlenienia powodują przebarwienia i apłazję zawiązków zębowych. W przypadku pierwszych zębów do wywołania przebarwienia wystarczy podanie 1,0 g/24 godz. tetracyklin przez 3 dni w I trymestrze ciąży [1]. Tetracykliny hamują wzrost chrząstek stawowych u płodu, mogą powodować uszkodzenie wątroby, zwłaszcza przy niewydolności nerek [1, 6]. Przeciwwskazane są również w okresie karmienia piersią, ponieważ przenikają do mleka [1]. Niektórzy autorzy przekonują, że tetracykliny są bezpieczne w pierwszych trzech miesiącach ciąży, jednak kategoria D wg FDA powinna sugerować ostrożność w stosowaniu tej grupy leków u kobiet ciężarnych [34].

### Glikopeptydy

Glikopeptydy stanowią alternatywę w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi, gdy penicyliny i cefalosporyny okazują się nieskuteczne w terapii lub w przypadku alergii na antybiotyki β-laktamowe. Stosuje się je w zakażeniach *Staphylococcus aureus*, np. w posocznicy czy w zapaleniu szpiku kostnego, a także doustnie w zakażeniach *Clostridium difficile*. Wankomycyna jest także stosowana w profilaktyce bakteryjnego zapalenia wsierdza u kobiet z nietolerancją penicylin oraz przed porodem u kobiet z wypadniętą zastawką mitralną [1].

U kobiet w ciąży wankomycynę stosuje się jedynie w sytuacjach zagrożenia życia (kat. C wg FDA) [1]. W badaniu Reyes M.D. i wsp. przy wielokrotnym stosowaniu wankomycyny u kobiet w ciąży nie wykazano działania nefro- i ototoksycznego w pierwszym roku życia dziecka [35]. Jednak znaczny wzrost stężenia histaminy we krwi po podaniu wankomycyny może spowodować skurcze macicy u ciężarnej [36]. Wankomycyna przenika do mleka w stężeniu zbliżonym do stężenia w surowicy matki [1].

W przypadku teikoplaniny brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży [12].

### Polimyksyny

Przedstawicielem tej grupy leków jest kolistyna, obejmującą w swoim spektrum bakterie Gram-ujemne [6]. Jest przeciwwskazana w okresie ciąży i karmienia piersią [1]. Przechodzi przez łożysko i w niewielkim stopniu przenika do mleka kobiety karmiącej. Jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna [6]. Należy do kategorii bezpieczeństwa C wg FDA.

### Chinolony

Pierwszą grupę stanowią chinolony stosowane w zakażeniach dróg moczowych: kwas nalidikowy, pipemidowy i cinoksacyna. Leki te są przeciwwskazane głównie w I i III trymestrze ciąży [37].

Do drugiej grupy zalicza się pochodne fluorowane: ciprofloksacynę, enoksacynę, norfloksacynę, pefloksacynę [1], lewofloksacynę [6]. Fluorochinolony mają szersze wskazania, takie jak: zakażenia dróg moczowych i oddechowych, zakażenia skóry i tkanek miękkich.

W badaniu kanadyjskim Berkovitcha i wsp. monitorowano stosowanie norfloksacyny i ciprofloksacyny u kobiet z infekcją dróg moczowych w I trymestrze ciąży. Nie odnotowano wad rozwojowych płodu, zaburzeń w układzie mięśniowym i szkieletowym w porównaniu z grupą kontrolną [38]. Nie stwierdzono również działania teratogennego u zwierząt, jednak wykazano uszkodzenie chrząstki stawowej w okresie rozwojowym. Fluorochinolony są przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią [1].

### Nitrofurantoina

Nitrofurantoina jest stosowana głównie w leczeniu i profilaktyce zakażenia dróg moczowych. Spektrum przeciwbakteryjne jest szerokie i obejmuje tlenowe bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne oraz beztlenowce [6]. Nitrofurantoina może być stosowana w wyżej wymienionym wskazaniu u kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży. Natomiast we wczesnej ciąży jest przeciwwskazana i może być zastosowana tylko w przypadku braku innych opcji terapeutycznych [39].

### Sulfonamidy

Sulfonamidy w terapii zakażeń bakteryjnych obecnie mają mniejsze znaczenie z uwagi na antybiotyki, które są mniej toksyczne, a bardziej skuteczne [1]. Obecnie są one stosowane u kobiet ciężarnych w zakażeniach dróg moczowych, toksoplazmozie i w profilaktyce zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis carinii* oraz u ciężarnych z zespołem HIV.

Dobrze przenikają przez łożysko do płodu, szybko osiągając równowagę między krwią matki i płodu [4].



W badaniu Gashe i Gilstrapa (1997) nie wykazano działania teratogennego dla płodu. Sulfonamidy mogą być stosowane w II i III trymestrze ciąży (kategoria B) [39]. Jedynie w okresie okołoporodowym należą do kategorii D, gdyż powodują u noworodka m.in.: żółtaczkę, niedokrwistość aplastyczną i hemolityczną oraz *kernicterus* [1]. Natomiast stosowanie sulfonamidów w I trymestrze jest dyskusyjne i należy go unikać [39].

