

داروهای ضد قارچ در بارداری

نویسندگان: دکتر سمیه نصیری پور^۱ - دکتر مریم فراستی نسب^۱ - دکتر شبنم نجفی^۲

۱- متخصص داروسازی بالینی - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲- متخصص فارماکوژی - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه

تغییرات فیزیولوژیک در بارداری ریسک برخی از بیماری‌های قارچی را افزایش می‌دهند. حداقل ۷۵٪ از خانم‌ها طی عمر خود یک بار دچار عفونت کاندیدیایی واژینال (vulvovaginal candidiasis) می‌شوند و تقریباً ۲۰٪ از خانم‌های باردار در طی بارداری دچار عفونت‌های قارچی می‌گردند. در اضافه باید گفت که بارداری، ریسک فاکتوری برای عفونت با قارچ‌های اندمیک مثل کوکسیدیو مایکوزیس نمی‌باشد.

بارداری ارتباط چندانی با عفونت‌های سیستمیک کاندیدیایی یا آسپرژیلوسی ندارد، اگرچه خانم‌های باردار همچنان در ریسک ابتلا به این عفونت‌ها هستند.

در حالی که درمان عفونت‌های قارچی در طی بارداری ضروری می‌باشد ولی اطلاعات کافی در رابطه با فارماکوکینتیک داروهای ضد قارچ و بی‌خطر بودن برای جنین در دسترس نمی‌باشد.

در بارداری، داروهای ضد قارچ باید با احتیاط و تنها در مواردی که عفونت قارچی تهدید کننده حیات است تجویز گردند.

ضد قارچ‌های آزول با اثرات سیستمیک:

آزول‌ها برای درمان و پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی استفاده می‌شوند. در دسترس بودن شکل خوراکی این داروها باعث شده به صورت گسترده‌ای برای درمان عفونت‌های خفیف کاندیدیایی دهانی و واژینال مورد استفاده قرار گیرند.

داروهای ضد قارچ تری‌آزول شامل فلوکونازول، ایتراکونازول، ورپکونازول و پساکونازول می‌باشند، مکانیزم این داروها مهار آنزیم سیتوکروم P450 قارچ و به دنبال آن مهار تبدیل لانوسترول به ارگوسترول که برای رشد غشای سلول قارچ ضروری می‌باشد، است.

داروهای ضد قارچ ایمیدازول شامل کتوکونازول ، مایکونازول و کلوتریمازول می باشند. به علت فراهم زیستی پایین، مایکونازول و کلوتریمازول فقط به صورت موضعی فرمولاسیون می شود. اگرچه از نظر ساختار شیمیایی با تری آزول ها متفاوت هستند ولی مکانیسم عمل مشابهی دارند.

فلوکونازول: Fluconazole

فلوکونازول یک قارچ سنتتیک از دسته تری آزول ها می باشد و برای درمان عفونت قارچی کاندیدیا و کریپتوکوکوس استفاده می شود. فلوکونازول برای درمان عفونت های قارچی سطحی و خفیف مثل عفونت کاندیدیایی واژینال یا دهانی استفاده می شود. این دارو به سرعت از جفت عبور کرده و در دوز بالا اثرات تراتوژنیک و امبریوتوکسیک روی جنین موش داشته است. مصرف طولانی در دوزهای بالاتر از ۴۰۰ میلی گرم روزانه در سه ماهه اول بارداری باعث نقص های مادرزادی می شود.

نوزادان متولد شده از مادرانی که دوزهای بالاتر از ۲۰۰ الی ۴۰۰ میلی گرم روزانه را به مدت طولانی استفاده کردند، دچار نقص های مادرزادی همچون نقص ستون فقرات، جمجمه ای و عملکردی شده اند. با توجه به گزارشات و مطالعات حیوانی مصرف این داروها در سه ماهه اول بارداری تراتوژنیک است .

مطالعات مختلفی نشان داده مصرف دوز پایین فلوکونازول طی بارداری بدون ریسک نمی باشد. حتی یک مطالعه گروهی (Cohort study) اخیراً ارتباطی بین مصرف فلوکونازول خوراکی و سقط های خودبه خودی گزارش نموده است. در این مطالعه زنان بارداری که بین هفته ۷-۲۲ بارداری دوزهای پایین فلوکونازول را دریافت نمودند با زنان بارداری که در طول بارداری دارو را مصرف نکرده بودند مقایسه شدند. نتایج بدست آمده نشان داد که میزان مرگ جنین در مادرانی که دوز کم دریافت کرده بودند با کسانی که دارو دریافت نکرده بودند، تفاوت چندانی نداشت، ولی در مادرانی که دوز بالا دریافت کردند مرگ جنین افزایش چشم گیری نشان داد، در نتیجه داروی فلوکونازول در بارداری باید با احتیاط مصرف شود.

