

PROTIMIKROBNA ZDRAVILA V NOSEČNOSTI

Prof. dr. Vera Maraspin Čarman,
dr. med.

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja, UKC Ljubljana

Splošna načela uporabe zdravil med nosečnostjo

Možnost škodljivega učinkovanja na plod:

- narava zdravilne učinkovine,
- odmerek,
- gestacijska starost ploda,
- čas izpostavljenosti,
- interakcije z drugimi snovmi, ki jim je plod izpostavljen

Splošna načela uporabe zdravil med nosečnostjo

Pomembni so še:

- potek nosečnosti,
- starost matere,
- pridružene bolezni,
- morebitne razvade (kajenje, alkohol, uživanje nedovoljenih snovi...)
- pripravljenost matere za upoštevanje navodil glede jemanja predpisanega zdravila.

Splošna načela uporabe zdravil med nosečnostjo

Pri bolnicah s kroničnimi boleznimi (npr. s HIV okužbo) je potrebno:

- že med načrtovanjem nosečnosti uporabljati najbolj varna, preizkušena zdravila
- načrtovati potek nosečnosti, porod ter poporodno obdobje
- uporaba le enega ali največ dveh zdravil hkrati.

Splošna načela uporabe zdravil med nosečnostjo

- predstaviti dobrobit predpisanega zdravila ter morebitno tveganje za plod
- kadar obstaja možnost škodljivega delovanja na plod, moramo pazljivo spremljati njegov razvoj

Farmakokinetika zdravilnih učinkovin med nosečnostjo

- Fiziološke spremembe med nosečnostjo
- Prerazporeditev obtoka, spremenjene vrednosti v krvi

Fiziološke spremembe med nosečnostjo

- absorpcija, distribucija, metabolizem in eliminacija
- nov prostor porazdelitve – fetoplacentarna enota, ki jo tvorijo plod, plodovnica in posteljica
- od konca 3. tedna nosečnosti do rojstva plod preko placente prejema hranila ter izloča metabolite
- prehajajo materina protitelesa, nekateri mikroorganizmi in telesu tuje spojine (ksenobiotiki)

Prerazporeditev obtoka, spremenjene vrednosti v krvi

- **Prehod v fetoplacentarno enoto:** pasivna difuzija, facilitirana difuzija, aktivni transport, pinocitoza ter skozi vrzeli in stike v membrani.
- **Posteljica:** metabolični procesi, ki v omejenem obsegu lahko presnovijo učinkovine, izločanje počasno.
- Ključni dejavniki, ki odločajo o **stopnji prehajanja** učinkovine skozi posteljico: topnost v lipidih, stopnja vezave na plazemske beljakovine ter stopnja ionizacije šibko kisle oz. šibko bazične učinkovine.
- Posteljica ne predstavlja posebne ovire za prehajanje učinkovin, saj vsebuje kopico transportnih beljakovin za prenos skozi membrane.

Toksikologija

- škodljivi vplivi na razvijajoči se plod:
 - bolezensko stanje, spremenjena presnova matrinega organizma ter uporaba zdravil
- teratogenost zdravilne učinkovine:
 - kadar terapevtski odmerek doseže prag škodljivega delovanja na plod
 - učinek: odvisen od velikosti odmerka, v skrajnem primeru smrt ploda
- prvo trimesečje: teratogeno delovaje telesne temperature nad 38,9°C

Toksikologija

- prva 2 tedna razvoja:
zarodkove celice so totipotentne → teratogena
zdravilna učinkovina zarodek uniči ali pa praktično
nima vpliva nanj; t.i. učinek »vse ali nič«
- organogeneza (5. do 12. teden nosečnosti):
škodljivo delovanje → nepopolna razvitost organov
- 2. in 3. trimesečje:
→ intrauterini zastoj rasti in motnje delovanja
organov,
možnost zelo hudih posledic za plod

Razvrstitev zdravilnih učinkovin glede na varnost uporabe v nosečnost (FDA)

- Razvrstitve zdravilnih učinkovin so nastale na podlagi kliničnih izkušenj, teoretičnih predvidevanj ter izsledkov raziskav.
- Podatki o varnosti med nosečnostjo izhajajo iz živalskih toksikoloških raziskav, poročanj o primerih, podatkih iz registrov in kliničnih testiranj.
- V Sloveniji so zdravilne učinkovine urejene po razvrstitvi ameriške uprave za hrano in zdravila *Food and Drug Administration* (FDA), ki nam služi kot osnovna orientacija pri izbiri ustreznega zdravljenja nosečnice.

