

**Received:** 2009.11.16  
**Accepted:** 2010.02.15  
**Published:** 2010.02.22

## Leczenie dermatologiczne w okresie ciąży i laktacji\*

### Dermatological treatment during pregnancy and lactation

**Lilianna Kulczycka, Anna Woźniacka**

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

#### Streszczenie

W obliczu panującej powszechnie mody na zdrowie i szerzącej się w związku z tym polipragmatyzji, niepożądane działanie leków jest niezwykle istotnym problemem medycznym. Kobieta ciężarna, a także karmiąca wymagają szczególnej troski ze strony lekarza. Stosowanie leków w tych okresach jest zagadnieniem bardziej złożonym nie tylko dlatego, że aplikowany preparat działa jednocześnie na co najmniej dwie osoby, ale również ze względu na odmienności budowy i funkcjonowania organizmu płodu lub małego dziecka.

W pracy przedstawiono aspekty bezpiecznego leczenia dermatologicznego w czasie ciąży i laktacji, uwzględniając zarówno preparaty stosowane miejscowo (gotowe, jak i recepturowe), a także ogólnie. Szczególną uwagę zwrócono na bezpieczeństwo leczenia chorób infekcyjnych o etiologii bakteryjnej, wirusowej, grzybiczej i pasożytniczej, a także trądziku, łysienia, łuszczycy i zaburzeń autoimmunologicznych. Opisano również najnowsze metody leczenia chorób dermatologicznych w aspekcie bezpieczeństwa ich stosowania w tych szczególnych okresach życia kobiety. Ponadto przypomniano tradycyjną klasyfikację preparatów leczniczych, opracowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Przytoczono również najnowszy, dopiero opracowywany, podział proponowany przez FDA.

**Słowa kluczowe:**

**choroby skóry • ciąża • laktacja • bezpieczeństwo leczenia**

#### Summary

Since wellbeing and health have become fashionable and widespread polypragmasia is popular, adverse drug reactions are a particularly important medical problem. Pregnant women as well as breast-feeding mothers need very particular care from the physician. Treatment during pregnancy or lactation is a more complicated issue not only because it concerns at least two persons, but also because of the many anatomical and functional differences between the adult and fetus or newborn organism. The safety aspects of dermatological treatment during pregnancy and lactation are presented. Both topical and systemic treatment, mainly for bacterial, viral, fungal, and parasitic dermatoses and acne, alopecia, psoriasis, and autoimmunological processes, are discussed. Moreover, the most recent methods of dermatological treatment are mentioned taking into consideration their safety during pregnancy and lactation. Furthermore, the traditional drug classification made by the United States Food and Drug Administration as well as the most modern division, which is under construction, are presented.

**Key words:**

**skin diseases • pregnancy • lactation • safe treatment**

\* Praca sfinansowana z funduszu prac statutowych UM w Łodzi nr 503-1152-1.

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=905357>

**Word count:** 5094

**Tables:** 2

**Figures:** –

**References:** 68

**Adres autorki:** dr n. med. Lilianna Kulczycka, Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi, Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź;  
e-mail: lilakulczycka@wp.pl

## WSTĘP

Działaniem niepożądanym leku jest każde niezamierzone i niekorzystne działanie produktu leczniczego, które występuje w czasie prawidłowego podawania leku i w prawidłowej dawce. Zgodnie z obowiązującym prawem<sup>1,2,3</sup> lekarz zobowiązany jest do zgłaszania niepożądanego działania leku do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych. Zespół pracowników Wydziału analizuje związek przyczynowo-skutkowy, między opisaną reakcją a produktem leczniczym. Dzięki temu możliwa jest analiza działania produktów leczniczych co w przyszłości ma zapewnić większe bezpieczeństwo terapii.

Stosowanie leków w ciąży oraz w okresie karmienia piersią jest problemem złożonym i wymaga zachowania niezwykłej rozwagi. W tym czasie leki należy przyjmować jedynie wówczas, gdy potencjalne korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko dla matki, płodu lub dziecka. Obecnie, ze względów etycznych i prawnych, rzadko wykonuje się badania kliniczne w grupie kobiet ciężarnych<sup>3,4</sup>. Wszelkie informacje czerpane są więc z obserwacji prowadzonych na modelach zwierzęcych, a także związanych z przypadkowym użyciem leku przez kobietę nieświadomą ciąży. Jedynie nieliczne preparaty są uznane za w pełni bezpieczne (np.: kwas foliowy). Ponadto leki, które są potencjalnie bezpieczne w czasie ciąży mogą wykazywać działania niepożądane w okresie karmienia [3].

Przyjmowanie leków może wpływać na przebieg ciąży, np.: doprowadzając do poronienia lub przedwczesnego porodu lub wywierając działanie szkodliwe na płód, co nie zawsze jest natychmiast widoczne. Należy pamiętać, że również choroba, z powodu której zaleca się farmakoterapię może oddziaływać na nienarodzone dziecko.

Leki mogą działać na kilku etapach rozwoju płodu: do czasu zagnieżdżenia zarodka w macicy, w okresie embriogenezy i rozwoju płodu, a także w okresie okołoporodowym. W zależności od etapu, na którym działa lek, może on powodować: powstanie wad rozwojowych, obumarcie płodu, rozwój zaburzeń czynnościowych, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, a także niską masę urodzeniową. Płód jest bardziej wrażliwy, niż organizm

człowieka dorosłego, na działanie leków i ich metabolitów przede wszystkim ze względu na niedojrzałość układów enzymatycznych niezbędnych do eliminacji różnorodnych substancji. Toksyczność leków związana jest nie tylko z ich budową, ale również z czasem działania, okresem ciąży, w którym są przyjmowane. Istotne znaczenie ma także przepuszczalność łożyska dla substancji transportowanych z organizmu matki do płodu. Masa cząsteczkowa leku oraz stopień jego związania z białkami to kolejne czynniki, które wpływają na rozwój ryzyka działania niepożądanego.

Łożysko jest narządem niezbędnym do wzrostu i rozwoju płodu. Stanowi łącznik między organizmem matki i rozwijającego się dziecka. Dzięki niemu dziecko otrzymuje potrzebne substancje odżywcze i tlen, a jednocześnie usuwa produkty przemiany metabolicznej. Ponadto łożysko bierze udział w syntezie hormonów koniecznych do utrzymania ciąży. Zbudowane jest z części macicznej – błona śluzowa macicy oraz płodowej – kosmówka. Pozostaje przepuszczalne dla substancji leczniczych, a istotną rolę w tym procesie odgrywają: właściwości substancji leczniczej, ilość przyjętego leku, powierzchnia łożyska, grubość błony kosmówkowej (wraz z trwaniem ciąży błona kosmówkowa staje się coraz cieńsza, a to zwiększa jej przepuszczalność, także dla leków), stopień ukrwienia łożyska oraz jego aktywność enzymatyczna.

W przypadku karmienia piersią, zalecane leki powinny być słabo wchłaniane po podaniu doustnym, ważne jest również aby kobieta unikała karmienia w czasie, gdy lek osiąga najwyższe stężenie w organizmie. Należy pamiętać, że także terapia miejscowa może oddziaływać na płód. Leki przyjmowane przez matkę karmiącą transportowane są do pokarmu na zasadzie gradientu stężeń, stąd istotne znaczenie ma stężenie substancji leczniczej w surowicy matki. Ponadto, do drugiego tygodnia po porodzie przenikanie wszelkich substancji do mleka matki jest nasilone ze względu na większą przepuszczalność przestrzeni między komórkami pęcherzykowymi gruczołu [54].

W 1979 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – US FDA (United States Food and Drug Administration) podzieliła leki pod względem bezpieczeństwa ich stosowania w ciąży na 5 kategorii [27]. Podział ten oparty jest

<sup>1</sup> Ustawa prawo farmaceutyczne z 6 września 2001 r. (Dz. U. nr 126, poz. 1381) z późniejszymi zmianami.

<sup>2</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych z dnia 17 lutego 2003 (Dz. U. nr 47, poz. 405).

