

ANTIBIOTICOTERAPIA LA FEMEIA GRAVIDĂ

Victoria Aramă*, R. Vlădăreanu**

REZUMAT

Sarcina modifică farmacocinetica antibioticelor rezultând concentrații serice mai mici decât la femeia negravidă, fapt care ar necesita (teoretic) creșterea dozelor.

Beta-lactaminele sunt lipsite de risc în sarcină și sunt recomandate în infecții urinare, listerioză, sifilis, endometrite etc. Macrolidele pot fi utilizate în sarcină: eritromicina în infecțiile cu chlamydii și spiramicina în toxoplasmoza maternofetală. Aminoglicozidele, tetraciclinele și quinolonele sunt contraindicate în sarcină.

Metronidazolul, sulfamidele și trimetoprimul trebuie evitate în primul și ultimul trimestru de sarcină. Pirimetamina asociată cu sulfadiazina constituie tratamentul cel mai eficient al toxoplasmozei maternofetale. În caz de tuberculoză activă în primul trimestru de sarcină se recomandă asocierea de izoniazidă cu etambutol. Rifampicina trebuie evitată pe tot parcursul sarcinii.

Cuvinte cheie: Antibiotice; indicații și contraindicații la gravide

ABSTRACT

Antibiotics in Pregnancy

Pregnancy modifies antibiotic pharmacokinetics resulting in serum concentrations lower than in non-pregnant women. This would lead (theoretically) to the increase of drug doses.

The beta-lactams are safe in pregnancy. These antibiotics should be used against urinary infections, listeriosis, syphilis, endometritis, etc. Macrolides may be used in pregnancy: erythromycin against Chlamydia infections and spiramycin in maternofetal toxoplasmosis. Aminoglycosides, tetracyclines and quinolones are contraindicated in pregnancy. Metronidazole, sulfamides and trimetoprim should be avoided during the first and last trimesters of pregnancy. The pyrimethamine-sulfadiazine combination is the most effective treatment of maternofetal toxoplasmosis. Active tuberculosis during the first trimester of pregnancy should be treated by associating isoniazid and ethambutol. Rifampicin should be avoided during pregnancy.

Key words: Antibiotics, indications and contraindications in pregnancy

Numărul antibioticelor (AB) care se pot utiliza în cursul sarcinii este mic în comparație cu multitudinea de antibiotice existente actualmente.

Modificările fiziologice produse de sarcină în organismul mamei pot influența farmacocinetica antibioticelor.

AB traversează placenta și pot avea efecte toxice asupra embrionului sau fătului.

AB pot fi împărțite în 3 categorii:

- AB lipsite de risc asupra fătului sau gravidei.
- AB agresive asupra fătului: unele au efect teratogen atunci când sunt administrate în primele 12 săptămâni de gestație, iar altele au efecte toxice când sunt utilizate în ultimul trimestru.
- AB agresive pentru gravidă (ex. steatoza hepatică mortală după tetraciclină).

17 - 40% din gravide primesc antibiotice fie în scop curativ (tratarea unor infecții materne), fie pentru prevenirea infectării fătului.

Modificarea farmacocineticii antibioticelor în sarcină

Toate etapele farmacocineticii antibioticelor pot fi teoretic influențate de modificările fiziologice apărute în cursul sarcinii. Acestea pot fi rezumate astfel:

- creșterea volumului de distribuție și scăderea

concentrației proteinelor plasmatice din cauza creșterii volumului plasmatic în sarcină.

- scăderea concentrațiilor serice prin creșterea excreției renale a antibioticelor din cauza măririi debitului cardiac, a fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare înregistrate în ultimul trimestru de sarcină.
- impregnarea progesteronică din sarcină induce: creșterea metabolizării hepatice, scăderea motilității intestinale și întârzierea evacuării gastrice. Astfel are loc o perturbare a absorbției digestive a antibioticelor.
- pasajul transplacental al AB, care variază în funcție de vârsta sarcinii va deturna o bună parte a antibioticului din circulația maternă către circulația fetală. Transferul transplacental al AB se face fără consum energetic. Placenta se comportă ca o membrană semi-permeabilă care lasă să treacă moleculele cu greutate moleculară mică. În acest proces de difuziune intervin mai mulți factori: suprafața și grosimea placentei, concentrațiile AB de o parte și de alta a placentei, proprietățile fizico-chimice ale AB etc.

Antibioticele care se leagă în procent mare de proteinele serice vor avea concentrații reduse în circulația fetală.

