

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

RNDr. Věra Toršová CSc., RNDr. Eva Chmelařová

Antibiotické středisko KHS Ostrava

Expozice potenciálním teratogenním lékem jsou jedním z hlavních problémů pro lékaře pečující o těhotné ženy. V předložené práci je uvedeno několik základních doporučení pro zařazení antibiotik a chemoterapeutik do různých kategorií podle ověřené bezpečnosti až po kontraindikace během těhotenství. Velmi důležitým aspektem pro podávání antibiotik v graviditě je zásadní rozhodnutí, zda vůbec antibiotikum použít. K preskripci antibiotik u těhotných je nutné přistupovat velmi uvážlivě a zcela vyloučit masivní a paušální podávání i bezpečných antibiotik jako jsou peniciliny a cefalosporiny.

Klíčová slova: těhotenství, antibiotika, doporučení, indikace, kontraindikace.

ANTIBIOTICS DURING PREGNANCY

The exposition to a potential teratogen is one of major concerns for any physician caring for pregnant women. In the presenting article some basic recommendations are given regarding the classification of antibiotics and other antimicrobial agents into various categories according to their already verified safety and contraindication profile for pregnant women. The principal decision of whether the antibiotics are necessary presents a very important aspect for their use in pregnancy. In general, antibiotics should only be administered during pregnancy with excessive caution and the avoidance of the unwarranted use of safe antibiotics such as penicillins and cephalosporins is considered here.

Key words: pregnancy, antibiotics, recommendations, indication, contraindication.

Expozice potenciálním teratogenním lékem jsou jedním z hlavních problémů pro lékaře pečující o těhotné ženy. Teratogen je vnější činitel, který při působení na organismus v časných vývojových stádiích způsobuje odchylky přesahující normální fenotypovou variabilitu (5, 8).

Rozsah a závažnost účinku teratogenu závisí od značné míry na stáří plodu, dávce a účinnosti teratogenu. Při zvažování rizika působení teratogenu je tedy důležitý údaj o době jeho působení. Kritické období zvýšené vnímavosti na teratogeny je mezi 3.–9. týdnem po koncepci. V období preimplantačního stadia (před 3. týdnem) je zárodek většinou necitlivý k teratogennímu působení. I když dojde k malému poškození, může jedna část nahradit druhou (jednotlivé části ještě nejsou diferencovány) nebo při velmi rozsáhlém poškození vajíčko hyne a dojde ke spontánnímu potratu. Velké morfologické malformace vznikají v tzv. embryonální periodě mezi 3.–9. týdnem, v pozdějších týdnech se projevují spíše drobnější morfologické nebo funkční defekty. V současnosti dochází k revizi těchto poznatků a každý orgán vyvíjejícího se zárodku má určité období, kdy je nejcitlivější k působení teratogenu – kritickou vývojovou periodu (8).

Výzkumy v teratologii můžeme rozdělit na 2 směry – experimenty na zvířatech a studie u lidí. Pokusy na zvířatech mohou odhalit teratogenní působení určitých látek, ale znalosti o teratogenním vlivu nelze přenášet z jednoho druhu na jiný, tedy ani na člověka. Studie o teratogenních účincích mají bohužel často rozporuplné výsledky a teratogenita prokázána v experimentu na zvířeti není často prokázána u lidského plodu (1, 4, 8).

Této situaci také odpovídá současný názor na podávání antibiotik u těhotných žen. Jakou taktiku zastávat a jak přistupovat k antibiotické léčbě v těhotenství je různými autory posuzováno odlišně a v jednotlivých doporučeních existují poměrně značné rozdíly.

Klinické studie u těhotných žen s ohledem na podávání nově zaváděných antibiotik jsou prakticky nerealizovatelné a teratogenita ověřená v experimentu má jen omezenou validitu. Tento stav nejlépe vystihují firemní údaje u celé řady antibiotik: pro bezpečné podávání v těhotenství nemá firma k dis-

pozici dostatek údajů. Někdy je ještě poznámka: antibiotikum lze v těhotenství použít jen z vitálních důvodů, kdy prospěšnost převládá nad možným rizikem.