<sup>3</sup> Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentysty z dnia 5 grudnia 1996 roku (Dz. U. 1997 nr 28, poz. 152) z późniejszymi zmianami.

<sup>4</sup> Kodeks etyki lekarskiej – uchwała Nadzwyczajnego II Krajowego Zjazdu Lekarzy z 14 grudnia 1991 z późniejszymi zmianami, art. 39, art. 45 pkt.2 i 3.

Tabela 1. Parametry brane pod uwagę w nowej, proponowanej przez FDA, klasyfikacji leków

Ciąża	Laktacja
<p>I. Ocena ryzyka – czy dany lek powoduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia strukturalne</li> <li>• Śmierć płodu lub niemowlęcia</li> <li>• Zaburzenia czynnościowe</li> <li>• Wpływ na wzrost</li> </ul> <p>Informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na jakiej grupie były prowadzone badania (zwierzęta/ ludzie)</li> <li>• czy istnieje związek z dawką leku, czasem stosowania, okresem ciąży</li> </ul>	<p>I. Ocena ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jak dany lek wpływa na wytwarzanie pokarmu</li> <li>• Czy przenika do mleka matki (jeśli tak, to w jakim stopniu)</li> <li>• Jaki ma wpływ na dziecko</li> </ul>
<p>II. Względy kliniczne – wpływ na ciążę, karmienie, poród. Informacje dotyczące zalecanych dawek, możliwych objawów niepożądanych, zalecanych badań dodatkowych</p>	<p>II. Względy kliniczne – w jaki sposób zminimalizować ekspozycję dziecka karmionego piersią na lek (np.: w jakim czasie od podania leku dziecko może zostać nakarmione); jakie są potencjalne efekty działania leku na dziecko, w jaki sposób je monitorować, jak reagować; jakie dawki powinny być stosowane w czasie laktacji</p>
<p>III. Informacje dotyczące uzyskiwania danych – jaki rodzaj badania przeprowadzono, na jakim gatunku zwierząt, jakie dawki leku zastosowano, charakter objawów niepożądanych, jeśli badania były prowadzone na zwierzętach, jak ich wyniki odnoszą się do mechanizmów znanych u ludzi</p>	<p>III. Informacje dotyczące uzyskiwania danych – przegląd danych, na których oparto powyższe informacje</p>
<p>Na każdym leku ma być umieszczana informacja, że każda ciąża jest obciążona ryzykiem wystąpienia wad płodu, jego utratą oraz innymi nieprawidłowościami, niezależnie od przyjmowania leku</p>	

na klasyfikacji zaproponowanej rok wcześniej przez autorów szwedzkich.

Kategoria A – do tej grupy zaliczane są preparaty, w odniesieniu do których badania prowadzone na zwierzętach oraz obserwacje u ludzi nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu. Należą do niej głównie preparaty roślinne.

Kategoria B – należą do niej leki, w odniesieniu do których badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu, ale nie prowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi lub też badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale obserwacje u ludzi nie wykazały zagrożenia dla płodu. Leki te stosuje się w przypadku wyraźnej konieczności.

Kategoria C – w tej grupie znajdują się preparaty, w przypadku których badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub też zabójcze dla płodu. Nie prowadzono badań z grupą kontrolną u kobiet lub też nie przeprowadzono badań na grupie zwierzęcej ani ludzkiej. Leki z tej grupy można stosować jedynie wówczas, gdy w opinii lekarza spodziewana korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Kategoria D – są to leki, o których na podstawie wcześniejszych obserwacji wiadomo, że stanowią zagrożenie dla płodu. Stosowanie takiego leku podczas ciąży jest dopuszczalne jedynie w sytuacji bezwzględnej konieczności ze względu na dobro matki, a podanie leku bezpiecznego nie jest możliwe lub jest nieskuteczne.

Kategoria X – do tej kategorii kwalifikowane są leki, co do których wiadomo, iż badania przeprowadzone na

zwierzętach lub u ludzi wykazały występowanie nieprawidłowości płodu lub też istnieją dowody na niekorzystne działanie preparatu na ludzki płód i ryzyko zdecydowanie przewyższa korzyści związane z jego zastosowaniem.

Mimo że przedstawiony podział jest powszechnie stosowany, niektóre kraje (Niemcy i Australia) stworzyły swoje własne kategorie, bardzo zbliżone do ustalonych przez FDA. W Wielkiej Brytanii nie obowiązuje podział wg FDA, a jedynie zbiorcze zestawienie preparatów bezpiecznych dla kobiet ciężarnych przedstawiane przez British National Formulary. Jedną z cech różnicujących wspomniane podziały jest to, iż w Stanach Zjednoczonych obowiązują bardzo duże wymagania co do leków, które pretendują do kategorii A. Z tego powodu wiele preparatów, które wg innych klasyfikacji zaliczane są do kategorii A, FDA klasyfikuje jako C.

Przedstawiony podział na 5 kategorii może sugerować, że leki grupowane są wg stopnia bezpieczeństwa, od najbardziej bezpiecznych, do najbardziej niebezpiecznych. Nie jest to w pełni prawdą, bowiem kategorie C i D uwzględniają zarówno korzyści, jak i ryzyko wynikające z zastosowania danego preparatu, a nie jedynie samo ryzyko. Ze względu na pewną niedoskonałość tego podziału FDA pracuje obecnie nad nowym, uwzględniającym jedynie dwa aspekty, tj.: leki możliwe do stosowania w ciąży oraz leki możliwe do stosowania w trakcie karmienia piersią. W tabeli 1 przedstawiono elementy brane po uwagę w odniesieniu do proponowanej klasyfikacji [55].

Ciąża, a także czas karmienia, to stany, w których może dochodzić do nasilenia już istniejących objawów chorobowych lub też do rozwoju chorób występujących jedynie w tym czasie. Dotyczy to również chorób dermatologicznych.

## LEKI STOSOWANE MIEJSCOWO

W leczeniu chorób skóry terapia miejscowa odgrywa istotną rolę. Skóra stanowi największy narząd organizmu człowieka zajmujący około 2 m<sup>2</sup>. Z tego powodu nawet miejscowo aplikowane leki mogą wchłaniać się do krążenia i oddziaływać na płód lub niemowlę w okresie karmienia.

### Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy to jedne z najczęściej stosowanych preparatów miejscowych. Należą do kategorii C wg FDA. Mimo to uznawane są za leki potencjalnie bezpieczne, jeśli aplikuje się słabo działające postacie, na niewielkie powierzchnie ciała i przez krótki czas [62]. Rzadko obserwuje się niepożądane działania układowe, po miejscowej aplikacji glikokortykosteroidów, ponieważ jedynie 3% preparatu ulega wchłanianiu w ciągu 8 godzin od zastosowania [38]. Dostępne dwa badania populacyjne nie potwierdziły zwiększonego ryzyka występowania wad płodu, niskiej masy urodzeniowej lub przedwczesnego porodu w wyniku miejscowego stosowania preparatów zawierających glikokortykosteroidy [14,35]. W literaturze opisano jeden przypadek wskazujący, iż stosowanie triamcynolonu w kremie (preparat o średniej sile działania) w przebiegu atopowego zapalenia skóry, w dawce 40 mg/dobę, od 12 do 29 tygodnia ciąży spowodowało opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu [26]. Przytoczone dane wskazują, iż zasadnicze znaczenie mają: ilość zastosowanego leku oraz powierzchnia i okolica ciała, na jaką się go aplikuje.

### Inhibitory kalcyneuryny

Alternatywą dla glikokortykosteroidów są inhibitory kalcyneuryny. Nie ma jednak dostępnych danych, które opisywałyby objawy niepożądane po ich miejscowym zastosowaniu w okresie ciąży [62]. Stąd też, podobnie jak glikokortykosteroidy, zaklasyfikowane są do grupy C wg FDA.