Aceste noțiuni teoretice conduc la concluzia că în sarcină concentrațiile serice ale AB sunt mai mici decât în absența

* Dr. Victoria Aramă, asistent universitar, Clinica I Boli Infecțioase Colentina, UMF „Carol Davila” București

** Dr. Radu Vlădăreanu, șef de lucrări, Clinica Obstetrică Ginecologie, Spitalul de Urgență „Sf. Pantelimon” UMF „Carol Davila” București

sarcinii, impunându-se (cel puțin teoretic) o creștere a dozelor. În literatura științifică există puține studii asupra concentrațiilor serice și tisulare ale AB în sarcină. În practica curentă medicii recomandă adesea doze mai mici de antibiotice temându-se de efectele acestora asupra mamei

sau fătului, dar eșecuri terapeutice din cauza subdozării au fost rareori citate.

Utilizarea diverselor familii de antibiotice în cele trei trimestre de sarcină este rezumată în tabelul I.

Tabelul I

Utilizarea antibioticelor în sarcină

ANTIBIOTICELE	Trim. I	Trim. II	Trim. III
Penicilina G	+	+	+
Ampicilina	+	+	+
Amoxicilina	+	+	+
Oxacilina	+	+	-
Cefalosporine	+	+	+
Macrolide* (eritromicina, spiramicina, josamicina, roxitromicina, azitromicina)	+	+	+
Sinergistine (pristinamicina)	+	+	+
Polipeptide (colistina)	+	+	+
Lincomicina	-	-	-
Clindamicina	-	-	-
Tetraciclina	-	-	-
Cloramfenicol	-	-	-
Cotrimoxazol	-	-	-
Aminoglicozide (kanamicina, gentamicina, streptomycină)	-	-	-
Quinolone (norfloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina)	-	-	-
Izoniazida	+	+	+
Etambutol	+	+	+
Rifampicina	-	+/-	+/-
Pirazinamida	-	-	-
Fosfomicina	+	+	+
Acid fusidic	-	-	-
Vancomicina	+	+	+
Metronidazol	-	+	-
Ketoconazol	-	-	-
Amfotericina B	+	+	+
Nitrofurantoin	-	+	-

* Cu excepția Claritromicinei

Până acum nici un studiu clinic nu a raportat apariția de malformații la nou-născut din cauza unei antibioticoterapii în primul trimestru de sarcină. Numeroase studii experimentale pe animale au evidențiat efectul teratogen al unor antibiotice. Rezultatele acestor studii sunt uneori dificil de interpretat din cauza acțiunii teratogene concomitente a unor infecții virale.

AMINOGLICOZIDELE (AG)

Din cauza nefro și ototoxicității AG trebui evitate pe tot parcursul sarcinii. Pentru streptomycină și kanamicină riscul oto și nefrototoxic asupra fătului este cert, motiv pentru care

ele sunt absolut contraindicate la femeia gravidă.

În infecțiile severe ale mamei, cu risc vital se poate recurge la AG, optându-se pentru gentamicină sau amikacină, care au potențial toxic mai mic. Tratamentele trebuie să fie de scurtă durată.

Concentrațiile serice ale AG la gravidă sunt mai mici decât la femeia negravidă.

β-LACTAMINELE

β-lactaminele (penicilinele și cefalosporinele) reprezintă familia de antibiotice cea mai frecvent utilizată în sarcină. Ele traversează placentă și realizează concentrații mari în

cordonul ombilical și în lichidul amniotic.

Până acum nu s-au raportat efecte teratogene sau toxice ale β -lactaminelor asupra fătului, motiv pentru care ele sunt considerate lipsite de risc în sarcină. Singurul lor inconvenient rămâne riscul alergic.

Ele au multiple indicații în sarcină, atât în scop curativ cât și profilactic.

Infecțiile urinare (IU)

IU sunt cele mai frecvente infecții bacteriene survenite în timpul sarcinii. Incidența IU crește paralel cu vârsta și paritatea, fiind mai mare la femeile diabetice, la cele provenite din medii sociale defavorizate și la cele cu antecedente de IU în copilărie și adolescență.

Diagnosticul infecțiilor urinare se bazează pe criterii citobacteriologice: leucociturie ($>10^4$ leucocite/ml urină) și bacteriurie ($>10^5$ bacterii/ml urină). O IU febrilă cu hemoculturi pozitive semnifică afectarea parenchimului renal (pielonefrită acută).

80% din IU apărute în timpul sarcinii sunt produse de *E. coli*.

IU la gravidă poate îmbrăca 3 forme clinice: bacteriuria asimptomatică, cistita acută și pielonefrită acută.

Bacteriuria asimptomatică (BA) este cea mai frecventă formă de IU în sarcină și are un maxim de incidență între săptămânile 9 și 17. Între 3 și 8% din gravide prezintă bacteriurie față de numai 1 - 3% la femeile negravidă.

