

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

The background is a solid teal color. In the lower half, there is a faint, semi-transparent silhouette of a hand holding an open book, positioned as if presenting the title.

Těhotenství - fyziologické změny

- **ovlivnění kinetiky antibiotik** (nikoliv vlastního účinku atb)
- **větší „naředění“ koncentrace antibiotik**
 - zvýšení celkové hmotnosti (cca 12,5 kg v průměru)
 - zvětšení objemu plazmy (maximum 34.týden těhotenství)
 - zvětšení objemu krve (asi o 1400 ml)
 - zvětšení objemu vody (asi o 25 %), pokles koncentrace plazmatických bílkovin - hlavně albuminu
- **zvýšená fce ledvin** - průtok krve ledvinami vyšší o 40 %
 - zvýšená glomerulární filtrace a clearance - **zvýšené vylučování atb ledvinami**
- **ovlivnění vstřebávání po perorálním podání**
 - zpočátku snižená žaludeční sekrece, zvýšeno pH žaludečních šťáv, tonus žaludku a motilita střev sníženy.
- **ovlivnění hladin po parenterálním podání**
 - snížené hladiny v séru (u **i.m.** o 30 - 50% u **i.v.** 40 - 50 %),
 - zkrácení biologického poločasu

CITLIVĚ ZVÁŽIT POMĚR RIZIKA A PŘÍNOSU :

- je důležité **zjistit patogena** a jeho citlivost
- **léčit vůbec** danou infekci antibiotikem?
- Ne zvolit raději „**razantnější atb**“ s **mírně vyšším rizikem po kratší dobu**, než vystřídat více preparátů „méně rizikových atb“, jejichž účinek nebude adekvátní a nakonec stejně bude nutno sáhnout po rizikovějším...

Riziko použití atb x riziko onemocnění

- Antimikrobiální léky představují mnohá rizika; jsou však používány k léčbě infekčních a zánětlivých **onemocnění**, které mohou také mít **teratogenní potenciál** a nést rizika pro matku i plod.
- Teratogenní potenciál je znám např. u onemocnění
 - herpes zoster-varicella, herpes simplex,
 - syfilis,
 - HIV,
 - komplikace těhotenství mohou znamenat i záněty urogenitálního traktu.
- Teratogenní působení prokázáno i v případě hypertermie
 - horečka nad 38,9 °C trvající déle než 24 hodin (prokázáno u laboratorních zvířat i člověka) (1).

Nežádoucí účinky atb na plod

- ani současné studie nepodávají vyčerpávající odpověď na otázku, zda aplikovat či neaplikovat antibiotika, která **prostupují placentou**
- **transplacentární průnik atb je určován :**
 - molekulovou hmotností atb (jen molekuly nad 1000 D neproniknou (insulin, heparin))
 - rozpustností v tucích (podle posledních studií není klíčová, pronikají lipo i hydrofil.)
 - stupněm vazby na bílkoviny
 - koncentračním gradientem, který určuje rychlost difúze
 - hladina atb i vrchol hladiny jsou u plodu nižší než u matky a projeví se se zpožděním 1-3 hodiny, v amniotické tekutině ještě později

Podávání atb v průběhu těhotenství

Všeobecně podávání léků a ovlivnění plodu

Rozsah a závažnost účinku léků na vývoj plodu závisí do značné míry na :

- stáří plodu
- účinnosti léku
- dávce léku

I. trimestr

embryotické a zygotické stádium

Léky podané v **období embryotického nebo zygotického stádia** (tj. od početí po 20.den) mohou mít účinek :

- **vše nebo nic** (tj. odumření embrya a možný potrat, nebo mohou být zcela bez následků)
- v tomto stadiu **velká odolnost vůči teratogenezi**
- **neměla by být podávána atb zasahující do proteosyntézy**
- **kontraindikována antibiotika** (i antimykotika) s možným **cytotoxickým a mutagenním účinkem** (griseofulvin, nitrofurantoin, fluorchinolony, kotrimoxazol, pyrimetamin, nitroimidazoly, flucytozin, amfotericin B, rifampicin, chloramfenikol)