Nie należy podawać sulfonamidów i ich połączeń w okresie karmienia piersią, zwłaszcza wcześniaków i noworodków z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Bezwzględnie przeciwwskazane w okresie karmienia piersią są: sulfadoksyna z pirymetaminą oraz salazosulfapirydyna. Przenikają do mleka matki w dużym stężeniu [1].

### **Metronidazol**

Jest to chemioterapeutyk z grupy nitroimidazolopochodnych, aktywny wobec beztlenowców i pierwotniaków, należy do kategorii B wg FDA. Powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, metaliczny smak w ustach i bóle głowy. Nie wykazano toksycznego działania metronidazolu u kobiet w ciąży i u noworodków, jednak zauważono działanie karcynogenne po dużych dawkach u gryzoni [34, 40]. Lek przechodzi przez łożysko do krążenia płodu, jest przeciwwskazany w I trymestrze ciąży [1].

Nie zaleca się stosowania metronidazolu w trakcie karmienia piersią, z uwagi na wysokie stężenie (60–100% w stosunku do stężenia w surowicy matki), jakie osiąga w mleku [6, 34].

### **Fosfomycyna**

Lek należy do kategorii B. U kobiet ciężarnych stosuje się fosfomycynę w nieskomplikowanych infekcjach dróg moczowych. Może powodować zaburzenia gastryczne i biegunki [12]. W infekcji dolnych dróg moczowych u kobiet ciężarnych jednorazowa dawka trometamolu fosfomycyny (3 g) okazała się równie skuteczna co trzydniowa doustna terapia ceftabutinem (uzyskano sukces terapeutyczny w 95,2% przypadków z użyciem fosfomycyny i w 90,0% przypadków z użyciem ceftibutenu) [41]. Lek jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią. Z powodu braku danych o toksyczności powinien być stosowany u kobiet w ciąży, kiedy spodziewane korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko [6].

### **Chloramfenikol**

Lek należy do kategorii D, stosuje się go w salmonellozie, durze brzuszonym, gorączce Gór Skalistych. Powoduje zaburzenia hematologiczne, a stosowany w ostatnim okresie ciąży może się przyczynić do zapaści sercowo-naczyniowej u noworodka („syndrom szarego dziecka”) [12]. Chloramfenikol

przechodzi przez łożysko, jest przeciwwskazany przed 12 i po 28 tyg. ciąży oraz w trakcie karmienia piersią. Stosuje się go wyłącznie w sytuacji zagrażającej życiu kobiety [1].

### **Oksazolidynony**

Przedstawicielem tej grupy jest linezolid [6]. Jest stosowany w zakażeniach enterokokami opornymi na wankomycynę (VREF) i w zakażeniach gronkowcami opornymi na metycylinę (MRSA). Powoduje zaburzenia gastryczne i przebarwienie języka. Należy do kategorii C, w badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, jednak okazał się toksyczny dla płodów u gryzoni (zmniejszenie masy płodu, zaburzenia rozwoju szkieletu). Z powodu braku danych dotyczących stosowania linezolidu u kobiet w ciąży lek powinien być stosowany tylko w przypadku braku innych opcji terapeutycznych [12].

W badaniach na gryzoniach wykazano również znaczne wydzielanie leku do mleka [42].

### **Rifampicyna**

Jest to antybiotyk półsyntetyczny, pochodna rifampicyny SV o działaniu bakteriobójczym [6]. Rifampicyna, obok izoniazidu, etambutolu i pirazynamidu, jest lekiem pierwszego rzutu w gruźlicy u kobiet ciężarnych. W badaniu na 442 ciężarnych (w tym 109 w I trymestrze) nie odnotowano zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu, jednak w innej analizie na 204 kobietach ciężarnych odnotowano nieprawidłowości u 4,4% noworodków [43]. Badania przeprowadzone na gryzoniach otrzymujących wysokie dawki leku wykazały działanie teratogenne. Rifampicyna stosowana w ostatnich miesiącach ciąży może spowodować poporodowe krwotoki zarówno u matki, jak i u płodu [44]. Lek należy do kategorii C wg FDA. W niewielkim stopniu przenika do mleka [6].

## **Stosowanie leków przeciwwzapalnych u kobiet ciężarnych**

Dostęp do leków bez recepty wciąż rośnie, zarówno w aptekach, ale również w miejscach bez personelu z fachową wiedzą medyczną, takich jak: sklepy wielobranżowe, markety, stacje benzynowe czy przydrożne kioski. Taka sytuacja powoduje znaczne ułatwienie w dostępie do leków, które mogą być zastosowane w łagodzeniu wielu objawów towarzyszących ciąży, np. ból, zgaga, nudności, zaparcia czy gorączka. Wśród ogromnej ilości obecnych preparatów najczęściej wybieranymi są leki przeciwgorączkowe oraz przeciwbólowe, mające w swoim składzie nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX). Badania pokazują, że aż 92,6% kobiet w trakcie ciąży przyjmuje leki dostępne bez

recepty, z czego 20% stosowało ponad pięć różnych preparatów [45]. W Stanach Zjednoczonych każdego roku około 1,5 miliona kobiet stosuje inhibitory COX w okresie zapłodnienia i w czasie wczesnego rozwoju płodu [46]. W większości przypadków zakup środka przeciwbólowego powodowany jest przez bóle głowy, pleców oraz bóle w okolicach pachwin. Około 65,5% z 23 tysięcy zapytanych przyszłych mam zażyło dowolny lek chociaż raz w trakcie ciąży [45].

