

داروهای ضدقارچ در بارداری

دکتر سمیه نصیری پور^۱، دکتر مریم فراتی نسب^۱، دکتر شبینم نجفی^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

۲. گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

باردار همچنان در خطر این عفونت‌ها هستند. در حالی که درمان عفونت‌های قارچی در بارداری ضروری می‌باشد ولی اطلاعات کافی در رابطه با فارماکوکینتیک داروهای ضدقارچ و بی‌خطر بودن برای جنین در دسترس نمی‌باشد. در بارداری داروهای ضدقارچ باید با احتیاط و تنبها در مواردی که عفونت قارچی تهدید‌کننده حیات وجود دارد تجویز گرددند.

■ ضدقارچ‌های آزول با اثرهای سیستمیک
آزول‌ها برای درمان و پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیاًی استفاده می‌شوند.

تعییرات فیزیولوژیک در بارداری خطر برخی از بیماری‌های قارچی را افزایش می‌دهد. حداقل ۷۵ درصد از خانم‌ها طی عمر خود یکبار دچار عفونت کاندیدیاًی و اژنال (vulvovaginal candidiasis) می‌شوند و تقریباً ۲۰ درصد از خانم‌های باردار طی بارداری دچار عفونت‌های قارچی می‌گردند. در اضافه باید گفت که بارداری خطر فاکتوری برای عفونت با قارچ‌های اندمیک مثل کوکسیدیوماًیکوزیس نمی‌باشد.

بارداری ارتباط چندانی با عفونت‌های سیستمیک کاندیدیاًی یا آسپرژیلوسی ندارد، اگرچه خانم‌های

بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه را به مدت طولانی استفاده کردند، دچار نقص‌های مادرزادی همچون نقص ستون فقرات، جمجمه‌ای و عملکردی شده‌اند. با توجه به گزارش‌های و مطالعه‌های حیوانی مصرف این داروها در سه ماهه اول بارداری تراوتوزنیک است.

مطالعه‌های مختلفی نشان داده مصرف مقدار مصرف پایین فلوکونازول طی بارداری بدون خطر نمی‌باشد. حتی یک مطالعه گروهی (Cohort study) اخیراً ارتباطی بین مصرف فلوکونازول خوراکی و سقط‌های خودبه‌خودی گزارش نموده است. در این مطالعه زنان بارداری که بین هفته ۷-۲۲ بارداری مقادیر مصرف پایین فلوکونازول را دریافت نمودند با زنان بارداری که در طول بارداری دارو را مصرف نکرده بودند، مقایسه شدند. نتایج به دست آمده نشان داد که میزان مرگ جنین در مادرانی که مقدار مصرف کم دریافت کرده بودند با کسانی که دارو دریافت نکردن، تفاوت چندانی نداشت، ولی در مادرانی که مقدار مصرف بالا دریافت کردن مرگ جنین افزایش چشم‌گیری نشان داد، در نتیجه داروی فلوکونازول در بارداری باید بااحتیاط مصرف شود.

در یک مطالعه دیگر بین سال‌های ۱۹۷۷-۲۰۱۱ از بین ۵۰ زنی که فلوکونازول را طی ۳ ماهه اول بارداری دریافت کرده‌اند، ۴۴ مورد تولد نوزاد با نقص و ۶ مورد تولد نوزاد طبیعی گزارش شده است. مصرف فلوکونازول طی ۳ ماهه اول بارداری می‌تواند باعث شکاف کام و لب و مشکل‌های قلبی و عروقی می‌شود.

بنابر یافته‌های حاصل از مطالعه‌های سازمان غذا

در دسترس بودن شکل خوراکی این داروها باعث شده به صورت گسترش‌های برای درمان عفونت‌های خفیف کاندیدیایی دهانی و واژینال مورد استفاده قرار گیرد.

داروهای ضدقارچ تری‌آزول شامل فلوکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول و پساکونازول می‌باشند، مکانیسم این داروها مهار آنزیم سیتوکروم P450 و به دنبال آن مهار تبدیل لانوستروول به ارگوستروول است که برای رشد غشای سلول قارچ ضروری می‌باشد.

داروهای ضدقارچ ایمیدازول شامل کتوکونازول، مایکونازول و کلوتریمازول می‌باشد. به علت فراهم‌زیستی پایین، مایکونازول و کلوتریمازول فقط به صورت موضعی فرمولاسیون می‌شود. اگرچه از نظر ساختار شیمیایی با تری‌آزول‌ها متفاوت هستند، مکانیسم عمل مشابهی دارند.

