

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

Azitromicin u trudnoći i dojenju

Azithromycin in Pregnancy and Lactation

Igor Francetić

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Kako je 50% trudnoća neplanirano, a u manje od 50% slučajeva trudnoća se otkrije prije 4. tjedna koncepcije, važno je za svaki lijek koji se široko primjenjuje da je siguran u trudnoći. Azitromicin po svojem indikacijskom području svakako ima široku primjenu i sigurnost u trudnoći znači važnu prednost osobito kada se usporedi s antimikrobnim lijekovima koji se rabe u istim indikacijama. Npr. doksiciklin u liječenju infekcija uzrokovanih klamidijama, fluorirani kinoloni u liječenju infekcija respiratornog sustava, klaritromicin u liječenju infekcija respiratornog sustava. Azitromicin prelazi placentarnu barijeru, ali u plazmi ploda postiže tek 7% koncentracije u plazmi majke. Kao i za većinu ostalih antimikrobnih lijekova i za azitromicin nedostaju kontrolirane studije sigurnosti i neškodljivosti provedene u trudnica, no na temelju do sada dostupnih podataka, kao i mehanizma djelovanja azitromicina prema FDA nosi kategoriju B. Kako je do danas azitromicin primio značajan broj trudnica, može se pretpostaviti da je sigurnost azitromicina u trudnoći veća danas nego u vrijeme kada je dobio kategoriju B od FDA. Azitromicin prelazi u majčino mlijeko, no nema indicija da je škodljiv za dojenče. U slučaju potrebe za azitromicinom u dojilje, nije potrebno prekinuti s dojenjem.

Gljučne riječi: azitromicin, primjena u trudnoći, sigurnost, kategorija B

Summary As 50% of pregnancies are unplanned, and since pregnancy is detected in less than 50% of cases prior to the fourth week following conception, any widely used medicinal product should be safe in pregnancy. Azithromycin has a broad therapeutic range and therefore its safety in pregnancy represents a significant benefit, especially in comparison with other antimicrobial medicines used for the same indications such as doxycycline in Chlamydia infections, and fluoroquinolones or clarithromycin in respiratory infections. Azithromycin crosses placental barrier, but its fetal plasma levels account for only 7% of maternal plasma levels. As for the majority of other antimicrobial medicines, no controlled studies of azithromycin safety in pregnancy have been carried out. However, based on the information available so far and its mechanism of action, azithromycin is classified into Category B according to the FDA classification. Since a significant number of pregnant women have used azithromycin so far, it can be presumed that azithromycin safety in pregnancy is more evident than at the time it was classified into Category B by the FDA. Although azithromycin passes into maternal milk, there are no signs that it is harmful for nursing infants. If azithromycin is indicated in nursing women, nursing does not have to be discontinued.

Key words: azithromycin, use in pregnancy, safety, category B

Primjena lijekova u trudnoći opterećena je s mnogo emocija, mnogo predrasuda i malo pouzdanih podataka. Kako raste izloženost sveukupne populacije pa tako i žena lijekovima, tako je i sve veći broj žena koje, ne znajući da su trudne, uzimaju lijekove. Poznato je da je barem 50% trudnoća neplanirano (1), a ako se uz to manje od 50% trudnoća prepoznata prije 4 tjedna (2), jasno je da je potencijalna ekspozicija lijekovima u trudnoći značajna. Mnogobrojnim epidemiološkim studijama utvrđeno je da su 2/3 trudnica izložene jednom ili više lijekova (3) (bez vitamina i minerala), stoga je pitanje sigurnosti primjene lijekova u trudnoći važan medicinski problem. Predrasude o lijekovima u trudnoći idu u oba smjera, od mišljenja da je svaki lijek štetan u trudnoći, bilo za trudnicu ili plod, pa do mišljenja i stava da je u trudnoći potrebno uzimati dodatno lijekove kako bi se zaštitila trudnica i plod.