I. trimestr stádium organogeneze

Léky podané **v období organogeneze**

(3. až 8. týden od početí, tj. 20. – 55.den) :

- **teratogenní okno**= období kritické pro teratogenezi, kdy stačí jen jednorázová dávka teratogenu k vyvolání příslušné malformace.
- možné **poruchy** :
 - 1) nezjistitelné změny a poruchy
 - 2) potrat
 - 3) subletální hrubé anatomické defekty (pravý teratogenní efekt)
 - 4) trvalý lehký nebo metabolický nebo funkční defekt (i později manifestovaný - skrytá embryopatie)

II. trimestr

III. trimestr

Léky podané v tomto období, zpravidla nemají teratogenní účinek, ale mohou narušit :

- růst
- biochemické
- fyziologické funkce

u již normálně formovaných orgánů a tkání plodu.

Rozdělení léků do kategorií dle rizik

- Evropská síť teratologických informačních služeb (**ENTIS**)
- v rámci ČR **CZTIS** Česká teratologická služba (>čtvrtina všech dotazů je na expozici antibiotikům).
- FDA kategorizace (5 kategorií)
- Kategorizace Německo (11 klasifikačních tříd)

FDA dělí léky do pěti kategorií

- **A nejbezpečnější léky =>**
neprokázány během řízených studií vlivy na plod
- **B** studie provedené na zvířatech bez rizika pro plod, ale chybí řízené studie u lidí nebo studie na zvířatech prokázaly určité riziko pro plod, ale řízené studie u lidí toto riziko nepotvrdily
- **C nedostatek informací** tj. nebyly provedeny žádné studie u lidí ani zvířat, nebo byly prokázány nežádoucí účinky u zvířat, ale u lidí tyto studie zcela chybějí
- **D** existuje **pozitivní důkaz fetálního rizika**, ale přínos tohoto léku může např. v život ohrožujících stavech vyvážit riziko (pokud nejsou jiné účinné léky s menšími nežádoucími účinky)
- **X prokázané teratogeny =>**
prokázaná fetální rizika převažují nad přínosem

LÉČIVA A TERATOGENITA

Úroveň znalostí o možném teratogenním působení léčiva:

- Dobrá až výtečná u 1 %
- Dostačující u 9 %
- Omezená nebo vůbec žádná u 90 %
- U antibiotik je toto procentuální rozložení lepší, všeobecně nejlepší je u penicilinových antibiotik (i zde však velmi kolísá – od vynikající u amoxycilinu až po piperacilin)

Relativně bezpečná antibiotika

- **Peniciliny a cefalosporiny**

- relativně bezpečné, pokud pomineme možnost alergizace,
- spektrum vhodných beta-laktamových antibiotik rozšiřuje azlocilin, mezlocilin, piperacilin,
- z cefalosporinů pak cefotaxim, ceftriaxon, cefuroxim a cefoxitin.

- **Makrolidy**

- upřednostňují se makrolidy, které jsou déle používány v lékařské praxi, erytromycin,
- možno také azitromycin (ten je ale po dávce přítomen ve vyšší koncentraci v myometriu, tukové tkáni a placentě – vhodný pro léčbu perinatálních infekcí).

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

Tetracykliny - kontraindikovány

- ukládání do kostí, zubů - žloutnutí, růst kostí může být i opožděn,
- výrazné hepatotoxické účinky - zejména při parenterálním podání.
- Negativní účinek na osifikaci a zbarvení chrupu je popsán při užívání v 2. a 3. trimestru (některé prameny uvádějí od 15. týdne).
- Uvádí se, že studie sumarizované v posledních letech dokládají relativní bezpečnost použití tetracyklinů v 1. trimestru (nebyla popsána ani embryotoxicita ani malformace).

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

Rifampicin

- možnost hepatotoxicity, lze ale výjimečně podat při zvážení poměru efekt / riziko a při kontrole jaterních funkcí.

Streptomycin, gentamicin, kanamycin

- ototoxické, mohou poškodit fetální labyrint

Chloramfenikol

- nevyvolává ani ve vysokých dávkách nežádoucí účinky u plodu, ale protože není adekvátně metabolizován, může po narození u novorozence vyvolat tzv. Gray syndrom (s oběhovým selháním).