در یک مطالعه دیگر بین سال های ۱۹۷۷-۲۰۱۱ از بین ۵۰ زنی که فلوکونازول را طی ۳ ماهه اول بارداری دریافت کرده اند ۴۴ مورد تولد نوزاد با نقص و ۶ مورد تولد نوزاد نرمال گزارش شده است.

مصرف فلوکونازول طی ۳ ماهه اول بارداری می تواند باعث شکاف کام و لب و مشکلات قلبی و عروقی شود.

بنابر یافته های حاصل از مطالعات، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) رده بارداری فلوکونازول را از C به D تغییر داده است.

ایتراکونازول: Itraconazole

ایتراکونازول به علت جذب گوارشی نامشخص و عوارض جانبی بالا تنها برای درمان عفونت‌های اندمیک و آسپرژیلوزیس استفاده می‌شود. ایتراکونازول اثرات تراتوژنیک در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است. در یک مطالعه در بین ۲۹۹ خانم باردار که ۱۹۸ نفر از آنها طی سه ماه اول بارداری دوز روزانه بین ۵۰ تا ۸۰ میلی گرم ایتراکونازول را به طور متوسط سه روز دریافت کرده بودند، در هیچ یک از این موارد گزارشی مبنی بر افزایش ریسک نقص جنین گزارش نشد، اگرچه میزان ریسک سقط‌های خودبه‌خودی به میزان قابل توجهی افزایش یافته بود. در نتیجه کارخانه سازنده توصیه می‌کند در سه ماهه اول بارداری از مصرف این دارو خودداری شود و خانم‌ها در سنین باروری در صورت مصرف این دارو حداقل تا دو ماه از یک روش موثر برای جلوگیری از بارداری استفاده کنند.

وریکونازول: Voriconazole

وریکونازول فعالیت وسیعی بر علیه کاندیدیا دارد و خط اول درمان در آسپرژیلوس می‌باشد. مطالعات حیوانی نشان داده که وریکونازول در دوزهای ۰,۳ تا ۶ برابری دوز درمانی معمول باعث سمیت جنین شده و تراتوژن است. همچنین باعث کاهش سطح غلظت پلاسمایی استرادیول در نوعی موش طی بارداری شده است.

تا به امروز فقط یک مورد از مصرف وریکونازول طی بارداری گزارش شده است. بیمار خانم ۲۸ ساله که در هفته ۱۶ بارداری به علت آسپرژیلوزیس به مدت ۵ ماه طی سه ماهه دوم و سوم بارداری تحت درمان با وریکونازول قرار می‌گیرد. هیچ عارضه خاصی هنگام تولد و تا ۶ ماه بعد از تولد برای نوزاد مشاهده نشد. به علت اطلاعات ناکافی مصرف وریکونازول در بارداری ممنوع می‌باشد.

پساکونازول: Posaconazole

یک داروی ضد قارچ وسیع‌الطیف است و بر علیه کاندیدیا، کپک، مخمر و زایگوت‌ها موثر می‌باشد. مطالعات حیوانی در رابطه با مصرف طی بارداری محدود می‌باشند.

مصرف دارو در موش‌های باردار با دوز ۱,۴ برابری دوز درمانی معمول باعث تولد با نقص‌های استخوانی شده است. کارخانه سازنده توصیه به عدم مصرف دارو طی بارداری و استفاده از حداقل یک راه موثر برای جلوگیری از بارداری طی مصرف و تا ۲ ماه بعد از توقف مصرف دارو را نموده است.

ایساوکونازول: Isavuconazole

این دارو یک ضد قارچ وسیع الطیف است که بر روی کپک ها و نیز مخمرها موثر است. تا به امروز هیچ گزارشی مبنی بر مصرف این دارو طی بارداری موجود نمی باشد. در موش ها مصرف دوز معادل یا نصف دوز درمانی باعث افزایش چشمگیر مرگ جنین شده است. این دارو تنها برای عفونت های تهدید کننده حیات زمانی که سایر درمان ها بی اثر باشد توصیه می گردد در غیر این صورت بهتر است طی بارداری تجویز نگردد.

کتوکونازول: Ketokonazole

این دارو به ندرت برای عفونت قارچی سیستمیک استفاده می شود. بیشتر در درمان عفونت های قارچی موضعی مثل تینه آ (tinea pedis) مصرف دارد. میزانی که از جفت عبور می کند نامشخص است ولی در دوزهای بالاتر از 80mg/kg/day (دو برابر دوز درمان) باعث سمیت جنین شده و تراتوژنیک است. همچنین مصرف ربع دوز درمانی در موش ها باعث افزایش طول مدت بارداری شده است. کتوکونازول باعث مهار سنتز هورمون های گنادی و استروئیدهای آدرنال می شود. این امر می تواند باعث تغییر در اندامهای جنسی جنین شود. مصرف موضعی به علت جذب ناچیز عارضه ای بر روی جنین نشان نداده است. این دارو در بارداری زمانی مصرف می شود که سود آن از ضرر آن بیشتر باشد.