■ فلوکونازول: Fluconazole

فلوکونازول یک قارچ سنتتیک از دسته تری‌آزول‌ها می‌باشد و برای درمان عفونت قارچی کاندیدیا و کرپیتوکوکوس استفاده می‌شود.

فلوکونازول برای درمان عفونت‌های قارچی سطحی و خفیف مثل عفونت کاندیدیایی واژینال یا دهانی استفاده می‌شود. این دارو به سرعت از جفت عبور کرده و در مقدار مصرف بالا اثرهای تراوتوزنیک و امبریوتوكسیک روی جنین موش داشته است. مصرف طولانی در مقادیر مصرف بالاتر از ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه در سه ماهه اول بارداری باعث نقص‌های مادرزادی می‌شود.

نوزادان متولد شده از مادرانی که مقادیر مصرف

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 ضدقارچ وسیع الطیف است و علیه کاندیدا و کپک و مخمر و زایگوتها مؤثر می‌باشد. مطالعه‌های حیوانی در رابطه با مصرف طی بارداری محدود می‌باشد. مصرف دارو در موش‌های باردار با مقدار مصرف $1/4$ برابری مقدار مصرف درمانی معمول باعث تولد با نقص‌های استخوانی شده است. کارخانه سازنده توصیه به عدم مصرف دارو طی بارداری و استفاده از حداقل یک راه مؤثر برای جلوگیری از بارداری طی مصرف و تا ۲ ماه بعد از توقف مصرف دارو را نموده است.

■ ایساووکونازول: Isavuconazol

این دارو یک ضدقارچ وسیع الطیف است که روی کپک‌ها و مخمرها نیز مؤثر است. تا به امروز هیچ گزارشی مبنی بر مصرف این دارو طی بارداری موجود نمی‌باشد. در موش‌ها مصرف مقدار مصرف معادل یا نصف مقدار مصرف درمانی باعث افزایش چشمگیر مرگ جنین شده است. این دارو تنها برای عفونت‌های تهدیدکننده حیات زمانی که سایر درمان‌ها بی‌اثر باشد، توصیه می‌گردد، در غیر

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 اثرهای تراوتوزینیک در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است. در یک مطالعه بین ۲۹۹ خانم باردار که ۱۹۸ نفر از آن‌ها طی سه ماه اول بارداری مقدار مصرف روزانه بین ۸۰ تا ۵۰ میلی‌گرم ایتراکونازول را به طور متوسط سه روز دریافت کرده بودند، در هیچ یک از این موارد گزارشی مبنی بر افزایش خطر نقص جنین گزارش نشد، اگرچه میزان خطر 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 مؤثر برای جلوگیری از بارداری استفاده کنند.

■ وریکونازول: Voriconazole

وریکونازول فعالیت وسیعی علیه کاندیدیا دارد و خط اول درمان در آسپرژیلوس می‌باشد. مطالعه‌های حیوانی نشان داده که وریکونازول در مقادیر مصرف $۳/۰$ تا ۶ برابری مقدار مصرف درمانی معمول باعث سمتیت جنین و تراوتوزن است. هم‌چنین باعث کاهش سطح غلظت پلاسمایی استرادریول در نوعی موش طی بارداری شده است. تا به امروز فقط یک مورد از مصرف وریکونازول

هیچ گزارشی مبنی بر مصرف طی بارداری موجود نمی‌باشد. مطالعه‌های حیوانی در موش‌ها و خرگوش‌ها نشان داده است که این داروها از جفت عبور می‌کنند و باعث سمیت جنین و نقص‌های استخوانی می‌شود. این داروها در بارداری زمانی مصرف می‌شود که نسبت سود آن بر مضراتش پیشی بگیرد.

■ **فلوسيتونسین:** Flucytosine
این دارو طیف اثریاریکی دارد و تنها علیه عفونت کاندیدیایی و کربیتوکوکی مؤثر 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 می‌کند. و جزو رده C می‌باشد. هیچ مطالعه دقیقی برای مصرف طی بارداری انجام نشده است، اگرچه مطالعه‌های حیوانی نشان می‌دهد که دارو تراتوژن است و مصرف دارو با مقدار مصرف باعث نقص‌هایی همچون فیوژن مهره‌ای، شکاف کام و لب و کوچکی غیرعادی آرواره می‌شود. در ۴ موردی که خانمهای باردار این دارو را مصرف کرده‌اند، هیچ گزارشی مبنی بر نقص جنینی ثبت نشده است ولی به علت اطلاعات ناکافی مصرف در بارداری محدود می‌باشد.