Najczęściej stosowanymi inhibitorami COX są pochodne kwasu propionowego (ibuprofen oraz naproksen), pochodna kwasu salicylowego (aspiryna), kwasu indoiloctowego (indometacyna) oraz kwasu enolowego (piroksydam). Wśród przebadanych kobiet przed potwierdzeniem o zajściu w ciążę najczęściej stosowanym lekiem przeciwbólowym był paracetamol (63%), następnie inhibitory COX (31%) oraz aspiryna (9%).

Nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy, wcześniej znane jako niesteroidalne leki przeciwzapalne (NLPZ), stosowane są również w wielu jednostkach chorobowych dotyczących kobiety w wieku od 15 do 25 roku życia, dlatego mogą one wpływać na możliwości zachodzenia w ciążę. Inhibitory COX stanowią główną terapię w leczeniu nieswoistego zapalenia jelit czy reumatoidalnym zapaleniu stawów. Nieselektywne inhibitory COX nie wykazują działania teratogennego i mogą być stosowane podczas pierwszego oraz drugiego trymestru ciąży, choć badania potwierdziły szkodliwe działanie na płód oraz matkę podczas stosowania w trakcie długotrwałej terapii. Pomimo że istnieje wiele badań o stosowaniu inhibitorów COX w ciąży, wciąż nie dysponujemy jeszcze wieloma badaniami epidemiologicznymi, które badałyby teratogenne ryzyko ich stosowania. Zaś obecne wyniki badań nad działaniem teratogennym tych leków stosowanych u ludzi w trakcie ciąży są niespójne [47]. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że inhibitory COX o wysokim stosunku inhibicji izoformy COX-1 do COX-2 mogą powodować powstawanie wad rozwojowych. Nieodwracalne hamowanie COX-1 i COX-2 charakteryzuje się bardziej toksycznym działaniem niż inhibicja odwracalna [46]. Co więcej, udowodniono, że blokowanie izoformy COX-1 może prowadzić do wad w rozwoju przepony oraz zaburzeń układu sercowego. Jest to spowodowane obecnością COX-1 w zarodku podczas rozwoju układu krążenia [48]. Udowodniono, że narażenie matki na leki przeciwzapalne może powodować wzrost ciśnienia płucnego, niekorzystnie wpływać na funkcje nerek oraz po 20 tygodniu ciąży aż piętnastokrotnie zwiększyć ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego (Botalla). Zarówno COX-1, jak i COX-2 wytwarzane są w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich przewodu Botalla.

Z tego powodu leczenie inhibitorami COX powinno zakończyć się przed upływem 32 tygodnia ciąży. Już w 1975 r. Turner i Collins udowodnili negatywny wpływ kwasu salicylowego na płodność oraz masę urodzeniową u niemowląt. Natomiast badania z 1980 r. przeprowadzone przez Perkins'a i zespół wykazały, że stosowanie kwasu salicylowego, poprzez zahamowanie syntezy prostaglandyn, powoduje zamknięcie przewodu Botalla oraz nadciśnienie płucne u noworodków [47].

Poprzez stymulowanie skurczów macicy oraz zwiększenie rozwarcia szyjki macicy prostaglandyny odgrywają ważną rolę w przebiegu porodu. Inhibitory cyklooksygenazy mogą przedłużać ciążę oraz poród. Zarówno indometacyna, aspiryna, ibuprofen, sulindak, diklofenak i ketoprofen, jak i swoiste inhibitory COX-2 nimesulid oraz meloksydam są stosowane do zatrzymania przedwczesnego porodu. Pomimo doniesień o braku działania teratogennego leków przeciwzapalnych, badania naukowe M. Eronena nad indometacyną pokazały zwiększone ryzyko powstawania różnych rodzajów niekorzystnych zmian w rozwoju płodu, m.in. zwiększone ryzyko nadciśnienia płucnego, dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz zespół zaburzeń oddychania noworodka [49].

Inhibitory COX, składniki wielu leków dostępnych na objawy grypy i przeziębienia, stosowane są w leczeniu bólu różnego pochodzenia. Niestety ich działanie toksyczne na płód nie zostało całkowicie udowodnione, a ponadto zauważono zwiększone ryzyko poronień. Mechanizm takiego procesu powiązany jest z powstawaniem prostaglandyn, a w szczególności prostaglandyny E (PGE), która odpowiedzialna jest za implantację zarodka oraz tworzenie łożyska [50]. Prostaglandyny odgrywają istotną rolę w zajściu i podtrzymaniu ciąży. Badania na myszach udowodniły, że stosowany u nich inhibitor COX-2 obniżał zdolności rozrodcze poprzez m.in. zmniejszoną zdolność implantacji oraz zaburzenia w przepływie łożyskowym. Podanie prostaglandyn powodowało odwrócenie tego procesu [50].