### Antybiotyki i środki dezynfekcyjne

Innymi, często aplikowanymi miejscowo preparatami są antybiotyki. Wśród nich erytromycyna, klindamycyna oraz mupirocyna, które są zaliczane do kategorii B wg FDA i są uznawane za potencjalnie bezpieczne. W przypadku mupirocyny nie ma danych dotyczących jej wydzielenia do mleka matki. Pozostałe, również często stosowane w leczeniu chorób skóry, takie jak: kwas fusydowy, neomycyna oraz gentamycyna należą do kategorii C wg FDA i nie powinny być stosowane w okresie ciąży i karmienia. Jedynym antybiotykiem należącym do kategorii D, wg FDA, jest chloramfenikol. Nawet w przypadku miejscowego użycia istnieje ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych, najczęściej supresji szpiku kostnego [3].

Miejscowe preparaty antyseptyczne i dezynfekcyjne są uznawane za bezpieczne. Kobiety ciężarne i karmiące mogą stosować roztwory alkoholowe, roztwory fenolu, chlorheksydyne oraz kwas borny [19,62]. Należy zachować ostrożność w przypadku jodopowidonu (povidone iodine), który może być stosowany na małe powierzchnie ciała, przez krótki czas [62].

## Leki przeciwwirusowe

W przypadku infekcji wirusowych istnieje możliwość stosowania terapii miejscowej. Zakażenia wirusami z grupy *Herpes* występujące u kobiet ciężarnych i karmiących mogą być z powodzeniem leczone acyklowirem, który należy do kategorii B, wg FDA. Nie ma dostępnych danych literaturowych wskazujących na ryzyko jego zastosowania. Acyklowir przenika jednak do mleka matki. Mimo to, jest uważany za lek potencjalnie bezpieczny. Innym stosowanym preparatem jest dentowir. I w tym przypadku nie ma dostępnych danych literaturowych dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania w okresie ciąży, nie wiadomo także czy przenika do mleka matki. W sytuacji zakażenia wirusem z grupy HPV do najbezpieczniejszych metod należą: stosowanie kwasu trójchlorooctowego lub krioterapii [62,68]. Badania prowadzone na zwierzętach nie potwierdziły zwiększonego ryzyka dla płodu w wyniku stosowania imikwimodu (kategoria B wg FDA). Nie powinno się jednak aplikować podofiliny oraz podofilotoksyny (kategoria C wg FDA) [68].

### Leki przeciwgrzybicze

Ciężarne i karmiące kobiety są narażone także na rozwój infekcji grzybiczych. Miejscowe preparaty przeciwgrzybicze, ze względu na niewielkie wchłanianie, uznawane są za bezpieczne. Jednym z nich jest kwas undecyloowy [63]. Ponadto, w okresie ciąży i karmienia można stosować: klotrimazol, naftyfinę, terbinafinę oraz cyklopiroks. Wszystkie substancje należą do kategorii B wg FDA. Nie ma danych potwierdzających przenikanie cyklopiroksu do mleka matki. Pozostałe dostępne substancje o działaniu przeciwgrzybiczym do stosowania miejscowego, takie jak: ekonazol, ketokonazol, mikonazol, natamycyna, nystatyna, należą do kategorii C wg FDA. Mimo to nystatynę można stosować jako preparat miejscowy w przypadku infekcji drożdżakowych [53,62]. Podobnie mikonazol, który jest zalecany (obok klotrimazolu) jako lek do stosowania w okresie ciąży [53,62]. Nie ma dostępnych danych potwierdzających bezpieczeństwo flutrimazolu.

### Leki miejscowe w terapii trądzików: młodzieńczego i różowatego

W przypadku terapii trądzików: młodzieńczego i różowatego u kobiet ciężarnych i karmiących, zaleca się jedynie stosowanie preparatów miejscowych. Poza wymienionymi wcześniej antybiotykami, można stosować także nadtlenek benzoilu. Mimo iż należy do kategorii C, wg FDA, nie ma dostępnych danych literaturowych wskazujących na jego szkodliwość [62,67]. Za leki bezpieczne uznaje się także kwas azelainowy oraz metronidazol (kategoria B wg FDA) [62,68]. Jednak ze względu na brak wystarczających danych nie zaleca się stosowania kwasu azelainowego w okresie ciąży i karmienia piersią [62]. Nie wolno natomiast stosować miejscowej tretinoiny (kategoria C wg FDA), adaptalenu (kategoria C wg FDA) oraz tazarotenu (kategoria X wg FDA). Dane piśmiennictwa wskazują, iż miejscowe stosowanie pochodnych witaminy A w pierwszym tryestrze ciąży może spowodować wystąpienie malformacji u płodu [1,12,36,62].

### Łysienie

Łysienie androgenowe dotyczy nawet 50% populacji w wieku po 40 roku życia i jest związane z działaniem



dihydrotestosteronu na receptory androgenowe w mieszkach włosowych [18]. U kobiet ciężarnych problem ten występuje niezmiernie rzadko, a utrata włosów w tym okresie spowodowana jest innymi przyczynami (np.: zaburzenia funkcjonowania tarczycy, niedobór żelaza). Niemniej jednak w okresie ciąży nie wolno stosować minoksidilu, preparatu będącego pochodną pirymidyny o silnym działaniu hipotensyjnym, wykorzystywanego do miejscowego leczenia łysienia androgenowego. Mimo że wchłania się on w niewielkim stopniu, opisano 3 przypadki występowania wad serca u płodów, których matki stosowały minoksidil [50,52]. Ponadto w bazie Medline dostępny jest jeden opis przypadku dokumentujący wystąpienie mnogich wad płodu po zastosowaniu minoksidilu [43]. Lek zaklasyfikowany jest do kategorii C wg FDA i nie zaleca się jego stosowania w ciąży, ani też w okresie karmienia.

Stosowanie innych preparatów hamujących wypadanie włosów wymaga zachowania rozwagi. Dostępne środki zawierające estrogeny i kwas salicylowy należą do kategorii C wg FDA. W okresie ciąży nie zaleca się ich stosowania na duże powierzchnie ciała. W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych wskazujących na ryzyko ich użycia. Ponadto w leczeniu łysienia stosuje się także preparaty zawierające chlorek 1-metylonikotynamidu - metabolit witaminy PP. Jego działanie polega na regulacji pracy gruczołów łojowych i wzmocnieniu mieszka włosowego. Jako substancja witaminowa nie wykazuje działania toksycznego ani drażniącego. Nie ma też dostępnych danych z piśmiennictwa wskazujących na ryzyko jego stosowania. W terapii łysienia, często zaleca się także nalewki recepturowe, które w swym składzie zawierają nalewkę z owoców pieprzowca tureckiego (*tinctura capsici*) lub nalewkę z kory chinowca czerwonosoczystego (*tinctura chinae vel chinchonae*). Są to substancje o działaniu drażniącym na skórę, rozszerzają naczynia krwionośne, a tym samym powodują przekrwienie skóry owłosionej głowy. Wśród działań niepożądanych wymienia się odczyn kontaktowy. Nie ma jednak danych potwierdzających występowanie groźnych objawów niepożądanych w wyniku stosowania tych preparatów w okresie ciąży i karmienia.

Utrata włosów, którą obserwuje się w okresie poporodowym jest związana z nagłym obniżeniem stężenia estrogenów w organizmie kobiety, co powoduje przejście licznych mieszków włosowych w fazę katagenu. Tak uwarunkowane wypadanie włosów jest najbardziej nasilone między 11 a 16 tygodniem po porodzie. W ciągu pół roku, w wyniku ustabilizowania gospodarki hormonalnej, włosy przeważnie same odrastają.

### Leki stosowane w terapii świerzbu

Wśród substancji wykorzystywanych do leczenia świerzbu u kobiet ciężarnych i karmiących możliwe jest zastosowanie zarówno preparatów zawierających siarkę, jak i benzoesan benzylu oraz permetrynę [48]. Nie ma dostępnych danych, które wskazywałyby na szkodliwość wymienionych substancji. Ze względu na potencjalne działanie neurotoksyczne nie należy stosować preparatów zawierających lindan [6,62].