■ **آمفوتريپسين:** Amphotericin
یک ضدقارچ وسیع‌الطيف است و برای

این صورت بهتر است طی بارداری تجویز نگردد.

■ **کتوکونازول:** Ketokonazole

این دارو به ندرت برای عفونت قارچی سیستمیک استفاده می‌شود. بیشتر در درمان عفونت‌های قارچی موضعی مثل تینه آ (tinea pedis) مصرف دارد. میزانی که از جفت عبور می‌کند نامشخص است ولی در مقادیر مصرف بالاتر از ۸۰mg/kg/day (دو برابر مقدار مصرف درمان) باعث سمیت جنین شده و تراتوژنیک است. همچنین مصرف $\frac{1}{4}$ مقدار مصرف درمانی در موش‌ها باعث افزایش طول مدت بارداری شده است. کتوکونازول باعث مهار سنتز هورمون‌های گنادی و استروئیدهای آدرنال می‌شود. این امر می‌تواند باعث تغییر در اندام‌های جنسی جنین شود. مصرف موضعی به علت جذب ناچیز عارضه‌ای روی جنین نشان نداده است. این دارو در بارداری زمانی مصرف می‌شود که سود آن از ضرر آن بیشتر باشد.

■ **اکینوکاندین‌ها:** Echinocandins

این داروهای با مهار سنتز دیوار سلولی قارچ اثرهای خود را اعمال می‌کنند. سه داروی موجود در این دسته دارویی شامل کسپوفوژین (caspofungin)، میکاگونژین (micafungin) و آندولافونژین (andulafungin) می‌باشند. این داروهای تنها به شکل وریدی در دسترس می‌باشند. این دسته از ضدقارچ‌ها علیه کاندیدیا و اسپرژیلوس فعال می‌باشند و در عفونت‌های مقاوم به اسپرژیلوس زمانی که بیمار در بیمارستان بستری می‌باشد، استفاده می‌شوند.

آمفوتريسيين به صورت ليبوزومی در درمان لشمانیا نه تنها عارضهای برای جنین ندارد بلکه سبب حفظ و تداوم بارداری شده بود.

■ نتیجه گیری

اطلاعات در رابطه با فارماکوکینتیک، اثر بخشی و بی خطر بودن داروهای ضدقارچ و ضدپریروس طی بارداری محدود می‌باشد. در رابطه با عفونت‌های قارچی هم به غیر از داروهای ضدقارچ رایج سایر داروها نیاز به تنظیم مقدار مصرف دارند. در عفونت‌های شدید، آمفوتريسيين B همچنان داروی انتخابی است و اکینوکاندین‌ها استفاده نمی‌شود. در نتیجه، مطالعه‌های بیشتری برای بی خطر بودن داروهای ضدقارچ و ضدپریروس در بارداری نیاز است.

منابع

1. Pilms B. Jullien Y. Sobel JD. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(1): 14–22.
2. Moudgal W. Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy :a review. *Expert Opin Drug Safa* 2003; 2(5): 475-483.

عفونت‌های قارچی آسپرژیلوس مقاوم به درمان استفاده می‌شود.

در بارداری رده B می‌باشد. اگرچه مطالعه‌های دقیقی برای مصرف طی بارداری گزارش نشده، بررسی‌ها نشان می‌دهد که دارو از جفت عبور می‌کند و در سرم قابل اندازه‌گیری است. مطالعه‌های بسیاری مصرف در بارداری را بدون عارضه اعلام کرده‌اند. همین‌طور یک مطالعه ۲۶ مورد که دارو را در ۳ ماه اول و دوم و سوم مصرف بودند، به غیر از دو مورد که نوزاد با نقص‌هایی همچون میکروسفالی، فرورفتگی کانون جمجمه متولد شده بودند، در سایر مادران هیچ گزارشی منتهی بر نقص جنین نشان نداد. در یک مورد هم گزارش شده نوزادی که آمفوتريسيين گرفته بود، دچار دیسترس تنفسی شده است.

استفاده از آمفوتريسيين به صورت ليبوزومی یا کمپلکس چربی تفاوتی در ایجاد عارضه ندارند. مصرف مقادیر مصرف ۰/۵ تا ۰/۲ برابری آمفوتريسيين به صورت کمپلکس چربی هیچ نقص جنینی ایجاد نمی‌کند تنها باعث افزایش سقطهای خود به خودی می‌شود. مطالعه‌های نشان می‌دهد مصرف