Badania łączące inhibitory COX z ryzykiem poronienia nie są dostatecznie rozstrzygające. Skutkuje to brakiem informacji o ekspozycji na leki przeciwzapalne dostępne bez recepty. Badania przeprowadzone w Kanadzie i USA, w których wykorzystano dane o przepisanych kobietom w ciąży inhibitorom COX, sugerują na zwiększone ryzyko poronienia. Choć leki przepisywane na receptę w znacznym stopniu różnią się od tych dostępnych bez recepty, chociażby pod względem dawki leku i długością stosowania. Dlatego też w badaniu *Right from the Start* (2004–2010), w którym udział brało 2780 kobiet, podsumowano stosowanie inhibitorów COX dostępnych bez recepty stosowanych

w pierwszych tygodniach ciąży i ryzyku poronienia. Analiza danych pokazała brak statystycznego związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwzapalnych z ryzykiem poronienia. W odrębnym badaniu porównywano stosowanie salicylanów i również tu nie zaobserwowano żadnego statystycznie znaczącego powiązania [46]. W ostatnich latach kilka dużych badań kohortowych przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych oraz w krajach skandynawskich starało się ocenić teratogenne działanie nioselektywnych inhibitorów COX (również aspiryny) stosowanych podczas pierwszego trymestru ciąży. Żadne z nich, pomimo setek tysięcy zaangażowanych w badania kobiet w ciąży, nie udowodniło zwiększonego ryzyka powstawania wad wrodzonych [46].

Alternatywą mógłby okazać się paracetamol, selektywny inhibitor COX-3, który przez długi czas uważany był za relatywnie bezpieczny lek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy do stosowania podczas ciąży. Ewentualna mutagenność i genotoksyczność paracetamolu po podaniu dawek terapeutycznych jest bardzo mało prawdopodobna, jednakże najnowsze doniesienia wskazują zwiększone ryzyko wystąpienia astmy u potomstwa, jak również ryzyko przedwczesnego porodu, powstania zatorowości płucnej czy nawet stanu przedrzucawkowego.

W badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, w których uczestniczyło 229101 kobiet w ciąży, nie zaobserwowano zależności pomiędzy stosowaniem inhibitorów COX bez recepty a powstawaniem wad rozwojowych u płodu. Powstawanie wad rozwojowych u potomstwa, u których matki stosowały aspirynę wyniósł 4,9%, naproxen 4,8%, paracetamol 4,6% oraz ibuprofen 4,5% [45]. W badaniach przeprowadzonych w Danii wykazano podobne ryzyko powstawania wad rozwojowych u 1462 ciężarnych, które stosowały inhibitory COX na 30 dni przed porodem, jak i podczas trwania ciąży w stosunku do 17259 kobiet, które nie stosowały żadnej farmakoterapii. Ponieważ inhibitory COX są przeciwwskazane w Europie podczas pierwszego i trzeciego trymestru ciąży, w badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych uzyskiwano znacznie dokładniejsze wyniki ich stosowania. W badaniach przeprowadzonych w Norwegii tylko 2,0% kobiet użyło co najmniej jednego leku z aktywnym inhibitorem COX przepisane na receptę w pierwszym trymestrze ciąży [48].

Znany jest fakt szkodliwości inhibitorów COX podczas ich stosowania w trakcie trzeciego trymestru ciąży, co więcej – długotrwałe stosowanie może doprowadzić do anemii, zmniejszenia objętości płynów obwodowych oraz przedłużonego krwawienia podczas porodu, czego powodem jest zmniejszenie syntezy prostaglandyn. Szczególnie niebezpieczne krwawienie śródmózgowe może

pojawić się po zastosowaniu wysokich dawek aspiryny, między innymi dlatego stosowanie aspiryny powinno zostać przerwane co najmniej na tydzień przed porodem. Zmniejszenie syntezy prostaglandyn, a w szczególności inhibicja prostaglandyny  $PGF_{2\alpha}$ , powoduje również zmniejszenie aktywności macicy w ciąży [51].

Większość badań przeprowadzonych nad lekami przeciwzapalnymi i przeciwbólowymi opiera się na lekach jednoskładnikowych, jednak większość preparatów dostępnych na rynku to preparaty wieloskładnikowe, w których składach są często dwa lub więcej inhibitorów COX oraz inne substancje lecznicze, np. propyfenazonem, który nie posiada dostatecznych badań nawet na ciężarnych zwierzętach. Dlatego też kobiety ciężarne w sytuacjach bólowych, infekcyjnych przebiegających z gorączką, bólami mięśni co najwyżej mogą stosować leki jednoskładnikowe, gdyż one, stosowane krótkoterminowo, mogą zmniejszać do zera występowanie szkodliwych działań niepożądanych dla matki i płodu.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory COX mogą blokować zagnieżdżenie blastocysty. Dlatego kobiety, które starają się zajść w ciążę powinny unikać stosowania tych leków. Co więcej, selektywne inhibitory COX-2 mogą zakłócać owulację oraz dojrzewanie pęcherzyka jajowego, powodując tymczasową niepłodność, którą udowodniono badaniami USG.

Wymiana pomiędzy matką a płodem odbywa się poprzez łożysko, gdzie krew płodowa ulega perfuzji. W stworzonym w 1972 r. przez Schneider'a przyrządzie do badania perfuzji łożyskowej można obserwować przechodzenie leku z obiegu matki do obiegu płodowego [47]. Między innymi takie badania udowodniły, że wszystkie leki przeciwzapalne przekraczają łożysko i są dystrybuowane do krążenia płodu.