### Leczenie łuszczycy

Łuszczyca jest najczęściej występującą chorobą skóry, dotyczy 1–2% populacji [18]. Obserwacje kliniczne wskazują,

iz w okresie ciąży może dojść zarówno do nasilenia objawów choroby, jak i jej remisji. Ponadto zdarza się, że do pierwszego wysiewu zmian skórnych dochodzi właśnie w tym czasie. W miejscowej terapii łuszczycy stosuje się różne preparaty. W pierwszej fazie leczenia w celu usunięcia łuski zalecane są preparaty keratolityczne zawierające siarkę, w stężeniu 5–10%. Ponadto niekiedy używa się także rezorcyny (w celu przyspieszenia gojenia pęknięć naskórka). Są one uznane za bezpieczne, mimo iż mało jest danych piśmiennictwa poświęconych temu zagadnieniu [62]. W drugim etapie, w celu zahamowania podziałów keratynocytów, aplikowane są cygnolina lub dziegieć, substancje również uznawane za potencjalnie bezpieczne [42,57,62]. W terapii łuszczycy stosuje się także analogi witaminy D – kalcypotriol lub takalcytol. Należą one do kategorii C wg FDA. W piśmiennictwie nie ma danych potwierdzających szkodliwy wpływ kalcypotriolu na płód, ani na dziecko w okresie karmienia piersią. Mimo że wchłania się on w około 6% z powierzchni skóry może być stosowany w okresie ciąży i laktacji na małe powierzchnie [29]. Pozostałe substancje stosowane miejscowo, takie jak: glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny oraz pochodne witaminy A (tazaroten), zostały omówione wcześniej.

### ŚWIATŁOLECZNICTWO

Wykorzystanie promieniowania w zakresie UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) oraz UVBNB (311 nm) w leczeniu dermatologicznym jest szeroko rozpowszechnione. Mimo to dostępne są nieliczne dane literaturowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania naświetlań w okresie ciąży i karmienia piersią. Niemniej jednak promieniowanie ultrafioletowe uważa się za stosunkowo bezpieczne i jest ono wykorzystywane w leczeniu dermatologicznym również kobiet ciężarnych [29,42]. Miejscowe stosowanie preparatów fotouwrażliwiających (psoraleny) wydaje się bezpieczne, choć nie ma dostępnych danych potwierdzających występowanie nieprawidłowości rozwojowych płodów, których matki stosowały tę metodę terapeutyczną [29]. Psoraleny stosowane ogólnie należą do kategorii C, wg FDA, a doświadczenie związane z ich przyjmowaniem w okresie ciąży i laktacji jest ograniczone. Stosowanie systemowej metody PUVA zwiększa ryzyko wystąpienia niskiej masy urodzeniowej [23]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, iż stosowanie metoksalenu zwiększa ryzyko śmierci płodu, powoduje poszerzenie komór mózgu, opóźnienie wzrostu, zaburzenia szkieletowe [29]. Nie ma jednak dostępnych danych literaturowych potwierdzających występowanie takich zaburzeń u ludzi [3]. Nie zaleca się jednak stosowania terapii PUVA w okresie ciąży. W piśmiennictwie nie ma także dostępnych danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowości u dzieci karmionych piersią, których matki poddane były terapii PUVA. Wiadomo, że około 95% wchłoniętego metoksalenu wydalane jest z moczem w ciągu 24 godzin [3]. Nie zaleca się jednak stosowania fotochemioterapii również w okresie laktacji.

### LEKI STOSOWANE OGÓLNI

#### Leki przeciwhistaminowe

W leczeniu wielu chorób o podłożu alergicznym często stosuje się preparaty przeciwhistaminowe. Znane są one

od połowy lat 40 XX wieku [66]. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż są one względnie bezpieczne. Według FDA do kategorii B zaliczono: cetyryzynę, loratadynę, azatadynę, klemastynę, cyproheptadynę, dimenhydrinat, chlorfeniraminę, difenhydraminę. Podczas gdy: antazolina, feksofenadyna, terfenadyna, hydroksyzyna, prometazy-na, ketotifen, lewocetyryzyna należą do kategorii C [28]. W ostatnich latach preferowane są przede wszystkim cetyryzyna i loratadyna, jako leki bezpieczne w okresie ciąży [22]. Większe bezpieczeństwo łączy się z ich późniejszym podawaniem, w II i III trymestrze ciąży. Do tej pory, ze względu na dłuższy czas obserwacji, wskazywano na leki I generacji, np.: chlorfeniraminę (w Polsce dostępna w preparatach złożonych stosowanych w celu udrożnienia górnych dróg oddechowych), tripenelaminę (w Polsce dostępna w preparacie działającym miejscowo) oraz difenhydraminę (dostępna w Polsce w preparatach złożonych) [47]. Należy wspomnieć jednak, iż istnieje jedno doniesienie z 1974 r. [46] wskazujące na zależne od stosowania difenhydraminy w pierwszym trymestrze ciąży wystąpienie rozszczepu podniebienia. U kobiet karmiących, ze względu na ryzyko przenikania leków II generacji do mleka matki nie zaleca się ich stosowania w tym okresie. Przeprowadzone badania wskazują, iż po doustnym podaniu loratadyny, w ciągu 48 godzin do mleka matki wydzielano się około 0,03% (większość w czasie pierwszych 8 godzin). Dla cetyryzyny uzyskano zbliżone wyniki. Podanie leków I generacji zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia senności u niemowlęcia.

### Glikokortykosteroidy

W okresie ciąży i karmienia niekiedy zachodzi konieczność systemowego zastosowania preparatów glikokortykosteroidowych. Należą one do kategorii C wg FDA, niemniej jednak w razie wyraźnych wskazań i korzyści, przewyższających objawy niepożądane, można je podawać. Wprawdzie nie wykazują działania teratogennego, ale ich przyjmowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia niskiej masy urodzeniowej noworodka, a u matki z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy [38]. Dane piśmiennictwa wskazują, że prednizolon przechodzi przez łożysko w najmniejszym stopniu (około 10%), podczas gdy deksametazon prawie w całości [39]. Dlatego też w terapii matki zaleca się prednizon, a w przypadku terapii płodu deksametazon. Ponadto, jeśli dobową dawkę przekracza 20 mg preferowane jest stosowanie prednizolonu, a nie prednizonu. Prednizon ma bowiem dwa szczyty aktywności – jeden dla proleku, a drugi dla leku aktywnego. W przypadku kobiet karmiących w celu zmniejszenia ekspozycji dziecka na lek zaleca się karmienie piersią 4 godziny po podaniu preparatu [39,59].

Pojedyncze prace wskazują, że przyjmowanie preparatów glikokortykosteroidowych zwiększa ryzyko wystąpienia opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego płodu oraz występowania rozszczepu wargi lub podniebienia [5,41]. Badania prospektywne oraz kliniczno-kontrolne, przeprowadzone na dużych grupach ciężarnych nie potwierdziły tych obserwacji [24,33,34,62,64,65]. Warto podkreślić, iż ryzyko populacyjne wystąpienia rozszczepu wynosi 1 na 1000 noworodków, a w przypadku przewlekłego stosowania glikokortykosteroidów przez matkę wzrasta do 3 na 1000 [8,51].

### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane są w leczeniu dermatologicznym głównie w terapii układowych chorób tkanki łącznej. Są to nieselektywne inhibitory cyklooksygenazy 1 (COX1) i 2 (COX2). Wszystkie przechodzą przez łożysko i mają wpływ na płód. Przewlekłe stosowanie, w dużych dawkach, takich substancji jak: indometacyna (kategoria B; jeśli jest stosowana >48 godz. oraz po 34 tygodniu ciąży – kategoria D), ibuprofen (I, II trymestr ciąży – kategoria C, III trymestr ciąży – kategoria D), ketoprofen (I, II trymestr ciąży – kategoria C, III trymestr ciąży – kategoria D) lub diklofenak (I, II trymestr ciąży – kategoria C, III trymestr ciąży – kategoria D) wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia płucnego u płodu, przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego Botalla, krwotoku okołokomorowego oraz zaburzeń funkcji nerek [20]. Największe ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego jest związane ze stosowaniem tych leków pod koniec ciąży. Niemniej jednak po odstawieniu preparatu, już w ciągu 24 godzin ryzyko zmniejsza się. Ponadto przewlekłe stosowanie NLPZ zwiększa prawdopodobieństwo poronienia, ale nie wpływa na wystąpienie przedwczesnego porodu [3,20]. Stosowanie NLPZ może zahamować akcję porodową, ze względu na hamowanie czynności skurczowej macicy [3].