Dileme o primjeni lijekova u trudnoći nastaju zbog potrebe

liječenja akutnih i kroničnih bolesti poput bakterijskih infekcija, astme, hipertenzije, depresije. U liječenju akutnih bolesti postavlja se dilema da li započeti liječenje, a u liječenju kroničnih da li liječenje u trudnoći nastaviti ili modificirati (4).

Donošenje odluke o primjeni lijeka u trudnoći otežano je zbog nedostatka pouzdanih podataka o sigurnosti lijekova u trudnoći. Podaci o sigurnosti lijekova ionako su kvalitetom manje pouzdani od podataka o djelotvornosti lijekova. To posebno dolazi do izražaja u primjeni lijekova u trudnoći gdje se traži dodatna sigurnost, a podaci su skromniji negoli za opću populaciju jer se iz kliničkih ispitivanja, koja su još uvijek najvažniji izvor podataka o nuspojavama lijekova, u pravilu isključuju ne samo trudnice već vrlo često i žene generativne dobi. Oslanjanje na podatke iz pretkliničkih ispitivanja na laboratorijskim životinjama nije moguće zbog slabe prediktivne vrijednosti. Uostalom mnogo je lije-

kova neopravdano proglašeno štetnim u trudnoći upravo zbog zapažanja teratogenog učinka u eksperimentalnim životinjama (metronidazol, kinoloni, trimetoprim) ili su pak ocijenjeni sigurnima nakon nedovoljnog ispitivanja na eksperimentalnim životinjama (talidomid).

Zbog etičkih načela ne treba očekivati da će se u dogledno vrijeme provoditi klinička ispitivanja lijekova u trudnica što bi omogućilo dobivanje pouzdanijih i kvalitetnijih podataka o sigurnosti lijekova u trudnoći. Preostaje, dakle, da se i dalje oslanjamo na podatke o sigurnosti lijekova u trudnoći iz spontanog prijavljivanja nuspojava, retrospektivnih epidemioloških studija ili podataka iz registara trudnica.

Rijetke opservacijske studije o ishodu trudnoće u eksponiranih trudnica uglavnom obuhvaćaju malen broj trudnica i malen broj lijekova. Podaci o sigurnosti lijekova u trudnoći insuficijentni su i za novoregistrirane lijekove. Tako je za 80% od 468 lijekova registriranih u SAD-u u posljednjih 20 godina (5) ocijenjeno da su podaci o sigurnosti u trudnoći nedostadni. Situacija nije različita ni za lijekove registrirane u drugim zemljama.

Podaci o škodljivosti lijekova u trudnoći iz sustava spontanog prijavljivanja po svom su volumenu i količini veći, ali znatno teži za interpretaciju s obzirom na to da se radi o rijetkim događajima, a veličina uzorka je nepoznata (nepoznat broj trudnica izloženih određenom lijeku) (6).

Zbog svega navedenoga odluke trudnice i liječnika donose se na temelju neadekvatnih podataka. Jedan od trenutčno važnih primjera koji potvrđuje nesigurnost dostupnih podataka o vrlo značajnoj farmakoterapijskoj skupini lijekova su inhibitori ponovne pohrane serotonina. Iako se ovi danas široko primjenjivani antidepresivi nalaze u kliničkoj primjeni više od 20 godina, nedostaju adekvatne studije koje bi potvrdile ili isključile teratogenost, a one opservacijske s malim brojem trudnica zasad ne potvrđuju navode o teratogenom učinku koji se povremeno spominje za pojedine lijekove ove skupine (najviše za paroksetin).

Prema sada poznatim podacima u 70% slučajeva oštećenja ploda nepoznat je uzrok i tek 5% otpada na lijekove. Stoga ne čudi da se lijekovi nerijetko neopravdano navode kao uzrok oštećenja ploda kad god nema drugog objašnjenja. Učestalost oštećenja ploda za naše podneblje iznosi 1%-3% neovisno o uzimanju lijekova. U svakodnevnom životu, međutim, kako je već spomenuto 2/3 trudnica u toku trudnoće uzimaju lijekove, i to u prosjeku 2,9 (1-15). Lijekove u 73% slučajeva propisuje ginekolog, a u 12% obiteljski liječnik. Važno je upozoriti da broj lijekova koje trudnice uzimaju ne opada s napredovanjem trudnoće pa je broj lijekova koji se uzimaju u I. i III. trimestru podjednak.