Regularne stosowanie aspiryny oraz innych leków przeciwzapalnych kojarzone jest ze zmniejszonym ryzykiem powstawania wielu rodzajów nowotworów w życiu dorosłym. Taką tezę zasugerowały dwa badania przeprowadzone na osobach dorosłych chorych na białaczkę. Podsumowując badanie z 2011 r., niestety nie udowodniono znaczącego powiązania pomiędzy stosowaniem leków przeciwbólowych OTC i ryzykiem zachorowania na białaczkę u dzieci [52]. W trakcie innego badania nie zauważono różnic pomiędzy śmiertelnością niemowląt kobiet, które przyjmowały aspirynę oraz kobiet, którym podawano placebo. Kolejne badanie nad samą aspiryną oraz w połączeniu z nadroparyną (nisko cząsteczkową heparyną), które przepiswane są kobietom z problemem częstych poronień w celu podtrzymania ciąży, nie zwiększyły szans na urodzenie żywego potomka w porównaniu do placebo [53].



Jak już wcześniej zostało wspomniane, nieswoista choroba zapalna jelit może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej atakuje osoby młode, a szczyt zachorowań przypada w okresie reprodukcyjnym, dlatego też zagadnienie związane ze stosowaniem leków w trakcie ciąży stanowi ważny problem kliniczny w terapii tego schorzenia. Ciąża jest rzadko całkowicie przeciwwskazana dla tych kobiet, choć na pierwsze ciążę należy zwrócić szczególną uwagę. Ciążę należałoby zaplanować w okresie remisji choroby, ponieważ ryzyko powikłań, działania niepożądane ewentualnie zastosowanej terapii oraz brak danych dotyczących długoterminowego ich stosowania mogą negatywnie wpływać na rozwijający się płód. Jak donosi literatura naukowa, większość pacjentek leczonych podczas nawrotu choroby urodziła zdrowe dzieci, z normalną wagą urodzeniową oraz dobrym wynikiem w skali Apgar, i w większości przypadków nie zanotowano żadnych wad wrodzonych. Większość leków stosowanych w terapii nieswoistego zapalenia jelit jest uważana za bezpieczne w czasie ciąży, a najlepiej udokumentowane bezpieczeństwo stosowania mają leki z grupy pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA), tiopuryn oraz kortykosteroidów. Bezwzględnie przeciwwskazane są: metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) oraz talidomid. MTX oraz misoprostol stosowane są jako środki we wczesnej aborcji [54]. Wciąż dyskusyjne jest stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$ , szczególnie w trzecim trymestrze ciąży [55].

Z wyjątkiem MTX większość leków, w tym 5-ASA, antybiotyki oraz kortykosteroidy wydają się być bezpieczne w ciąży. Bezpieczeństwo stosowania nowocześniejszych leków immunologicznych nie zostało jeszcze dokładnie ustalone. Choć optymistyczne są dane mówiące o 100 kobietach przyjmujących infliksimab oraz o ich potomstwie, które nie różniło się od ogólnej populacji [56].

### **Sulfasalazyna (SSZ) oraz mesalazyna (5-ASA)**

Badanie populacyjne opublikowane w 2001 r. nie wykazało żadnych anomalii w rozwoju noworodków matek, które stosowały SSZ w ciąży. Podobne badanie przeprowadzili w 1981 r. naukowcy Mogadam i wsp., w którym u 186 kobiet leczonych na nieswoiste zapalenie jelit stosowano sulfasalazynę (SSZ) oraz łączoną terapię SSZ wraz z terapią sterydową. Wyniki zachorowalności i śmiertelności płodu były porównywalne z 245 zdrowymi kobietami, u których nie stosowano żadnej terapii [46]. Sulfasalazyna stosowana u mężczyzn w zależności od dawki może obniżać ruchliwość oraz liczbę plemników, stan ten powraca do normy po około 2 miesiącach po odstawieniu leku. W 2006 r. w Los Angeles grupa naukowców udowodniła, że stosowanie

sulfasalazyny oraz 5-ASA nie powoduje żadnych działań ubocznych podczas stosowania w ciąży. Pomimo że obydwie substancje oceniono na kategorię B według FDA, zauważono ryzyko powstawania wad wrodzonych podczas stosowania sulfasalazyny tuż po zapłodnieniu oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Co ciekawe, obserwowano zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych u kobiet ciężarnych, które nie stosowały 5-ASA w trakcie drugiego i trzeciego trymestru. W tym przypadku za taki wynik badania uważa się ochronne działanie leku [56]. Należy pamiętać, że leczenie sulfasalazyną wymaga suplementacji kwasem foliowym, w dawce od 1 do 2 g dziennie. Zgodnie z aktualną wiedzą stosowanie preparatów z grupy pochodnych 5-ASA nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży. Bezpieczeństwo stosowania pochodnych 5-ASA z punktu widzenia przebiegu ciąży oraz ryzyka wystąpienia wad wrodzonych potwierdziła najnowsza metaanaliza z udziałem 2200 ciężarnych chorujących na nieswoiste zapalenie jelit. Należy kontynuować skuteczną terapię nawet wtedy, gdy ciąża została już potwierdzona, gdyż aktywny proces zapalny jest bardziej niebezpieczny dla płodu niż stosowane leki [56].