Jedną z najlepiej przebadanych substancji z grupy NLPZ jest kwas acetylosalicylowy. Należy on do kategorii C wg FDA, a w okresie okołoporodowym klasyfikowany jest jako lek kategorii D. Dane literaturowe wskazują, iż stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach (80 mg/dobę) jest wskazane u kobiet ciężarnych chorujących na układowy toczeń rumieniowaty oraz na zespół antyfosfolipidowy. Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach 40–150 mg/dobę jest także wskazane w przypadku zagrożenia wystąpienia nadciśnienia ciążowego oraz stanu przedrzucawkowego. Poza wymienionymi wskazaniami kwas acetylosalicylowy może być stosowany w I i II trymestrze ciąży w razie zdecydowanej konieczności, a w III trymestrze nie należy go zalecać. Kwas acetylosalicylowy przenika do mleka matki. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż krótkotrwałe stosowanie niewielkich dawek (<300 mg/dobę) nie wymaga przerwania karmienia piersią, w przypadku większych dawek należy zaprzestać karmienia [3].

Najbezpieczniejszą substancją z grupy NLPZ jest paracetamol. Należy on do kategorii B wg FDA i w dawkach terapeutycznych może być stosowany w okresie ciąży i karmienia. Nie ma dostępnych danych literaturowych opisujących jego negatywny wpływ na płód lub dziecko już urodzone [3].

### Antybiotykoterapia

Systemowe stosowanie antybiotyków w okresie ciąży i karmienia piersią wymaga rozważenia. Antybiotyki z grupy penicylin i cefalosporyn należą do kategorii B wg FDA i mogą być, w razie konieczności, zalecane u ciężarnych oraz karmiących (są wydzielane w niewielkich ilościach do mleka matki). Jednak obserwacje prowadzone w latach 1985–1992 wskazują na związek między stosowaniem cefalosporyn przez kobiety będące w I trymestrze ciąży a podwyższonym

ryzykiem wystąpienia wrodzonych nieprawidłowości [68]. W przypadku uczulenia na te preparaty istnieje możliwość podawania makrolidów (kategoria B wg FDA), ale jedynie w okresie ciąży. Antybiotyki te przenikają w znacznych ilościach do pokarmu matki, stąd nie zaleca się ich przyjmowania w okresie karmienia piersią. Innymi antybiotykami uznanymi za bezpieczne do stosowania w ciąży (kategoria B wg FDA) są klindamycyna (antybiotyk z grupy linkozamidów) oraz azytromycyna (antybiotyk azalidowy, makrolid nowej generacji). Metronidazol jest chemioterapeutyką również zaakceptowaną do podawania w okresie ciąży (kategoria B wg FDA), ale jedynie w II i III trymestrze. Wśród antybiotyków, których nie należy zalecać w okresie ciąży i karmienia wymienia się tetracykliny (kategoria D wg FDA). Są to leki, które mogą wywoływać opóźniony rozwój kośćca i jego liczne wady oraz przebarwienia zębów [3].

### Leki przeciwgrzybicze

Wśród leków przeciwgrzybiczych jedynie terbinafina należy do kategorii B. Nie można jej jednak stosować w okresie karmienia piersią. Dane te oparte są na badaniach przeprowadzonych jedynie na zwierzętach [68]. Pozostałe substancje (flukonazol, itraconazol, ketokonazol, natamycyna, nystatyna) należą do kategorii C wg FDA i są przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia. W przypadku terapii itraconazolem zaleca się stosowanie antykoncepcji przez cały czas jej trwania. Kazuistyczne dane literaturowe wskazują, iż doustnie stosowany flukonazol, w dawce 400 mg na dobę, w pierwszym trymestrze ciąży wykazuje działanie teratogenne [40].

### Leki przeciwwirusowe

W przypadku konieczności włączenia leczenia przeciwwirusowego u kobiety ciężarnej lub też karmiącej można zastosować zarówno acyklowir, famcyklowir jak i walacyklowir. Leki należą do kategorii B. Ze względu na większą liczbę prac dokumentujących bezpieczeństwo podawania acyklowiru, jest on powszechnie uznawany za bezpieczny i preferowany u ciężarnych. Obserwacje przeprowadzone na ponad 1200 ciężarnych kobiet, które przyjmowały acyklowir w różnych dawkach w I trymestrze ciąży wykazały, że ryzyko wystąpienia nieprawidłowości u płodu jest równe populacyjnemu i wynosi 3,3% [4]. Ponadto stwierdzono, że nie ma żadnego powtarzalnego wzorca obserwowanych zaburzeń, związanego ze stosowaniem acyklowiru. Stąd też zaistniałe patologie można uznać za przypadkowe i niezwiązane z lekiem.

### Leki immunosupresyjne

W przypadku chorób autoimmunologicznych o ciężkim przebiegu zachodzi niekiedy konieczność zastosowania leków immunosupresyjnych, takich jak: azatiopryna, cyklosporyna A oraz sulfasalazyna u kobiety ciężarnej lub karmiącej.

Azatiopryna należy do kategorii D wg FDA. Podawana w czasie ciąży przechodzi przez łożysko, ale nie w aktywnej postaci, co chroni płód przed jej wpływem na proliferację i podział komórek aktywnych biologicznie. Z tego powodu może być stosowana nawet w pierwszym miesiącu ciąży,

jeśli zachodzi potrzeba włączenia bardziej agresywnego leczenia. Pojedyncze doniesienia wskazują jednak, że może spowodować opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny płodu, supresję szpiku oraz immunosupresję [16]. Opisano także przypadki przedwczesnego porodu oraz występowania wad serca u płodu [10,30]. Należy jednak pamiętać, że te nieprawidłowości mogą być również uwarunkowane stanem zdrowia matki i chorobą zasadniczą. Dane literaturowe wskazują, iż nie ma konieczności przerywania terapii przed planowaną ciążą. Ponadto można ją kontynuować w trakcie trwania ciąży jeśli dawka nie przekracza 1,5–2 mg/kg m.c./dobę [39,56]. Dostępne dane z piśmiennictwa potwierdzają bezpieczeństwo stosowania azatiopryny również w czasie karmienia piersią [9,45].

Cyklosporyna A (kategoria C wg FDA) jest lekiem, który także przechodzi przez łożysko i może się przyczynić do wystąpienia przedwczesnego porodu oraz niskiej masy urodzeniowej noworodka [29,39]. Za względnie bezpieczną uważa się dawkę 2,3–3 mg/kg m.c./dobę [56]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że podanie cyklosporyny ciężarnym samicom działa toksycznie na nerki płodu [17,60,61]. Obserwacje prowadzone wśród ludzi nie potwierdziły tego zjawiska [11,49,59]. Należy jednak pamiętać, że opóźniony wzrost wewnątrzmaciczny płodu, przedwczesny poród oraz niska masa urodzeniowa noworodka mogą być związane także z chorobą podstawową kobiety. Ponadto najczęściej dane z piśmiennictwa dotyczą podawania tych leków po przeszczepach narządowych, a więc w dawkach większych niż w leczeniu dermatologicznym, a ponadto w takich sytuacjach stosowane są one łącznie z innymi preparatami. Cyklosporyna przenika do mleka matki, nie ma jednak dostępnych danych potwierdzających występowanie nieprawidłowości u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące ten lek. Niemniej jednak cyklosporyna uznawana jest za lek mogący mieć wpływ na metabolizm komórek dziecka [3].