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

Sulfonamidy

- pokud jsou podávány krátce před nebo během pozdního perinatálního období, může u novorozence dojít ke vzniku těžké žloutenky.
- Sulfonamidy a kotrimoxazol vytěsňují bilirubin z vazby na plazmatické bílkoviny a mohou tak zvýraznit ikterus a nebezpečí encefalopatie (při jádrovém ikteru) u novorozence.

Trimetoprim

- nízkorizikový teratogen (poměr defektů menší než 10 na 1000 exponovaných),
- mírné zvýšení rizika rozštěpových vad CNS.
- Jeho negativní působení lze snížit suplementací kyselinou listovou.

ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

Metronidazol

- v lokální formě (vaginální globule) považován za bezpečný, ale jeho účinek je v této formě nižší (některé prameny dokonce tvrdí, že účinek po lokálním podání je nulový).
- Při perorálním podání (kratší expozice) je jeho teratogenicita považována za nepravděpodobnou, ale riziko nelze zcela vyloučit.
- Údaje u metronidazolu se velmi liší v různých pramenech (některé toto chemoterapeutikum dokonce kontraindikují).

Nitrofurantoin

- aplikace krátce před porodem může u novorozence způsobit hemolytickou anémii (pro nezralost enzymů).

Polypeptidy, vankomycin, imidazolová antimykotika

- relativně kontraindikována v důsledku jejich toxických účinků (i když např. nebyl zcela jistě prokázán negativní vliv na plod).

Fluorochinolony v těhotenství

- kontraindikovány
- mimo jiných NÚ např. změny na kloubech a chrupavkách – tyto změny mohou nastat až po delší době.
- Některé prameny hovoří o kontraindikaci pro těhotné i pro děti a mladistvé až do 18 let (do skončení vývoje kloubů a chrupavek).
- V případě naprosté nutnosti (závažnost infekce, rezistence na jiná antibiotika) použití ciprofloxacinu a norfloxacinu – jsou s nimi největší zkušenosti,
- nutnost sonografické kontroly plodu a následné sledování po narození.
- Náhodná expozice v prvním trimestru (když např. žena ještě neví, že je těhotná) není samo o sobě indikací k interrupci.

Antiprotozoika – antimalarika v těhotenství

- Pokud možno se vyhnout cestám do tropů a tím i podání antimalarik.
- Pokud už situace nutnost preventivního podání antimalarik nastane, je lépe podat vyzkoušené preparáty, než aby došlo k infekci těhotné.

Antimykotika v těhotenství

- Mykózy patří mezi častá onemocnění postihující pohlavní ústrojí těhotných.
- Lokální terapie staršími osvědčenými preparáty je považována za bezpečnou.
- Systémové podání zvláště u případů asymptomatických není vhodné!
- Za bezpečná jsou považována lokální podání antimykotik – **nystatinu, klotrimazolu a mykonazolu** (v případě neúčinnosti jako druhá volba i jiné azoly dle citlivosti).
- S terapií onychomykóz posečkat až po porodu (terapie griseofulvinem a terbinafinem v těhotenství kontraindikovány).
- U život ohrožujících systémových mykóz vyžadujících okamžitý terapeutický zásah je lékem volby **amfotericin B**.

Antivirotika v těhotenství

- Lokální antivirotika pro léčbu herpetických infekcí jsou považována za bezpečná (**acyklovir, valacyklovir**).
- Ani celkové podání není považováno za teratogenní, při infekci – je-li poškozen plod, se jedná o velmi vážná poškození, proto je lépe zkusit léčbu.
- Před porodem – při nebezpečí přenosu na novorozence se doporučuje krátkodobé přeléčení **acyklovirem** (je o něm nejvíce známých údajů).
- Léčba HIV pozitivních antiretrovirotiky je možná (žádoucí), prodlužuje život matce, u některých případů lze zabránit přenosu infekce na dítě (?).
- Léčba hepatitidy C – nejlépe je pro ženu s tímto onemocněním počkat do remise a teprve po té se pokusit o těhotenství. Léčba ribavirinem riziková (předpoklad vysokého podezření na teratogenicitu), interferon – sporný (může vyvolávat hypertermie).