### **Kortykosteroidy**

Większość lekarzy jest zdania, że ogólnosystemowa terapia kortykosteroidami nie wpływa niekorzystnie na przebieg ciąży, pomimo że kortykosteroidy przenikają przez barierę łożyska [55]. Metaanaliza przeprowadzona z dziesięciu badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych z udziałem ponad 50800 pacjentek z różnymi rozpoznaniem, u których stosowano kortykosteroidy w ciąży, nie wykazały zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich wad wrodzonych [56]. Z kolei długotrwałe stosowanie w ostatnim trymestrze ciąży bardzo dużych dawek kortykosteroidów, takich jak: prednizon, prednizolon czy hydrokortyzon, niesie ze sobą teoretyczne ryzyko zmniejszenia syntezy endogennych kortykosteroidów w nadnerczach noworodka, czego następstwem może być niskie stężenie kortyzonu po porodzie, apatia oraz osłabiona aktywność [56]. Dane dotyczące budezonidu są znacznie bardziej ograniczone, dlatego przy jego stosowaniu u kobiet w ciąży należy zachować szczególną ostrożność. Teoretyczne ryzyko związane ze stosowaniem tego leku jest małe, gdyż budezonid podlega szybkiemu metabolizmowi w wątrobie i jedynie niewielka jego ilość przenika do krążenia, a następnie do mleka matki [55]. W badaniach na szczurach oraz królikach wykazano teratogenne i embriotoksyczne działanie budezonidu, choć wciąż uważany jest za bezpieczny w formie wziewnej [56]. Znajdująca się w łożysku dehydrogenaza 11 $\beta$ -hydroksysteroidowa przekształca

kortyzol i kortykosteron do względnie nieaktywnych form. Tylko około 10% leku przechodzi do krwi płodowej w niezmienionej formie. Glukokortykosteroidy z fluorem w pozycji 9 $\alpha$ , takie jak: betametazon i deksametazon, są w znacznie mniejszym stopniu metabolizowane przez łożysko. Zwiększone ciśnienie tętnicze, osteopenia, osteonekroza czy zwiększoną podatność na infekcje to główne działania niepożądane, które zauważono podczas stosowania w ciąży. W późniejszych stadiach ciąży powstaje ryzyko oporności insulinowej, a pojawiająca się nietolerancja glukozy może zostać zwiększona przez stosowanie glikokortykoidów, co w następstwie może zwiększyć ryzyko powstania cukrzycy ciężarowej [46]. Według niektórych autorów u niemowląt matek stosujących kortykosteroidy w ciąży obserwowano obniżoną masę urodzeniową. Infekcje u potomstwa występowały jednak sporadycznie. Pojedyncza dawka betametazonu lub deksametazonu zastosowana u kobiet z ryzykiem przedwczesnego porodu, pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży, znacznie zmniejsza ryzyko obumarcia płodu, zespołu zaburzeń oddychania noworodka oraz krwotoków śródmózgowych. Badania na zwierzętach dowodzą jednak, że długotrwałe stosowanie tych sterydów może niekorzystnie wpływać na rozwój mózgu, a ponadto deksametazon może niekorzystnie wpływać na neuropsychologiczny rozwój dziecka [46]. Kolejnymi nieczęstymi przypadkami występowania działań niepożądanych u noworodków, których matki stosowały wysokie dawki steroidów w ciąży, jest zaćma i niedoczynność kory nadnerczy. Właściwości przeciwzapalne oraz immunosupresyjne kortykosteroidów wykorzystywane są w farmakoterapii wielu schorzeń, takich jak: astma, atopowe zapalenie skóry czy inne stany alergiczne, choroby autoimmunologiczne czy nowotwory. Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu tych leków w ciąży, m.in. z powodu domniemanego ryzyka powstawania rozszczepów wargi i podniebienia u zwierząt i podejrzewa się możliwość występowania podobnego ryzyka u ludzi [57]. Związek pomiędzy rozszczepem wargi oraz podniebienia u niemowląt i stosowaniem kortykosteroidów podczas ciąży jest wciąż niejasny. Między innymi dlatego przez 12 lat zbierano dane do badania kohortowego wśród wszystkich żywych porodów w Danii, gdzie kortykosteroidy były zastosowane w 51973 przypadkach. W pierwszym roku życia u 1232 noworodków zauważono rozszczep wargi lub podniebienia, gdzie w 84 przypadkach matki stosowały kortykosteroidy w pierwszych trzech miesiącach ciąży. Dlatego nie zauważono znacznego statystycznego zwiększonego ryzyka powstawania rozszczepów warg lub podniebienia spowodowanych stosowaniem kortykosteroidów w ciąży bez względu na drogę podania (np. spray, inhalacje

czy postaci dermatologiczne) [57]. W dermatologii leki zawierające kortykosteroidy są najczęściej stosowaną grupą w leczeniu szeregu schorzeń skórnych, między innymi w ciąży, takich jak: egzema czy łuszczyca. Według niektórych autorów kortykosteroidy są generalnie dobrze tolerowane i stosowane zewnętrznie uważane są za bezpieczne do trzeciego trymestru ciąży [56]. Niestety inne badania nad kortykosteroidami stosowanymi zewnętrznie, np. w chorobach dermatologicznych, nie dostarczyły już tak optymistycznych wniosków, ponieważ zauważono tu zwiększone ryzyko powstawania rozszczepu wargi oraz podniebienia. Kortykosteroidy stosowane zewnętrznie u ludzi przekraczają barierę skórną. Co więcej, nawet kortykosteroidy o niskim potencjale, takie jak hydrokortyzon, przekraczają granicę łożyska, w tym przypadku aż 15% dawki w formie niemetabolizowanej [57]. Dawka oraz potencjał danego kortykosteroidu według badaczy nie ma wpływu na zwiększenie ryzyka powstawania rozszczepów wargi i podniebienia. Pomimo że badania nie wykazały zwiększonego ryzyka podczas doustnego i wziewnego stosowania kortykosteroidów, nie znaczy to, że mogą one być często stosowane w ciąży.