Sulfasalazyna (kategoria B, w okresie okołoporodowym kategoria D – ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodka) jest zalecana przede wszystkim w terapii zapalnych chorób jelit, bywa stosowana w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów opornego na NLPZ, rzadko w terapii układowego tocznia rumieniowatego. Uważana jest za lek bezpieczny w czasie ciąży. Mimo że istnieją trzy kazuistyczne opisy wystąpienia wad u dzieci matek stosujących sulfasalazyne, trudno jest jednoznacznie stwierdzić czy wady powstały na skutek terapii, czy też były następstwem choroby matki [13,25,37]. Obecnie dane literaturowe nie potwierdzają jej szkodliwego działania na płód lub dziecko karmione piersią, jednak dawka przyjmowana przez matkę nie powinna przekraczać 2 g na dobę [16]. Ze względu na potencjalne ryzyko wywołania niedokrwistości hemolitycznej, wskazane jest stosowanie kwasu foliowego w dawce 1 mg/dobę.

### Preparaty przeciwmalaryczne

W przebiegu wielu chorób dermatologicznych istnieje również konieczność przyjmowania preparatów przeciwmalarycznych: chlorochiny lub hydroksychlorochiny (kategoria C wg FDA). Są to substancje przechodzące przez łożysko, jednak niepowodujące malformacji u płodu. Nie wykazują działania szkodliwego na siatkówkę płodu, ani



też ototoksycznego. Leki z tej grupy mogą być podawane również w czasie ciąży [39]. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego poronienia lub przedwczesnego porodu, przy stosowaniu dawek większych niż w profilaktyce malarii, w której podaje się 300 mg/tydzień [7]. Hydroksychlorochina jest powszechnie uważana za lek bezpieczniejszy i powodujący znacznie mniejszy odsetek działań niepożądanych [44,59].

#### **LEKI PRZECIWWSKAZANE W OKRESIE CIĄŻY I LAKTACJI**

Preparatami zdecydowanie przeciwwskazanymi w czasie ciąży (kategoria X wg FDA) są: doustne retinoidy, metotreksat (MTX), cyklofosfamid oraz mykofenolan mofetilu.

W systemowym leczeniu dermatologicznym dostępne są dwie pochodne kwasu witaminy A: izotretinoina oraz acytretyna. Leki te wykazują działanie teratogenne, dlatego też konieczne jest stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie ich przyjmowania, ale także po zakończeniu terapii (izotretinoina 1 miesiąc, acytretyna 2 lata). W literaturze istnieje kilka opisanych przypadków embriopatii wywołanej stosowaniem acytretyny przez kobiety ciężarne [2,15,21,32]. Nieprawidłowości dotyczyły twarzoczaszki, serca, grasicy oraz ośrodkowego układu nerwowego. Retinoidy nie powinny być stosowane także w okresie karmienia piersią. Mimo że nie ma dostępnych danych literaturowych potwierdzających ich toksyczny wpływ na dziecko, wiadomo jednak, że acytretyna kumuluje się w tkance tłuszczowej i przenika do mleka matki. Natomiast takich danych nie ma o izotretinoinie [3].

Kolejnym lekiem wykazującym działanie teratogenne jest metotreksat, będący antagonistą kwasu foliowego. Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć ciążę, a w trakcie jej trwania i po zakończeniu (8–12 tygodni) stosować skuteczną antykoncepcję. Już dawka 7,5 mg podawana jeden raz w tygodniu może wpływać negatywnie na płód [31,58]. Aktywne metabolity metotreksatu mogą przetrwać w komórkach 2–3 miesiące, dlatego powinno się przerwać leczenie trzy miesiące przed planowaną ciążą. Należy jednak nadal utrzymywać podawanie kwasu foliowego w dawce 1 mg/dobę przez pierwszy trymestr ciąży. Dane literaturowe wskazują, że zaburzenia rozwojowe spowodowane przyjmowaniem metotreksatu są zależne od dawki oraz okresu ciąży. Najczęściej występują, gdy lek podawany jest między 6 a 8 tygodniem ciąży. Wśród możliwych patologii opisywane były: zaburzenia wzrostu, nieprawidłowości rozwojowe w zakresie twarzoczaszki oraz kończyn, a także układu nerwowego [12,31]. Metotreksat w około 10% przenika do mleka matki, nie wiadomo jednak czy tak małe ilości mogą być szkodliwe dla rozwijającego się dziecka, zwłaszcza, że lek może się kumulować w tkankach. Z tego powodu nie należy stosować metotreksatu w okresie karmienia piersią [31].

Cyklofosfamid jest lekiem należącym do kategorii D wg FDA. Podawany w I trymestrze ciąży ma działanie teratogenne. Ponadto wywołuje zahamowanie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, może powodować także opóźnienie w rozwoju w wieku dziecięcym, a także śmierć wewnątrzmaciczną płodu lub urodzenie martwego płodu [39]. W przypadku planowania ciąży nie należy stosować

leku, a w razie jej stwierdzenia natychmiast przerwać terapię [39]. Cyklofosfamid przenika do mleka matki. U dzieci karmionych piersią, przez kobiety stosujące lek dożylnie, obserwowano występowanie: neutropenii, trombocytopenii oraz supresji immunologicznej. Z tego powodu stosowanie cyklofosfamidu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane [3].

Kolejną substancją przeciwwskazaną w okresie ciąży jest mykofenolan mofetilu, należący do kategorii D wg FDA. Przed rozpoczęciem terapii należy wykluczyć ciążę i włączyć antykoncepcję, która powinna być kontynuowana przez 6 tygodni po zakończeniu terapii. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, iż może spowodować wystąpienie poronienia oraz wad rozwojowych płodu [29,39]. Leku nie należy stosować również w okresie karmienia piersią. W literaturze nie ma dostępnych danych opisujących stosowanie mykofenolanu mofetilu w okresie karmienia, a tym samym potwierdzających jego przenikanie do mleka [3]. Jednak masa cząsteczkowa aktywnego metabolitu leku jest na tyle mała, że jest to możliwe i dzieje się tak np.: u szczurów. Może on powodować występowanie zwiększonej skłonności do rozwoju infekcji, a w wieku dorosłym do rozwoju chłoniaka [3].

Innymi preparatami, których nie powinno się podawać w okresie ciąży są blokery TNF- $\alpha$  (infliksymab, adalimumab – będące przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG oraz etanercept – rekombinowane białko fuzyjne). Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały jednak ich szkodliwego wpływu na płód [29,39]. Doniesienia dotyczące działania tych preparatów na płód człowieka są pojedyncze i wskazują przede wszystkim na nieznacznie zwiększone ryzyko przedwczesnego porodu, co może być związane z chorobą podstawową matki [7]. Mimo że badania wpływu tych leków na ciążę są niewystarczające i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [3,29,39] nie powinny być przyjmowane w tym okresie. W literaturze nie ma też dostępnych danych potwierdzających ryzyko ich zastosowania w okresie karmienia piersią. Leki te, mogą być trawione w przewodzie pokarmowym dziecka, niemniej jednak nie zaleca się ich stosowania w czasie laktacji [3].

W tabeli 2 przedstawiono leki uznawane za bezpieczne w leczeniu dermatologicznym, w okresie ciąży i karmienia.

#### **WNIOSKI**

Leki stosowane w okresie ciąży i laktacji wpływają nie tylko na matkę, ale również na dziecko. Z tego powodu wszelkie decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane z ogromną rozważą. Planowanie terapii kobiety będącej w wieku rozrodczym wymaga szczegółowego zapoznania jej z możliwymi działaniami niepożądanymi. Należy pamiętać, że stan zdrowia matki ma zasadniczy wpływ na przebieg ciąży i rozwój płodu. Stąd niejednokrotnie trudno jest rozgraniczyć wpływ choroby od wpływu stosowanej terapii. W wielu krajach zachodnich istnieją specjalne linie telefoniczne, za pomocą których kobieta może uzyskać szczegółowe informacje dotyczące danego leku i konsekwencji jego stosowania w przypadku ciąży lub laktacji. W Polsce problem ten jest również co raz częściej zauważany, czego wyrazem jest ogólnopolska kampania „Lek