Obecně se tedy předpokládá, že riziko teratogenního účinku antibiotik je u těhotných žen vyšší v těch případech, kdy bylo prokázáno v pokusech na zvířatech. Z tohoto důvodu jsou v prvním trimestru kontraindikovány přípravky s možným cytotoxickým nebo mutagenním účinkem, ale nejsou jednotné názory na jejich aplikaci v průběhu 4.–10. měsíce těhotenství (3, 4, 9, 14).

Doporučení pro antibiotickou léčbu v těhotenství se pouze shodují v jednom bodě. Mezi dobře tolerovaná a poměrně bezpečná antibiotika v těhotenství patří všechny peniciliny, cefalosporiny 1.–3. generace (o 4. generaci cefalosporinů není dostatek údajů) a erytromycin, ovšem ne estolát. Rozdílný je pohled na betalaktamy kombinované s inhibitory betalaktamáz (kyselelinalavulanová, sulbactam a tazobactam) (5, 6, 12, 15).

Nežádoucí účinky některých antimikrobních léčiv na plod a matku uvádí **Lochman** (1998). Zcela bez nežádoucích účinků jsou uvedeny betalaktamy a makrolidy s výjimkou azitromycinu a klaritromycinu. Experimentální teratogenita byla potvrzena u sulfonamidů, trimetoprimu, metronidazolu, klaritromycinu, nitrofurantů, fluorochinolonů, azolových antimykotik, amphotericinu B, antivirotik s výjimkou acycloviru, jaterní poškození u azitromycinu, linkosamidů, oto- a nefrotoxicita u aminoglykosidů a nefrotoxicita u glykopeptidů a amphotericinu B.

Z toho vychází při doporučení antimikrobních léčiv v těhotenství a možnost jejich použití rozděluje do těchto skupin:

1. bez omezení – peniciliny, cefalosporiny, (kombinace s INBL neuvedeny), erytromycin (ne estolát)
2. pouze v indikovaných případech – aztreonam, karbapenemy (imipenem/cilastatin, meropenem), roxitromycin, josamycin, spiramycin, linkomycin, clindamycin
3. pouze z vitálních důvodů (toxicita léčiva prokázána) – azitromycin, aminoglykosidy (gentamicin, netilmicin, amikacin, isepamicin, tobramycin), glykopeptidy (vankomycin, teicoplanin), amphotericin B, azolová antimykotika, antituberkulóza, acyclovir, zidovudin (HIV pozitivní), antiparazitika

4. kontraindikovaná antibiotika – chloramphenicol, tetracykliny, klaritromycin, chinolony (kys. oxolinová), fluorochinolony (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin, levofloxacin a jiné), ostatní antivirotika, pyrimethamin, primachin a chinin.

Na rozdíl od jiných autorů nezařadil trimetoprim, co-trimoxazol, nitrofurantoin a metronidazol do žádné z výše uvedených skupin.

Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. (1999) uvádějí kategorizaci léčiv dle FDA, ve které byly všem lékům přiřazeny rizikové faktory A, B, C, D, X na základě rizik hrozících plodu.

Kategorie A – řízené studie na ženách neprokázaly rizika pro plod v 1. trimestru a neexistují důkazy rizik v pozdějších trimestrech, možnost poškození plodu se jeví nepravděpodobná.

Kategorie B – studie na zvířatech neprokázaly rizika hrozící plodu, avšak nebyly provedeny studie na těhotných ženách nebo studie reprodukce zvířat prokázaly nežádoucí účinky, které nebyly potvrzeny řízenými studiemi na ženách v 1. trimestru a neexistují důkazy o ohrožení v dalších trimestrech.

Kategorie C – studie na zvířatech odhalily nežádoucí účinky na plod (teratogenní nebo embryocidní), neexistují studie u lidí. Tyto léky je možno podávat pouze v indikovaných případech, jestliže potenciální prospěch převyšuje možná rizika hrozící plodu.

Kategorie D – pozitivní důkazy o hrozících rizicích pro lidský plod existují, léky lze podávat pouze v ohrožení života nebo v případě závažné choroby, u které bezpečnější léky neúčinkují.

Kategorie X – studie na zvířatech nebo lidech prokázaly abnormality plodu nebo jsou důkazy o rizicích hrozících plodu na základě zkušeností u lidí, riziko vždy převažuje zcela nad jakýmkoliv možným prospěchem, lék je kontraindikován u žen, které jsou nebo mohou být těhotné.