Antimikrobni lijekovi u trudnoći

Kako je bakterijska infekcija vjerojatno najčešća akutna bolest koju treba liječiti u trudnoći, primjena antimikrobnih lijekova u trudnica važan je problem. Prema klasifikaciji lijekova Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) antimikrobni lijekovi razvrstavaju se u tri skupine.

Kategorija B. Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za plod, ali nema kontroliranih studija u trudnica koje bi potvrdile neškodljivost: penicilini (prirodni i polusintetski), cefalosporini, aztreonam, sulbaktam, klavulanska kiselina, tazobaktam, klindamicin, linkomicin, meropenem, azitromicin, vankomicin.

Kategorija C. Studije na gravidnim životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih ispitivanja u trudnica, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod: linezolid, kinoloni, kloramfenikol, klaritromicin, sulfonamidi, trimetoprim, imipenem s cilastatinom.

Kategorija D. Dokazan rizik za plod, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (za život opasne situacije, teške bolesti za koje nema sigurnijeg lijeka, a sama bolest nosi veću učestalost malformacija od primjene lijeka, npr. hipertireoza): tetraciklini, aminoglikozidi.

U ambulanti za farmakoterapiju Zavoda za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb od 1995. do 2008. konzultaciju i pregled zatražilo je 1729 trudnica. Najveći broj konzultacija odnosio se na antimikrobne lijekove – ukupno 397 (22,9%). Iz ovog je podatka jasno da se antimikrobni lijekovi često daju u trudnoći pa je za pojedini antimikrobni lijek važno da je siguran u trudnoći, i to u sva 3 trimestra.

Azitromicin u trudnoći

Azitromicin prelazi placentarnu barijeru pred porod, ali u plazmi ploda postiže vrlo niske koncentracije (7). U 20 žena koje su 1 h prije planiranoga carskog reza dobile 1000 mg azitromicina koncentracija u plazmi majke bila je 0,33 µg/mL, a u krvi pupkotine 0,019 µg/mL što je oko 7% koncentracije azitromicina u majke (8). U stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se da je placentarni prijelaz azitromicina 2,3%. Prema podacima objavljenih studija azitromicin je pokazao bolji terapijski učinak u liječenju infekcija uzrokovanih klamidijom u trudnica (9), a bez primijećenoga teratogenog učinka. U većini studija azitromicin je primjenjivan u ranoj gestacijskoj fazi. U dosad objavljenim studijama uključen je razmjerno malen broj trudnica, što je i karakteristično za opservacijske studije u trudnoći.

Azitromicin nosi kategoriju B i smatra se lijekom sigurnim za primjenu u trudnoći. Kako je azitromicin indiciran za liječenje infekcija respiratornog sustava na koje se troši između 60%-70% svih antimikrobnih lijekova, sigurnost u trudnoći znači važnu prednost pred drugim antimikrobnim lijekovima koji su također indicirani u liječenju infekcija respiratornog sustava kao što su klaritromicin (kategorija C), tetraciklini (kategorija D), respiratorni kinoloni (kategorija C). Posebno je važno da se azitromicin može sa sigurnošću primijeniti u liječenju infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* – nespecifični uretritis, te da je jedini antimikrobni lijek koji se može rabiti u liječenju ove infekcije u trudnoći. U usporedbi s makrolidima u liječenju infekcija u trudnoći azitromicin prema eritromicinu ima prednost zbog bolje podnošljivosti u trudnica. U usporedbi s klaritromicinom sigurniji je u trudnoći (kategorija B za azitromicin, a C za klaritromi-

cin), a prema rezultatima nedavno objavljene studije roksitromicin je pokazao značajniji teratogeni potencijal u odnosu i na eritromicin i na azitromicin.