În absența tratamentului ea persistă pe tot parcursul sarcinii, spre deosebire de femeia negravidă la care BA este intermitentă. BA trebuie căutată sistematic la fiecare control prenatal și tratată corespunzător pentru a preveni posibilele consecințe asupra fătului sau mamei.

Tratamentele convenționale (7 - 10 zile) și schemele „minut“ (3 zile) par să aibă eficacitate similară. Nu există un consens asupra duratei optime a tratamentului.

β -lactaminele sunt cele mai utilizate, fiind recomandate de primă intenție:

- amoxicilină: 500 mg de 3 ori/zi, per os.
- amoxicilină + acid clavulanic: 500 mg de 3 ori/zi, per os
- cefalosporine de generația 1 sau 2: 500 mg de 3 ori/zi, p.o.

Recent s-a propus tratamentul cu doză unică de amoxicilină, cefalosporine sau fosfomicină-trometamol, dar în ciuda avantajelor eficacitatea clinică nu este suficient documentată.

În cazul recăderilor cu aceeași tulpină bacteriană, care sugerează afectarea parenchimului renal se recomandă un tratament antibiotic adecvat timp de 10 - 14 zile.

Cistita acută este întâlnită la 1,3 - 3,4% din gravide. Schemele de tratament sunt aceleași cu cele de la BA.

Pielonefrită acută (PA) este întâlnită la 1 - 2% din gravide. Sunt afectate mai ales cele cu antecedente de BA, la care incidența pielonefritei poate ajunge la 20 - 40%. Deseori pielonefrită acută din sarcină evoluează cu o bacteriurie sub 10^5 /ml.

PA pot avea următoarele consecințe asupra fătului: hipotrofie fetală, moartea fătului in utero, naștere prematură, ruptură prematură a membranelor, infectarea fătului (din cauza unei bacteriemii apărute în preparatum).

Tratamentul de primă intenție trebuie început în spital, pe cale parenterală. Se preferă cefalosporinele de generația a 3-a:

- cefotaximă: 3 g/zi, im/iv, în 3 prize.
- ceftriaxonă: 1-2 g/zi, im/iv, în 2 prize.

Tratamentul poate fi ulterior corectat conform antibiogrammei.

După 48 ore de afebrilitate tratamentul poate fi continuat pe cale orală timp de 2 - 3 săptămâni. Apoi se recomandă efectuarea lunară de uroculturi, până la naștere pentru a surprinde eventualele recidive.

Listerioza (L)

L este o infecție bacteriană comună omului și animalelor produsă de *Listeria monocytogenes*, care se transmite la om prin intermediul alimentelor. Ea afectează în special pacienții imunodeprimați, gravidele, nou-născuții și bătrânii.

Listeria monocytogenes ocupă locul 4 în rândul infecțiilor bacteriene maternofetale după streptococul de grup B, *E. coli* și streptococii non-B.

Listerioza maternofetală poate atinge „cuplul“ mamă-copil pe tot parcursul sarcinii putând provoca:

- avort atunci când survine în primele 4 luni de sarcină.
- naștere prematură sau moarte „in utero“ atunci când apare în trimestrul 2 de sarcină.
- infecție neonatală severă de tip septicemic când infecția are loc la sfârșitul sarcinii.

Infectarea fătului se face mai ales pe cale hematogenă transplacentară și mai rar prin intermediul lichidului amniotic contaminat. Listerioza maternă este o corioamniotită care se poate manifesta clinic prin:

- tablou pseudogripal (cel mai frecvent).
- tulburări digestive nespecifice.
- episod febril izolat care precede avortul sau nașterea prematură, sau un episod febril în 2 timpi separați de o perioadă de apirexie de 10 zile.
- listerioza poate fi total latentă, ea fiind relevată doar de consecințele obstetricale.

La nou născut listerioza îmbracă două forme clinice:

- forma septicemică cu pneumonie, hepatosplenomegalie, meningită, conjunctivită. Ea apare precoce, în primele ore după naștere și are un prognostic rezervat.
- meningita acută, care survine tardiv, după 3 săptămâni de la o naștere aparent normală.

Orice episod febril inexplicabil survenit la o gravidă impune efectuarea de examene bacteriologice și serologice specifice:

- la mamă: hemoculturi repetate, uroculturi, culturi din LCR.
- la naștere: prezența de noduli sau abcese la examenul macroscopic al placentei, frotiuri și culturi din placenta.
- la nou născut: frotiuri și culturi din meconiu, lichidul gastric, conductul auditiv extern.
- evidențierea de anticorpi anti-listeriolizina O prin metode moderne (dot-blot), care au specificitate și sensibilitate mult mai mari decât ale metodelor clasice (aglutinare).