اکینوکاندینها: Echinocandins

این داروها با مهار سنتز دیوار سلولی قارچ اثرات خود را اعمال می کنند. سه داروی موجود در این دسته دارویی شامل کسپوفونژین caspofungin، میکاگونژین micagungin و آندولافونژین andulafungin می باشند. این داروها تنها به فرم وریدی در دسترس میباشند. این دسته از ضدقارچ ها بر علیه کاندیدیا و اسپرژیلوس فعال میباشند و در عفونتهای مقاوم به اسپرژیلوس زمانی که بیمار در بیمارستان بستری می باشد، استفاده میشوند.

هیچ گزارشی مبنی بر مصرف طی بارداری موجود نمی باشد. مطالعات حیوانی در موش ها و خرگوش ها نشان داده است که این داروها از جفت عبور میکنند و باعث سمیت جنین و نقص های استخوانی میشوند. این داروها در بارداری زمانی مصرف می شوند که نسبت سود آن بر مضراتش پیشی بگیرد.

فلوسیتوسین: Flucytosine

این دارو طیف اثر باریکی دارد و تنها بر علیه عفونت کاندیدیایی و کریپتوکوکی موثر است. به دلیل عوارض جانبی بالا و احتمال بروز مسمومیت، عبور از جفت و مقاومت دارویی بالا به ندرت استفاده میشود.

این دارو در مراحل نخست بارداری منع مصرف دارد چون در ساخت DNA اختلال ایجاد می کند و جزو رده C میباشد. هیچ مطالعه دقیقی برای مصرف طی بارداری انجام نشده است، اگرچه مطالعات حیوانی نشان می دهد که دارو تراژون است و مصرف دارو با دوز $40-700 \text{ mg/kg/day}$ در ۳ ماهه اول بارداری باعث نقص هایی همچون فیوژن مهره ای، شکاف کام و لب و کوچکی غیر عادی آرواره میشود.

در ۴ موردی که خانم های باردار این دارو را مصرف کرده اند، هیچ گزارشی مبنی بر نقص جنینی ثبت نشده است ولی به علت اطلاعات ناکافی مصرف آن در بارداری محدود می باشد.

آمفوتریسین: Amphotericin

یک ضد قارچ وسیع الطیف است و برای عفونت های قارچی آسپرژیلوس مقاوم به درمان استفاده میشود.

در بارداری رده B می باشد. اگرچه مطالعات دقیقی برای مصرف طی بارداری گزارش نشده ولی بررسی ها نشان می دهد دارو از جفت عبور می کند و در سرم قابل اندازه گیری است. مطالعات بسیاری مصرف در بارداری را بدون عارضه اعلام کرده اند. همینطور یک مطالعه ۲۶ موردی که دارو را در ۳ ماه اول و دوم و سوم مصرف کرده بودند، به غیر از دو مورد که نوزاد با نقص هایی همچون میکروسفالی و فرو رفتگی کانون جمجمه متولد شده بود در سایر مادران هیچ گزارشی مبنی بر نقص جنین نشان نداد. در یک مورد هم گزارش شده نوزادی که آمفوتریسین گرفته بود دچار دیسترس تنفسی شده است.

استفاده از آمفوتریسین به صورت لیپوزومال یا کمپلکس چربی تفاوتی در ایجاد عارضه ندارد. مصرف دوزهای ۰,۵ تا ۲ برابری آمفوتریسین به صورت کمپلکس چربی هیچ نقص جنینی ایجاد نمیکند تنها باعث افزایش سقط های خود به خودی می شود. مطالعات نشان می دهند مصرف آمفوتریسین به صورت لیپوزومال در درمان لشمانیا نه تنها عارضه ای برای جنین نداشته بلکه سبب حفظ و تداوم بارداری شده بود.

نتیجه گیری:

اطلاعات در رابطه با فارماکوکینتیک، اثر بخشی و بی خطر بودن داروهای ضد قارچ و ضد ویروس طی بارداری محدود می باشد. در رابطه با عفونت های قارچی هم به غیر از داروهای ضد قارچ رایج سایر داروها نیاز به تنظیم دوز دارند. در عفونت های شدید، آمفوتریسین B همچنان داروی انتخابی است و اکینوکاندین ها استفاده نمی شوند. در نتیجه مطالعات بیشتری برای بی خطر بودن داروهای ضد قارچ و ضد ویروس در بارداری نیاز است.

References:

- 1- Antifungal drugs during pregnancy: an updated review .*Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 70, Issue 1, 1 January 2015, Pages 14–22,
- 2- Antifungal drugs in pregnancy :a review . *Expert Opinion Drug Safafty*. 2003 Sep;2(5):475-83.