Na základě této kategorizace zařazují **Gilbert D. N. et al.** (2000) antibiotika, antituberkulotika, antimykotika a antiparazitika následovně:

Kategorie A – nezařazen žádný preparát.

Kategorie B – všechny peniciliny včetně kombinací s inhibitory betalaktamáz, cefalosporiny, aztreonam, meropenem, erytromycin, azitromycin, clindamycin, fosfomycin, rifampicin, metronidazol, nitrofurantoin, amphotericin B, acyclovir, famcyclovir, valacyclovir, praziquantel.

Kategorie C – imipenem /cilastatin, klaritromycin, vankomycin, teicoplanin, všechny fluorochinolony, trimetoprim, sulfonamidy, co-trimoxazol, antituberkulotika, dapson, ostatní antivirotika, zidovudin pouze u HIV pozitivních, azolová antimykotika (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), flucytosin, antiparazitika

Kategorie D – aminoglykosidy (streptomycin, gentamicin, netilmicin, amikacin, isepamicin, tobramycin), chloramphenicol, tetracykliny.

Kategorie X – žádné antibiotikum, pouze ribavirin a chinin.

Poněkud odlišná doporučení pro podávání antibiotik a chemoterapeutik v těhotenství uvádějí **Garland S. M. a Ó Reilly M. A.** (1995), dle kategorií stanovených australskou státní lékovou komisí.

Kategorie A – léky, které jsou velmi často používány v těhotenství a u žen ve fertilním věku bez projevů zvýšené frekvence malformací a bez potvrzených přímých či nepřímých škodlivých vlivů na plod.

vence malformací a bez potvrzených přímých či nepřímých škodlivých vlivů na plod.

Penicilin V a G, amoxicilin, ampicilin, oxacilin, cefalosporiny 1. generace, erytromycin, linkomycin, clindamycin, nitrofurantoin, nystatin (lokálně), clotrimazol, miconazol, isoniazid, ethambutol.

Kategorie B – léky, které se těmto ženám podávají pouze v limitovaném počtu indikací, bez zvýšení frekvence výskytu malformací nebo jiných přímých či nepřímých škodlivých vlivů na plod. Výsledky toxikologických studií indikují rozdělení do 3 podskupin:

B1 – studie nepotvrdily výskyt fetálních poškození – procain penicilin, amoxicilin /clavulanát, ticarcilin, piperacilin, cefalosporiny 2. a 3. generace, aztreonam, spiramycin, roxitromycin, miconazol, praziquantel.

B2 – studie na zvířatech nejsou adekvátní nebo jsou nedostatečné, ale z dostupných údajů nevyplyvá vzestup v počtu fetálních poškození – vankomycin, metronidazol, amphotericin B, dapson, pyrazinamid, acyclovir.

B3 – studie na zvířatech potvrzují fetální poškození, signifikantní srovnání v lidské populaci však chybí – azitromycin, všechny fluorochinolony, trimetoprim, ketoconazol, fluconazol, griseofulvin, flucytosin, mebendazol, triabendazol, zidovudin, meflochin, pyrimethamin-dapson.

Kategorie C – léky, které v důsledku svých farmakologických účinků mohou mít škodlivý vliv na lidský plod, který se neprojevuje malformacemi a může být reverzibilní – sulfonamidy, co-trimoxazol, chloramphenicol, kyselina fusidová, rifampicin, gancyclovir, foscarnet, pyrimethamin-sulfadoxin.

Kategorie D – léky, které prokazatelně vedou k vzestupu incidence lidských fetálních malformací s ireverzibilním poškozením a s vedlejšími farmakologickými účinky – streptomycin, gentamicin, netilmicin, amikacin, tobramycin, isepamicin, tetracykliny, chinin, chlorochin

Kategorie X – léky s vysokým rizikem poškození plodu, nesmí se používat v těhotenství. Autoři nezařadili žádný preparát.