### Podsumowanie

W przypadku terapii przeciwbakteryjnej u kobiet ciężarnych należy uwzględnić oprócz korzyści terapeutycznych dla matki również ryzyko dla płodu. Z punktu widzenia farmakokinetyki najlepszym wyborem są leki, które źle penetrują przez łożysko i do mleka karmiącej, w wysokim stopniu wiążą się z białkami, osiągając niskie stężenie w płynie owodniowym i we krwi płodu.

Dlatego ordynując leki przeciwbakteryjne kobietom ciężarnym, należy wybrać te o pożądanej farmakokinetyce i znanym bezpieczeństwie. Bardzo istotne jest również stosowanie antybiotyku w dawce możliwie jak najniższej, ale skutecznej. Dawki subterapeutyczne mogą być nieskuteczne i również narażają ciężarną i jej dziecko na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Antybiotyki powinny być ordynowane, gdy są absolutnie konieczne w niektórych infekcjach bakteryjnych, nie powinny być nadużywane zwłaszcza w zakażeniach dróg oddechowych o etiologii wirusowej, gdyż terapia jest nie tylko nieskuteczna, ale także może powodować narastanie oporności. U kobiet ciężarnych należy również unikać polipragmatyki i stosowania antybiotyków w I trymestrze ciąży.

Z powodu braku długoterminowych badań niepewność o skali ryzyka przy zastosowaniu danego leku wymusza jak najostrożniejsze podejście do terapii kobiet w ciąży. Dane dotyczące stosowania leków w ciąży gromadzone są powoli, w sposób

niekontrolowany i bywają często niespójne. Informacje są nadal niewystarczające, przede wszystkim w odniesieniu do efektów długoterminowych u potomstwa narażonego na działanie leków stosowanych w trakcie ciąży. Pozytywne doniesienia badań należy raczej interpretować jako wyniki o niskiej wadze statystycznej, w której zaobserwowano nieznaczłą liczbę przypadków. Podczas ciąży powinno się, w miarę możliwości, unikać wszelkich leków. Ogólną zasadą zaś w takich przypadkach jest podawanie tylko tych leków, które są absolutnie niezbędne i możliwie najbezpieczniejsze.