Uzimajući u obzir mehanizam djelovanja, nisku toksičnost, vrlo dobru djelotvornost u liječenju infekcija uzrokovanih *Chlamydijama* za koje u trudnoći praktički nema alternative, azitromicin se može smatrati, a i smatra se sigurnim.

Danas je broj trudnica izloženih azitromicinu značajno veći nego u početku njegove kliničke primjene pa bi valjalo očekivati da bi se njegov eventualno prije neotkriveni teratogeni potencijal u uvjetima česte primjene otkrio.

Posljednja prospektivna multicentrična opservacijska studija objavljena 2008. (10) u kojoj su u 3 različita centra opservirane 374 trudnice koje su u trudnoći primale antimikrobni lijek, a 161 od njih neki od makrolida pokazala je učestalost malformacija od 4,1% u onih na makrolidu prema 2,1% u onih na drugom antimikrobnom lijeku i 3,0% onih koje nisu dobivale antimikrobni lijek. Ove razlike nisu bile statistički značajne. Od makrolida (klaritromicin, roksitromicin i azitromicin) najveći postotak malformacija zabilježen je uz roksitromicin (9,7%). Ni jedna malformacija kardiovaskularnog sustava nije zabilježena uz klaritromi-

cin i azitromicin, a 3,2% uz roksitromicin. Broj promatranih trudnica razmjerno je malen, ali i ova studija upućuje na sigurnost azitromicina u trudnoći, što je posebno važno za liječenje klamidijских i ostalih infekcija u trudnica.

Azitromicin u dojenju

Azitromicin se kumulira u majčinu mlijeku. Prodiranje azitromicina u mlijeko posljedica je lipofilnosti azitromicina, a kumulacija je posljedica "ion trapping" odnosno disocijacije azitromicina kao slabe baze u kiselome mediju mlijeka. U dojilje koja je uzela ukupno 3 doze azitromicina, i to 1 g, zatim 500 mg 59 h nakon prve doze i 500 mg 83 h nakon prve doze izmjerene su koncentracije azitromicina kako slijedi: 0,64 µg/mL 48 h nakon prve doze, 1,3 µg/mL nakon 60 h i 2,8 µg/mL nakon 137 h (11).

Zbog kinetike azitromicina uobičajeno pravilo da lijek treba uzeti 30-60 min poslije dojenja i 3-4 sata prije sljedećeg podoja ne vrijedi. Za kliničku je praksu, međutim, važno da se azitromicin ne smatra štetnim u dojenju i da u slučaju potrebe za primjenom azitromicina u dojilje nije potrebno prekinuti dojenje (12).

Literatura

1. HENSHAW SA. Unintended pregnancy in the US. *Farm Proct Perspect* 1998;30:24-9.
2. FLOYD RL i sur. Alcohol prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999;17:101-7.
3. ANDRADE SE i sur. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:398-407.
4. CHAMBERS CD i sur. Safety in pregnant women and their babies; ignorance not bliss. *Clin Pharm Ther* 2008;83:181-3.
5. LO WY i sur. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:465-73.
6. MITCHELL AA. Systematic identification of drugs that cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med* 2003;349:2556-9.
7. RAMSEY PS i sur. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:714-8.
8. HEIKKINEN T i sur. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:770-5.
9. ROSENN M i sur. A randomized trial of erythromycin and azithromycin for the treatment of chlamydial infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:410.
10. BENJAMIN BR OZ i sur. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides; A prospective multi-center observational study. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:31-4.
11. BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7. izd. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005:240-2.
12. KELSEY JJ i sur. Presence of azithromycin breast milk concentrations: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1375-6.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
e-mail: ifran@mef.hr

Primljeno / Received

6. 4. 2009.
April 6, 2009

Priljučeno / Accepted

18. 4. 2009.
April 18, 2009



TRADICIJA KVALITETA POUZDANOST

REZULTATI ISKUSTVA, NAJBOLJE PRAKSE I ZNANJA
www.pliva.hr