Razvrstitev zdravilnih učinkovin glede na varnost uporabe v nosečnosti (FDA)

Kategorija	Varnost uporabe v nosečnosti
A	Kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi učinkovina škodovala plodu.
B	Raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti, vendar kontroliranih raziskav na ljudeh niso opravili; ali raziskave na živalih so pokazale škodljivosti, ki jih kontrolirane raziskave pri ljudeh niso potrdile.
C	Raziskave so pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni ali ni raziskav niti za ljudi niti za živali. Uporabo zdravil iz te skupine priporočajo samo, če dobrobit odtehta tveganje.
D	Obstaja nedvomen dokaz za škodljivost za plod, vendar dobrobit za mater lahko vseeno odtehta tveganje v določenih primerih.
X	Raziskave pri živalih in ljudeh so pokazale škodljivost. Dobrobit ne odtehta tveganja, zato so zdravila iz te skupine v nosečnosti prepovedana.

Zdravilne učinkovine z delovanjem na bakterije (FDA)

Kategorija	Varnost uporabe v nosečnosti
B	fenoksimetil- penicilin, benzilpenicilin, ampicilin, sulbaktam, amoksicilin, klavulanska kislina, cefazolin, ceftazidim; cefaklor, cefuroksim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim, aztreonam, azitromicin, linkomicin, kloksacilin, piperacilin, etambutol; tazobaktam, ertapenem, meropenem; eritromicin, klindamicin; metronidazol

Zdravilne učinkovine z delovanjem na bakterije (FDA)

Kategorija	Varnost uporabe v nosečnosti
C	imipenem, cilastatin, klaritromicin, rifampicin, bacitracin; gentamicin ciprofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, levofloksacin; sulfametoksazol, trimetoprim; linezolid;
D	amikacin, netilmicin, streptomycin, tobramicin, doksiciklin

Protivirusne zdravilne učinkovine

- cilj zdravljenja: prizadeti razmnoževanje virusa, ne da bi hkrati delovali toksično na celice gostitelja
- delovanje na aktivnost virusnih encimov in encimov gostitelja; njihova toksičnost je odvisna od stopnje selektivnega delovanja na virusne encime
- skupina B (FDA):
 - zdravljenje okužb s herpesvirusi (aciclovir, valaciclovir)
 - del učinkovin za zdravljenje okužb z virusom HIV
- skupina C (FDA)- večina učinkovin: v nosečnosti jih uporabljamo s previdnostjo

Protivirusne zdravilne učinkovine

Kategorija	Varnost uporabe v nosečnosti
B	aciklovir, valaciclovir; atazanavir, darunavir, nelfinavir, ritonavir, didanozin, telbivudin, etravirin, enfuvirtid, maravirok, imikvimod
C	ganciklovir; lamivudin; cidofovir; oseltamivir, amantadin; interferoni; indinavir, tipranavir, lopinavir, abakavir, adefovir, entekavir, stavudin, zidovudin, nevirapin, zanamivir, raltegravir, foscarnet;

Protiglivične zdravilne učinkovine

- Glede na mesto okužbe uporabljamo za lokalno in sistemsko zdravljenje.
- Glive imajo podoben molekularni ustroj kot človeške celice → težko določiti prijemališče za zdravilno učinkovino, ki bi delovala na povzročitelja bolezni, a hkrati ne bi bila toksična za človeški organizem.
- V nosečnosti so glivične okužbe pogoste, sistemske okužbe pa lahko potekajo v hujši obliki.

Protiglivične zdravilne učinkovine

Kategorija	Varnost uporabe v nosečnosti
B	amfotericin B, ciklopiroks, dokozanol, nistatin lokalno, terbinafin, klotrimazol
C	anidulafungin, ekonazol, flukonazol, nistatin sist., mikonazol, posakonazol, ketokonazol, itrakonazol
D	vorikonazol

Učinkovine z delovanjem na parazite

Zdravljenje trakuljavosti:

- skupina B (FDA): prazikvantel in progvanil
- skupina C (FDA): vse ostale učinkovine z delovanjem na parazite
- nosečnice v revnih deželah s sočasno prisotno nutritivne anemije: zdravila lahko z dodatnim poslabšanjem sideropenične anemije zelo neugodno vplivajo na mater in razvijajoči se plod

Zdravljenje malarije:

- klinična praksa dežel v razvoju: zdravljenje v dobrobit matere
- podatkov o farmakokinetiki antimalarikov in izpostavljenosti toksičnim učinkom matere in ploda večinoma nimamo na voljo, ostaja njihova uporaba v nosečnosti še vedno problematična
- Skupina B (FDA): progvanil
- Skupina C (FDA): večina antimalarikov