

# داروهای ضدقارچ در بارداری

دکتر سمیه نصیری پور<sup>۱</sup>، دکتر مریم فراستی نسب<sup>۱</sup>، دکتر شبنم نجفی<sup>۲</sup>

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 تنها در مواردی که عفونت قارچی تهدیدکننده حیات وجود دارد تجویز گردند.

## ■ ضدقارچ‌های آزول با اثرهای سیستمیک

آزول‌ها برای درمان و پیشگیری از عفونت‌های کاندیدیایی استفاده می‌شوند.

تغییرات فیزیولوژیک در بارداری خطر برخی از بیماری‌های قارچی را افزایش می‌دهد. حداقل ۷۵ درصد از خانم‌ها طی عمر خود یکبار دچار عفونت کاندیدیایی واژینال (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 کوکسیدیومایکوزیس نمی‌باشد.

بارداری ارتباط چندانی با عفونت‌های سیستمیک کاندیدیایی یا اسپریتیلوسی ندارد، اگرچه خانم‌های

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

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

داروهای ضدقارچ ایمیدازول شامل کتوکونازول، مایکونازول و کلوتریمازول می‌باشند. 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 کاندیدا و کریپتوکوکوس استفاده می‌شود.

فلوکونازول برای درمان عفونت‌های قارچی سطحی و خفیف مثل عفونت کاندیدیای واژینال یا دهانی استفاده می‌شود. این دارو به سرعت از جفت عبور کرده و در مقدار مصرف بالا اثرهای تراتوژنیک و امبریوتوکسیک 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

بالاتر از ۲۰۰ الی ۴۰۰ 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 تراتوژنیک 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 تا 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 نکردند، تفاوت چندانی نداشت، ولی در مادرانی که مقدار مصرف بالا دریافت کردند مرگ جنین افزایش چشم‌گیری نشان داد، در نتیجه داروی فلوکونازول در بارداری باید با احتیاط مصرف شود.

در یک مطالعه دیگر بین سال‌های ۲۰۱۱-۱۹۷۷ 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

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 وسیع‌الطیف 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 ۱/۴ 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.

#### ■ **ایساوکونازول: Isavuconazol**

این دارو یک ضدقارچ وسیع‌الطیف 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 تراتوژنیک 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 ۵۰ تا ۸۰ میلی‌گرم ایتراکونازول را به‌طور 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 توجه‌ای 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 کاندیدا دارد و خط اول درمان در آسپرژیلوس می‌باشد. مطالعه‌های حیوانی نشان داده که وریکونازول در مقادیر مصرف ۰/۳ تا ۶ برابری مقدار مصرف درمانی معمول باعث سمیت جنین 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

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 80mg/kg/day (دو برابر مقدار مصرف درمان) باعث سمیت جنین شده و ترانوژنیک است. هم‌چنین مصرف ¼ 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 به‌علت 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 داروها بامهار سنتز دیوار سلولی قارچ اثرهای خود را اعمال می‌کند. سه داروی موجود در این دسته دارویی شامل کسپوفونژین (casprofungin)، میکاگونژین (micagungin) و آندولافونژین (andulafungin) می‌باشد. این داروها 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.

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.

### ■ فلوسیتوسین: Flucytosine

این دارو طیف اثرباریکی دارد و تنها علیه عفونت کاندیدیایی و کریپتوکوکی 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 ترانوژن 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 به‌علت اطلاعات ناکافی مصرف در بارداری محدود می‌باشد.

### ■ آمفوتریسین: Amphotericin

یک ضدقارچ وسیع‌الطیف است و برای

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

### ■ نتیجه‌گیری

اطلاعات در رابطه با فارماکوکینتیک، اثر بخشی و بی‌خطر بودن داروهای ضدقارچ و ضدویروس 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، آمفوتریسین B هم‌چنان داروی انتخابی است و اکینوکانندین‌ها استفاده نمی‌شود. در نتیجه، مطالعه‌های بیشتری برای بی‌خطر بودن داروهای ضدقارچ و ضدویروس 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 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 لیپوزومی یا کمپلکس چربی تفاوتی در ایجاد عارضه ندارند. مصرف مقادیر مصرف ۰/۵ تا ۲ برابری آمفوتریسین به صورت کمپلکس چربی هیچ نقص جنینی ایجاد نمی‌کند تنها باعث افزایش سقط‌های خود به خودی می‌شود. مطالعه‌های نشان می‌دهد مصرف