Tabela 2. Leki potencjalnie bezpieczne w okresie ciąży i karmienia piersią

Grupa leków	Przykładowe preparaty (nazwy handlowe)	Kategoria wg FDA	Uwagi
<b>Leczenie miejscowe</b>			
<b>Glikokortykosteroidy</b>	Advantan <sup>®</sup> , Clobederm <sup>®</sup> , Cutivate <sup>®</sup> , Dermovate <sup>®</sup> , Elocom <sup>®</sup> , Elosone <sup>®</sup> , Hydrocortison, Laticort <sup>®</sup> , Lorinden <sup>®</sup> , Mecortolon <sup>®</sup> , Novate <sup>®</sup>	C	
<b>Inhibitory kalcyneuryny</b>	Protopic <sup>®</sup> , Elidel <sup>®</sup>	C	Brak danych w piśmiennictwie o szkodliwości
<b>Klindamycyna</b>	Clindacne <sup>®</sup> , Dalacin <sup>®</sup> , Dalacin T <sup>®</sup> , Klindacin T <sup>®</sup>	B	
<b>Mupirocyna</b>	Mupirox <sup>®</sup> , Bactroban <sup>®</sup>	B	
<b>Acyklowir</b>	Antivir <sup>®</sup> , Cusiviral <sup>®</sup> , Hascovir <sup>®</sup> , Virolex <sup>®</sup> , Zovirax <sup>®</sup> ,	B	Brak danych w piśmiennictwie o szkodliwości
<b>Klotrimazol</b>	Clotrimazolom	B	
<b>Naftyfina</b>	Exoderil <sup>®</sup>	B	
<b>Nystatyna</b>	Nystatyna	B	
<b>Terbinafina</b>	Terbiderm <sup>®</sup> , Lamisilatt <sup>®</sup>	B	
<b>Cyklopiroks</b>	Batrafen <sup>®</sup> , Pirolam <sup>®</sup> , Stieprox <sup>®</sup>	B	
<b>Mikonazol</b>	Daktarin <sup>®</sup> , Mikonazol <sup>®</sup> , Miconal <sup>®</sup> , Gyno-Femidazol <sup>®</sup>	C	
<b>Nadtlenek benzoilu</b>	Akneroxid 5 <sup>®</sup> , Akneroxid 10 <sup>®</sup> , Akneroxid L <sup>®</sup> , Benzacne <sup>®</sup> , Brevoxyl <sup>®</sup> , Lubexyl <sup>®</sup>	C	Brak danych w piśmiennictwie o szkodliwości
<b>Cygnolina</b>	Preparaty recepturowe		Brak danych w piśmiennictwie o szkodliwości
<b>Siarka</b>	Preparaty recepturowe		Brak danych w piśmiennictwie o szkodliwości
<b>Analogi witaminy D</b>	Daivonex <sup>®</sup> , Sorel <sup>®</sup> , Curatoderm <sup>®</sup>	C	
<b>Leczenie systemowe</b>			
<b>Cetyryzyna</b>	Alermed <sup>®</sup> , Allertec <sup>®</sup> , Amertil <sup>®</sup> , CetAlergin <sup>®</sup> , Virlix <sup>®</sup> , Zyrtec <sup>®</sup>	B	
<b>Loratadyna</b>	Aleric <sup>®</sup> , Claritine <sup>®</sup> , Flonidan <sup>®</sup> , Loratadyna <sup>®</sup> , Loratan <sup>®</sup> , Loratine <sup>®</sup>	B	
<b>Prednizolon</b>	Encortolon <sup>®</sup> , Fenicort <sup>®</sup> , Mecortolon <sup>®</sup>	C	
<b>Prednizon</b>	Encorton <sup>®</sup>	C	
<b>Paracetamol</b>	Acenol <sup>®</sup> , Apap <sup>®</sup> , Codipar <sup>®</sup> , Efferalgan <sup>®</sup> , Panadol <sup>®</sup> , Paracetamol <sup>®</sup>	B	Krótkotrwale w dawkach <300 mg dobę
<b>Kwas acetylosalicylowy</b>	Acard <sup>®</sup> , Aspirin <sup>®</sup> , Polocard <sup>®</sup> , Polopiryna <sup>®</sup> , Upsarin 325 <sup>®</sup>	C; D w okresie okołoporodowym	Małe dawki, maksymalnie do 150 mg/dobę; tylko w I i II trymestrze ciąży

bezpieczny”. W jej ramach, w czerwcu 2009, odbyła się pod patronatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, konferencja poświęcona temu zagadnieniu.

Tabela 2. (cd.) Leki potencjalnie bezpieczne w okresie ciąży i karmienia piersią

Grupa leków	Przykładowe preparaty (nazwy handlowe)	Kategoria wg FDA	Uwagi
<b>Penicyliny</b>	Hiconcil <sup>®</sup> , Duomox <sup>®</sup> , Ospamox <sup>®</sup> , Oспен <sup>®</sup>	B	
<b>Azytromycyna</b>	Azimycin <sup>®</sup> , Sumamed <sup>®</sup>	B	
<b>Klindamycyna</b>	Clindacin <sup>®</sup> , Dalacin C <sup>®</sup> , Klimicin <sup>®</sup>	B	
<b>Metronidazol</b>	Metronidazol, Rozex <sup>®</sup>	B	
<b>Terbinafina</b>	Erfin <sup>®</sup> , Lamisil <sup>®</sup> , Myconafine <sup>®</sup> , Onymax <sup>®</sup> , Terbisol <sup>®</sup>	B	
<b>Acyklowir</b>	Acyclovir <sup>®</sup> , Heviran <sup>®</sup>	B	
<b>Chlorochina</b>	Arechina <sup>®</sup>	C	Brak danych w piśmiennictwie o działaniu teratogennym; Plaquenil jest dostępny w Polsce tylko na import docelowy
<b>Hydroksychlorochina</b>	Plaquenil <sup>®</sup>		
<b>Cyklosporyna</b>	Equoral <sup>®</sup> , Sandimun Neoral <sup>®</sup>	C	Dawka nieprzekraczająca 2,3–3 mg/kg m.c./dobę
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine <sup>®</sup> , Immuran <sup>®</sup>	D	Dawka nieprzekraczająca 1,5–2 mg/kg m.c./dobę
<b>Sulfasalazyna</b>	Sulfasalazin <sup>®</sup>	B; D w okresie okołoporodowym	Dawka nieprzekraczająca 2 d/dobę

## PIŚMIENICTWO

- [1] Akhavan A., Bershad S.: Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003; 4: 473–492
- [2] Barbero P., Lotersztein V., Bronberg R., Perez M., Alba L.: Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2004; 70: 831–833
- [3] Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.: *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia, 2008
- [4] Brown Z.: Preventing herpes simplex virus transmission to the neonate. *Herpes*, 2004; 11: 175A–186A
- [5] Carmichael S.L., Shaw G.M.: Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am. J. Med. Genet.*, 1999; 86: 242–244
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006; 55 (No. RR-11): 1–100
- [7] Chambers C., Koren G., Tutuncu Z., Johnson D., Jones K.: Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Study. *Can. Fam. Physician*, 2007; 53: 409–412
- [8] Chambers C.D., Tutuncu Z.N., Johnson D., Jones K.L.: Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: 215
- [9] Christensen L.A., Dahlerup J.F., Nielsen M.J., Fallingborg J.F., Schmiegelow K.: Azathioprine treatment during lactation. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008; 28: 1209–1213
- [10] Cleary B.J., Källén B.: Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcome. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2009; 85: 647–654
- [11] Cochat P., Decramer S., Robert-Gnansia E., Dubourg L., Audra P.: Renal outcome of children exposed to cyclosporin in utero. *Transplant. Proc.*, 2004; 36: 208S–210S
- [12] Colley S.M., Walpole I., Fabian V.A., Kakulas B.A.: Topical tretinoin and fetal malformations. *Med. J. Aust.*, 1998; 168: 467
- [13] Craxi A., Pagliarello F.: Possible embryotoxicity of sulfasalazine. *Arch. Intern. Med.*, 1980; 140: 1674
- [14] Czeizel A.E., Rockenbauer M.: Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*, 1997; 56: 335–340
- [15] De Die-Smulders C.E., Sturkenboom M.C., Veraart J., van Katwijk C., Sastrowijoto P., van der Linden E.: Severe limb defects and craniofacial anomalies in a fetus conceived during acitretin therapy. *Teratology*, 1995; 52: 215–219
- [16] Dhar J.P., Sokol R.J.: Lupus and pregnancy: complex yet manageable. *Clin. Med. Res.*, 2006; 4: 310–321
- [17] Earm J.H., Kim J., Tisher C.C., Madsen K.M.: Cyclosporin-A (CsA) treatment during pregnancy impairs rat distal nephron development. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999; 10: 403A
- [18] Feldkamp M., Carey J.C.: Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure the early weeks of pregnancy. *Teratology*, 1993; 47: 533–539
- [19] Finkelstein Y., Rezvani M., Garcia-Bournissen F., Nurmohamed L., Koren G.: Inactive pharmaceutical ingredients: Implications for pregnancy. *Can. J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 14: e17–e28