Otrzymano: 2014.05.22 · Zaakceptowano: 2014.06.02

## Piśmiennictwo

- Kmiecik-Kolady K., Tomala J.: *Farma koterapia w okresie ciąży*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998.
- Lin K.J., Mitchell A.A., Yau W.P., Louik C., Hernández-Díaz S.: Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2012, 23(5): 699–705.
- Petersen I., Gilbert R., Evans S., Ridolfi A., Nazareth I.: Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother*. 2010, 65: 2238–2246.
- Orzechowska-Juzwenko K.: *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Wrocław, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2006.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Siffel C., Varga E.: Description and mission evaluation of the Hungarian case-control surveillance of congenital abnormalities 1980–1996. *Teratology* 2001, 63(5): 176–185.
- Dzierżanowska D.: *Antybiotykoterapia Praktyczna. Część I. Wiadomości ogólne*. Alfa Medica Press, 2005. Część II. Kompendium antybiotyków. Alfa Medica Press 2002.
- Johnson J.R., Colombo D.F., Gardner D., Cho E., Fan-Havard P., Shellhaas C.S.: Optimal dosing of penicillin G in the third trimester of pregnancy for prophylaxis against group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 185(4): 850–853.
- Heikkilä A., Erkkola R.: The need of adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1993, 81(6), 919–921.
- Muller A., DeJongh J., Oostvogel P. et al.: Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2008, 198, 108–114.
- Chamberlain A., White S., Bawdon R. et al.: Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 163: 667–673.
- Heikkilä A., Erkkola R.: Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 1991, 28: 419–423.
- Sá Del Fiol F., Gerenutti M., Groppo C.: Antibiotics in pregnancy. *An Int J Pharm Sciences*. 2005, 60(7): 483–493.
- Baños J.-E., Cruz N., Farré M.: Use of antibiotics in pregnant patients in the Intensive Care Unit. *Infectious Diseases in Critical Care* 2007: 168–182.
- Philipson A., Stiernstedt G.: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982, 142(7): 823–829.
- Philipson A.: Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clinl Pharmacol*. 1979, 4: 297–309.
- Einarson A., Shuhaiber S., Koren G.: Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Pediatr Drugs* 2001, 3: 803–816.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: *Drugs in pregnancy and lactation*. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, Williams & Wilkins 2002.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J.: Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184(6): 1289–1296.
- Heikkilä A., Renkonen O.V., Erkkola R.: Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992, 36(12): 2652–2655.
- Manka W., Solowiwow R., Okrzeja D.: Assessment of infant development during an 18-month follow up after treatment of infections in pregnant women with cefuroxime axetil. *Drug Safety* 2000, 22(1): 83–88.
- Bourget P., Fernandez H., Quinquis V., Delouis C.: Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993, 37: 54–59.
- www.upformulary.org/docs/Carbapenems, October 2007.
- Chimura T., Marayama K., Oda T., Igarashi Y., Morisaki N., Hirayama T., Kihara K.: Clinical effects of meropenem on infectious diseases in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot*. 2001, 54: 1–7.
- Cielecka-Piontek J., Zając M., Jelińska A.: Dorypenem analog karbapenemu. *Informacja o leku* 2009, 65(3): 177–183.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.T., Olsen J.: A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis*. 2000A, 32: 309–313.
- Popović J., Grujić Z., Sabo A.: Influence of pregnancy on ceftriaxone, cephalosporin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther*. Dec 2007, 32: 595–602.
- Bourget P., Fernandez H., Delouis C., Taburet A.M.: Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen. *J Clin Pharm Ther*. 1991, 16(3): 167–176.
- Mylonas I.: Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspect for considerations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011, 283(1): 7–18.
- Sorensen H.T., Skriver M.V., Pedersen L., Ebbesen F., Schonheyder H.C.: Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal, postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis*. 2003, 35: 104–106.
- Andersen J.T., Petersen M. et al.: Clarythromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based Nationwide cohort study. *PLoS One* 2013, 8(1): e53327.
- Adair C.D., Gunter M., Stovall T.G., Mcelroy G., Veille J.-C., Ernest J.M.: Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol*. 1998, 91: 165–168.
- Chico R.M., Chandramohan D.: Azithromycin plus chloroquine: combination therapy for protection against malaria and sexually transmitted infections in pregnancy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011, 7(9): 1153–1167.
- Salman S. et al.: Pharmacokinetic properties of azithromycin in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010, 54(1): 360–366.
- Niebyl R.J.: Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol*. 2003, 20(8): 405–414.
- Reyers M.P., Ostrea E.M., Cabinian A.E., Schmitt C., Rintelmann W.: Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant? *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161: 977–981.
- Davey P.G., Williams A.H.: A review of the safety profile of teicoplanin. *Antimicrob Chemother*. 1991, 27 Suppl B: 69–73.
- Szałek E., Grześkowiak E.: Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farmacja Współczesna* 2008, 1: 109–115.
- Berkovitch M., Pastuszek A., Gazarian M., Lewis M., Koren G.: Safety of the new quinolones. *Obstet Gynecol*. 1994, 84(4): 535–538.
- Committee opinion: Sulfonamides, Nitrofurantoin and Risk of Birth Defects. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2011: 494.
- Sorensen H.T., Larsen H., Jensen E.S., Thulstrup A.M., Schonheyder H.C., Nielsen G.L., Czeizel A.: Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities preterm delivery and birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother*. 1999, 44: 854–856.
- Kremery S., Hromec I., Demesova D.: Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrobiol Agents*. 2001, 17(4): 279–282.
- French G.: Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2003, 51(Suppl.S2): 45–53.
- Ormerod P.: Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001, 56: 494–499.
- Charakterystyka produktu leczniczego – Rifampicyna TZF, TZF „Pofla” S.A. 15.04.2008.
- Burdan F., Starosławska E., Szumilo J.: Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacological Report*, 2012, 64: 521–527.
- Ostensen M. et al.: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res. Therapy* 2006, 8: 209.
- Shintaku K., Arima Y., Dan Y. et al.: Kinetic analysis of the transport of salicylic acid, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, across human placenta. *DMD* 2007, 35(5): 772–778.
- Nakhai-Pour H., Broy P., Sheehy O., Berard A.: Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2011, 183(15): 1713–1720.
- Florescu A., Koren G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Motherisk Update. Canadian Family Physician* 2005, 51: 961–962.

50. Velez Edwards et al.: Periconceptional Over-the-Counter Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Exposure and Risk for Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol.* 2012, 120(1): 113–122.
51. Fiala C., Swahn M., Stephansson O., Gemzell-Danielsson K.: The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone nad misoprostol at 13–22 weeks gestation. *Human Reproduction* 2005, 20(11): 3072–3077.
52. Ognjanovic S., Blair C., Spector. et al.: Analgesic use during pregnancy and risk of infant leukaemia: A Children's Oncology Group study. *British Journal of Cancer* 2011, 104: 532–536.
53. Kaandorp S., Goddijn M., van der Post J. et al: Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med.* 2010, 362: 1586–96.
54. Liu W., Loo C., Chiu J.: Analgesic efficacy of pre-operative etoricoxib for termination of pregnancy in an ambulance centre. *Singapore Med J.* 2005, 46(8): 397–400.
55. Kierkuś J., Szymańska E., Szymańska S., Kamińska E.: Influence of inflammatory bowel disease on pregnancy and fertility – optimal treatment and management. *Developmental Period Medicine* 2013, XVII, 1: 77–84.
56. Habal F., Kapila V.: Inflammatory bowel disease and pregnancy: Evidence, uncertainty and patient decision-making. *Can J Gastroenterol.* 2009, 23(1): 49–53.
57. Hviid A., Molgaard-Nielsen D.: Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011, 183(7): 796–804.