„Šestero obecných doporučení pro farmakoterapii v těhotenství“

Zdroj : Rizika farmakoterapie v těhotenství, FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE , Měsíčník pro lékaře a farmaceuty, 2002

1. Při **každém předepsání léku ženě ve fertilním věku** je třeba myslet na možné těhotenství a **volit bezpečnější medikaci**.
2. Při **chronické farmakoterapii** (např. epilepsie, diabetes, hypertenze) je před početím nutné **posoudit medikaci z hlediska rizika pro plod**.
3. Tam, kde **nedostatečně léčené onemocnění** může být **pro plod větším rizikem** než pokračující terapie, zvažte bezpečnější varianty, a pokud nejsou k dispozici, pokračujte v současné účinné farmakoterapii.

„Šestero obecných doporučení pro farmakoterapii v těhotenství“

4. **Lépe je zvolit lék**, se kterým jsou **dlouhodobé zkušenosti než nový lék**, přestože se „tváří“ bezpečně. Jednoduše z důvodu, že zkušenosti s léky u těhotných žen se kumulují dlouhodobě.
5. Je doporučeno se pohybovat **při dolní mezi dávkovacího intervalu**, přestože změněné farmakokinetické poměry v pozdním těhotenství toto někdy neumožňují.
6. Těhotným ženám je třeba opakovaně zdůrazňovat, aby **neužívaly ani volně prodejné léčivé přípravky bez konzultace s lékařem**.

Pozn.:Kontraceptiva a ranné těhotenství

- Ještě donedávna byl pokládán přesah používání perorálních kontraceptiv do období ranného těhotenství za výrazné riziko pro zárodek – souhrnná metaanalýza však tyto obavy nepotvrdila.

„Doporučený postup při diagnostice a léčbě kolonizace streptokoky skupiny B v těhotenství a za porodu“

- Infekce streptokoky sk. B (*Streptococcus agalactiae*) je významná příčina prenatální mortality a morbidity
- letalita 5 až 20 % novorozenců (v prvních hodinách po narození pneumonie, sepse, později meningitis)
- kolonizace matek 6 – 35 % (rektovaginální nosičství)
- zvýšené riziko :
 - předčasný porod (dříve než 37. týden)
 - odtok plodové vody více než 12 hod před porodem
 - tělesná teplota rodičky za porodu $> 38^{\circ}\text{C}$
 - pozitivní kultivace moči během těhotenství
- screening všech těhotných (35. až 38. týden) – standardní metodika (do 48 h výsledky), rychlé testy se mají užívat jen v časové tísni

léčba kolonizace streptokoky skupiny B v těhotenství a za porodu

ZÁVĚRY PRO PODÁNÍ ATB :

- **negativní kultivace** – atb nepodáváme
- **pozitivní kultivace** – není-li klinický problém, pak aplikace atb intrapartálně
(podání atb v infúzi více než 4 hodiny nebo 4 hodiny před porodem)
- **kultivace neprovedena**, nebo výsledky ještě nejsou - atb podat při přítomnosti rizikových faktorů (viz. výše).

Streptokoky skupiny B v těhotenství a za porodu – komentář k volbě atb

- atb první volby – **ampicilin, penicilin G**
- atb druhé volby při alergii na pnc, bez vysokého rizika anafylaxe **cefazolin**
- atb třetí volby, alergie na pnc, s vysokým rizikem anafylaxe – **klindamycin, erytromycin,**
(**vankomycin** – jen výjimečně, není považován za vhodnou profylaxi)
- sepse matky – **ampicilin + gentamicin,**

Aktuální odkazy :

- <http://www.healthsystem.virginia.edu/alive/pediatrics/PharmNews/201001.pdf>
- www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307
- **Drugs in pregnancy and lactation, (11 vydání z roku 2017):
Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Craig V. Towers,
Alicia B. Forinash, (k dispozici náhledy např. google books
– lze zde i vyhledat určitá atb, dle klasifikace FDA)
Kniha je dostupná ke stažení**