- [20] Florescu A., Koren G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can. Fam. Physician*, 2005; 51: 961–962
- [21] Geiger J.M., Baudin M., Saurat J.H.: Teratogenic risk with tretinoin and acitretin treatment. *Dermatology*, 1994; 189: 109–116
- [22] Gilbert C., Mazzotta P., Lobstein R., Koren G.: Fetal safety of drugs in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf.*, 2005; 28: 707–719
- [23] Gunnarskog J.G., Källén A.J., Lindelöf B.G., Sigurgeirsson B.: Psoralen photochemotherapy (PUVA) and pregnancy. *Arch. Dermatol.*, 1993; 129: 320–323
- [24] Heinonen O.P., Slone D., Shapiro S.: Antimicrobial and antiparasitic agents. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, Mass: Publishing Sciences Group, 1977; 296–313
- [25] Hoo J.J., Hadro T.A., Von Behren P.: Possible teratogenicity of sulfasalazine. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 318: 1128
- [26] Katz V.L., Thorp J.M., Bowes W.A. Jr.: Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with topical use of triamcinolone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 162: 396–397
- [27] Kompendium Medycyny Praktycznej. Indeks Leków. Nazwy Międzynarodowe. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2008; 45
- [28] Kruszewski J.: Działania niepożądane i bezpieczeństwo stosowania leków przeciwhistaminowych. *Przew. Lek.*, 2001; 4: 140–147
- [29] Lam J., Polifka J., Dohil M.: Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 59: 295–315
- [30] Langagergaard V., Pedersen L., Gislum M., Nørgaard B., Sørensen H.T.: Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2007; 25: 73–81
- [31] Lloyd M.E., Carr M., McElhatton P., Hall G.M., Hughes R.A.: The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM*, 1999; 92: 551–563
- [32] Maradit H., Geiger J.M.: Potential risk of birth defects after acitretin discontinuation. *Dermatology*, 1999; 198: 3–4
- [33] Mintz G., Niz J., Gutierrez G., Garcia-Alonso A., Karchmer S.: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J. Rheumatol.*, 1986; 13: 732–739
- [34] Mogadam M., Dobbins W.O., Korelitz B.I., Ahmed S.W.: Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroid on fetal outcome. *Gastroenterology*, 1981; 80: 72–76
- [35] Mygind H., Thulstrup A.M., Pedersen L., Larsen H.: Risk of intrauterine growth retardation, malformations and other birth outcomes in children after topical use of corticosteroid in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2002; 81: 234–239
- [36] Navarre-Belhassen C., Blanchet P., Hillaire-Buys D., Sarda P., Blayac J.P.: Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann. Pharmacother.*, 1998; 32: 505–506
- [37] Newman N.M., Correy J.F.: Possible teratogenicity of sulphasalazine. *Med. J. Aust.*, 1983; 1: 528–529
- [38] Oren D., Nulman I., Makhija M., Ito S., Koren G.: Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can. Fam. Physicians*, 2004; 50: 1083–1085
- [39] Osetensen M.: Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus*, 2004; 13: 746–750
- [40] Pursley T.J., Blomquist I.K., Abraham J., Andersen H.F., Bartley J.A.: Fluconazole-induced congenital anomalies in the free infants. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 22: 336–340
- [41] Rodríguez-Pinilla E., Martínez-Frías M.L.: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*, 1998; 58: 2–5
- [42] Roelofzen J.H., Aben K.K., Khawar A.J., Van de Kerkhof P.C., Kiemeny L.A., Van Der Valk P.G.: Treatment policy for psoriasis and eczema: a survey among dermatologists in the Netherlands and Belgian Flanders. *Eur. J. Dermatol.*, 2007; 17: 416–421
- [43] Janski N., Fasouliotis S.J., Ariel I., Nadjari M.: Extreme caudal genesis. Possible drug-related etiology? *J. Reprod. Med.*, 2002; 47: 241–245
- [44] Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.: Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 9: 188–193
- [45] Sau A., Clarke S., Bass J., Kaiser A., Marinaki A., Nelson-Piercy C.: Azathioprine and breastfeeding: is it safe? *BJOG*, 2007; 114: 498–501
- [46] Saxen I.: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet*, 1974; 1: 407–408
- [47] Schatz M., Petitti D.: Antihistamines and pregnancy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1997; 78: 157–159
- [48] Scott G.R.: European guideline for the management of scabies. *Int. J. STD AIDS*, 2001; 12: 58–61
- [49] Shaheen F.A., al-Sulaiman M.H., al-Kahader A.A.: Long-term nephrotoxicity after exposure to cyclosporin in utero. *Transplantation*, 1993; 56: 224–225
- [50] Shapiro J.: Safety of topical minoxidil solution: a one year, prospective, observational study. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2003; 7: 322–329
- [51] Shepard T.H., Brent R.L., Friedman J.M., Jones K.L., Miller R.K., Moore C.A., Polifka J.E.: Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*, 2002; 65: 153–161
- [52] Smorlesi C., Caldarella A., Caramelli L., Di Lollo S., Moroni F.: Topically applied minoxidil may cause fetal malformation: a case report. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2003; 67: 997–1001
- [53] Soong D., Einarson A.: Vaginal yeast infections during pregnancy. *Can. Fam. Physician*, 2009; 55: 255–256
- [54] Spencer J.P., Gonzalez III L.S., Barnhart D.J.: Medications in breastfeeding mother. *Am. Fam. Physician*, 2001; 64: 119–126
- [55] Summary of proposed rule on pregnancy and lactation labeling. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093310.htm> (27.10.2009)
- [56] Tandon V.R., Sharma S., Mahajan A., Khajuria V., Kumar A.: Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian J. Med. Sci.*, 2006; 60: 334–344
- [57] Tauscher A.E., Fleischer A.B., Phelps K.C., Feldman S.R.: Psoriasis and pregnancy. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2002; 6: 561–570
- [58] Taylor W.J., Korendowych E., Nash P., Helliwell P.S., Choy E., Krueger G.G., Soriano E.R., McHugh N.J., Rosen C.F.: Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 1454–1457
- [59] Temprano K.K., Bandlamudi R., Moore T.L.: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2005; 35: 112–121
- [60] Tendron A., Decramer S., Justrabo E., Gouyon J.B., Semama D.S., Gilbert T.: Cyclosporin A administration during pregnancy induces a permanent deficit in young rabbits. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 3188–3196
- [61] Tendron-Franzin A., Gouyon J.B., Guignard J.P., Decramer S., Justrabo E., Gilbert T.: Long-term effects of in utero exposure to cyclosporine A on renal function in the rabbit. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: 2687–2693
- [62] Turcic P., Bukvic Moks Z., Juracic Toncic R., Blagaic V., Lipozencic J.: Dermatologic medication in pregnancy. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2009; 17: 40–47
- [63] Undofen. <http://www.gsk.com.pl/produkty/Undofen.html> (27.10.2009)
- [64] Vickers C.F.: Double-blind trial of betamethasone. *BMJ*, 1962; 1: 156–157
- [65] Warrell D.W., Taylor R.: Outcome for the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. *Lancet*, 1968; 1: 117–118
- [66] Wilkowska A., Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Alergiczne choroby skóry – terapia przeciwhistaminowa. *Przew. Lek.*, 2001; 4: 154–160
- [67] Worret W.I., Fluhr J.W.: Acne therapy with topical benzyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2006; 4: 293–300
- [68] Zip C.: A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Letter*, 2006; 11: 1–4

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.