Simon a Stille (1998) v doporučeních pro podávání antibiotik a chemoterapeutik v těhotenství rozděluje preparáty na:

- a) prokázaně bezpečné pro celé těhotenství: peniciliny, cefalosporiny 1.-3. generace, aztreonam, erytromycin, kyselina fusidová, etambutol, izoniazid
- b) s neověřenou bezpečností: cefalosporiny 4. generace, imipenem/cilastatin, inhibitory betalaktamáz, semisyntetické makrolidy (roxitromycin, klaritromycin, azitromycin) glykopeptidy (vankomycin, teicoplanin)
- c) s rizikem nežádoucích účinků na plod: aminoglykosidy (gentamicin, netilmicin, amikacin, tobramycin, isepamicin), clindamycin, tetracykliny, amphotericin B, azolové imidazoly (ketokonazol, fluconazol, itraconazol)
- d) potenciálně teratogenní nebo cytotoxické: sulfonamidy, trimetoprim, nitrofurantoin, nitroimidazoly, fluorochinolony (norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin), rifampicin, acyclovir, gancyclovir. U sulfonamidů a trimetoprimu uvádějí kontraindikaci v prvním trimestru a pouze v posledním týdnu těhotenství:

Pharmindex Breviř (2001) I pro přípravky s nejednoznačným nebo kontroverzním zařazením ve výše uvedených kategoriích obsahuje tyto informace pro podávání v těhotenství:

1. Kontraindikace v těhotenství bez bližšího vymezení

- a) antibiotika s inhibitory betalaktamáz – amoxicilin (clavulát, ampicilin) sulbactam, piperacilin (tazobactam, cefoperazon) sulbactam, aztreonam, cefepim, cefpirom, roxitromycin a zavádějící informaci o kontraindikaci erytromycinu (EMU V, meromycin – erytromycin ethylsukcinát)
- b) metronidazol, ornidazol
- c) trimetoprim, co-trimoxazol, sulfisoxazol
- d) ketokonazol, itraconazol.

2. Kontraindikace v 1. trimestru

- a) furantoin
- b) clotrimazol vag. tbl.

Z uvedených doporučení je zcela evidentní, že dosud neexistuje jednotný systém pro bezpečné používání antibiotik v graviditě. V podstatě se všichni autoři shodují v základním důležitém aspektu. Pokud je nutné podávat antibiotika těhotným, lze s vysokou bezpečností používat pouze betalaktamy, tj. celé spektrum penicilinů a cefalosporinů 1.–3. generace v orální či parenterální formě. Na aplikaci chráněných penicilinů, kombinovaných s inhibitory betalaktamáz, není jednotný názor a jejich nasazení je vhodné pouze v případě řádně zdůvodněných indikací a je žádoucí se vyhnout paušální preskripci u neověřených nebo nekomplikovaných infekcí (4, 5, 6, 12, 15).

Makrolidová antibiotika jsou určena v první řadě pro nemocné přecitlivělé na jiná antibiotika a v této skupině prvním lékem volby u těhotných stále zůstává erytromycin (ne estolát). Dle FDA a z výsledků prací řady autorů však vyplývá, že pro eradikaci chlamydiových infekcí v těhotenství je v posledních letech preferován azitromycin i u těhotných a je pokládán při používání pouze jedné dávky á 1000 mg za bezpečné antibiotikum (2, 13), kdy nebyly dosud žádné vedlejší účinky na plod zjištěny. To ovšem nesouhlasí s jeho zařazením do kritérií bezpečnosti dle některých autorů (12, 15).

U dalších antibiotik a chemoterapeutik existují poměrně značné rozdíly při jejich zařazování do indikačních kategorií. V podstatě jsou však pokládána za málo bezpečná a k jejich použití musíme přistupovat velmi uvážlivě na základě zvažování celkového klinického stavu těhotné ženy. Velmi důležitým aspektem pro podávání antibiotik v graviditě je zásadní rozhodnutí, zda vůbec antibiotikum použít.

Literatura

1. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. (1999): Léky v těhotenství a při laktaci. 5. vydání, Williams & Wilkins, USA.
2. Bush M. R., Rosa C. (1994): Azithromycin and Erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstetr & Gynecol.*, 84, 1: 61–63.
3. Carrey CH. J., Klebanoff M. A., Haut J., Hiller S. L. et al. (2000): Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.*, 342, 8: 534–539.
4. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J. (1998): Use of antibiotics during pregnancy. *Eur. J. ObstetGynReprod Biol* 81, 1: 1–8.
5. Garland S. M., O'reilly M. A. (1995): The Risk and Benefits of Antimicrobial Therapy in Pregnancy. *Drug Safety* 13, 3: 189–205.
6. Gilbert D. N., Moellering R. C. Jr., Sande M. A. (2000): The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Thirtieth Edition Merck & Co., Inc. USA.
7. Goldaber K. G. (1997): Urinary Tract Infection During Pregnancy. *Hosp. Med.*, 33, 5: 14–24.
8. Gregor V. (1997): Léky v organogenezi lidského plodu. *Remedia* 1997, 7, 5: 307–310.

S ohledem na riziko předčasného porodu, intraamniotických infekcí a poporodních endometritid je snaha eradikovat původce symptomatické nebo asymptomatické bakteriální vaginózy během těhotenství. Doporučená léčba zahrnuje clindamycin per os nebo 2% vaginální krém, eventuálně je doporučován metronidazol. U metronidazolu nejsou jednotné názory na jeho bezpečnost. Buď kontraindikován během 1. trimestru nebo po celé těhotenství nebo naopak je během celé gravidity pokládán za relativně bezpečný (3, 5, 6, 12, 14).

U těhotných žen je poměrně častá asymptomatická bakteriurie spojená s rizikem akutní pyelonefritidy, která může být příčinou předčasné ruptury plodových obalů nebo jiných poporodních infekcí. Neléčená asymptomatická bakteriurie představuje riziko i s ohledem na předčasný porod, nízkou porodní hmotnost a jiné komplikace u novorozence (5, 7).

Poněvadž téměř 50 % kmenů *E. coli* je rezistentních na ampicilin, je doporučována léčba orálními cefalosporiny 1. nebo 2. generace, amoxicilinem s inhibitory betalaktamáz nebo nitrofurantoinem. Trimetoprim a co-trimoxazol jsou sice také používány, s ohledem na jejich potenciální teratogeni nebo cytotoxické účinky není jejich aplikace v těhotenství žádoucí i při respektování kontraindikací v 1. trimestru a posledním týdnem těhotenství (4, 5, 9, 10, 15).

Vzhledem k širokému spektru cefalosporinů 2. generace a zejména 3. generace je adekvátní terapie převážně většiny těžkých infekcí v těhotenství (pyelonefritidy, pneumonie, meningitidy, sepsy) dostatečně zajištěna a dle závažnosti stavu může být zahájena parenterální formou (cefuroxim, cefoxitin, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim) při empirické nebo cílené léčbě na základě mikrobiologického nálezu a stanovení citlivosti.

Závěr

Používání antibiotik a chemoterapeutik v těhotenství je třeba mít trvale pod kontrolou s průběžnou revizí názorů na vhodnost jednotlivých preparátů s ohledem na organogenezi plodu. Gregor (1997) sice velmi přehledně hodnotí teratogenní účinek základních skupin léčiv, ale tak závažné přípravky jako jsou antibiotika a chemoterapeutika neuvádí.

Také s ohledem na rostoucí rezistenci významných původců vyvolávajících respirační a močové infekce v komunitě je třeba k preskripci antibiotik u těhotných přistupovat velmi uvážlivě a zcela vyloučit masivní a paušální podávání i bezpečných antibiotik, jako jsou peniciliny a cefalosporiny.

9. Hailey F. J. et al. (1983): Foetal safety of nitrofurantoin macrocrystals therapy during pregnancy: a retrospective analysis. *J. Int Med Res* 11: 364–369.
10. Kenyon S., Boulvain M. (1999): Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Review in: Cochrane Library* Issue 3, 1999, Oxford.
11. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R. et al. (1998): Pregnancy Outcome Following Gestational Exposure to Fluoroquinolones. A Multicenter Prospective Controlled Study. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 6: 1336–1339.
12. Lochman O. (1998): Stručný průvodce léčbou antibiotiky a chemoterapeutiky. Vydáno grantem společnosti Bristol Myers Squibb.
13. Miller J. M. (1996): Efficacy and tolerance of single-dose azithromycin for treatment of Chlamydial cervicitis during Pregnancy. *Inf ObstetrGyn.*, 5: 189–192.
14. Piper J. M., Mitchell E. F., Ray W. A. (1993): Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. *Obstet Gynecol* 82: 348–352.
15. Simon C., Stille W. (1998): Antibiotika v současné lékařské praxi. Grada Publishing, Avicenum Praha.