Diagnosticarea unei listerioze în timpul sarcinii impune un tratament precoce și specific. Schema cea mai utilizată este:

- amoxicilină sau ampicilină 4 g/zi (po sau im) + gentamicină 160 mg/zi (im), timp de 15 zile.

Unii autori recomandă continuarea tratamentului cu

amoxicilină po până la naștere. Alți autori recomandă repetarea unor cure de amoxicilină de 3 săptămâni până la naștere.

În loc de ampicilină sau amoxicilină se poate utiliza penicilina G 300.000 UI/kgc/zi. Gentamicina poate fi înlocuită cu netilmicină.

Luesul

În ultimele decenii s-a înregistrat pe plan mondial o creștere a incidenței sifilisului, paralel cu a celorlalte boli sexual transmisibile. *Treponema palidum* poate traversa placentă numai după a 16-a săptămână de gestație. Riscul de transmitere maternofetală (sifilis congenital) este maxim în cursul sifilisului primar și secundar.

În cazul unui sifilis matern necunoscut și netratat riscul de moarte in utero (anasarcă fetoplacentară) și de avort este foarte mare.

Formele precoce de sifilis congenital se manifestă prin semne cutanate (plăci mucoase, pemfigus bulos), semne osoase (periostite și osteocondrite la nivelul membrilor inferioare cu impotență funcțională - pseudoparalizie) și afectări viscerale (icter, hepatită, coriză hemoragică, afectare neuromeningee). Formele tardive devin manifeste după vârsta de 5 ani prin anomalii dentare, surditate și goma cutaneomucoasă.

Tratamentul corect al sifilisului matern în primele 4 luni de sarcină scade mult riscul de afectare fetală.

Schemele de tratament sunt identice cu cele de la femeia negravidă. Recomandările OMS pentru tratamentul sifilisului sunt:

- **pentru sifilisul recent primosecundar (< 1 an):**
 - Benzatin-penicilină (moldamin, extenciline): 3 doze a 2.400.000 UI, im, la interval de 1 săptămână.
 - sau Procainpenicilină (efitard, bipeniciline): 1.000.000 UI/zi, im, timp de 10 zile
 - în caz de alergie la penicilină: eritromicină 500 mg de 4 ori/zi, po, timp de 15 zile.
- **pentru sifilisul tardiv (> 1 an):**
 - aceleași scheme ca la sifilisul recent.
- **pentru neurosifilis:**
 - penicilină G: 14.000.000 UI/zi, iv, 15 zile.

Unii autori recomandă pentru sifilisul primosecundar în primul trimestru de sarcină: Benzatin-penicilină 1.200.000 UI, im, de 3 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni, cu repetarea curei la începutul trimestrului 3.

Ruptura prematură a membranelor (RPM)

Infecția maternofetală poate fi cauza sau consecința rupturii premature a membranelor.

În caz de RPM survenită înainte de termen (< 37 săptămâni) se recomandă antibioticoterapie numai atunci când există dovada bacteriologică a infecției. Un tratament sistematic cu antibiotice ar crește riscul selectării de tulpini rezistente. Atunci când RPM se produce la termen (> 37 săptămâni) un tratament sistematic cu antibiotice scade riscul infecțios matern, dar beneficiul asupra fătului este incert, motiv pentru care această atitudine terapeutică nu este acceptată de toți autorii.

Atunci când infectarea fătului este certă tratamentul parenteral cu antibiotice este obligatoriu.

Amoxicilina este cea mai frecvent utilizată. În cazul în care gravida a primit recent amoxicilină se recomandă alegerea unei cefalosporine de generația a 3-a (cefotaximă

sau ceftriaxonă). Eficacitatea antibioticelor cu spectru larg în RPM fără semne clinice de infecție se află în studiu.

Endometritele

În etiologia endometritelor sunt implicate bacterii din flora vaginală (bacteroides, streptococi grup A și B, enterobacteriacee, chlamydia trachomatis).

Antibioticele recomandate de primă intenție sunt:

- amoxicilină 4 - 6 g/zi, în 3 - 4 prize, im sau iv, sau mai bine amoxicilină + acid clavulanic (augmentin) 4 - 6 g/zi, în 3 - 4 prize, iv.
- cefalosporinele de generația 1 și 2: cefuroxim 750 mg de 3 ori/zi, iv sau cefoxitin 2 g de 2 ori/zi, iv.

Profilaxia infecțiilor postoperatorii după cezariană

Ea este indicată în următoarele situații: ruptură a membranelor de peste 6 ore, travaliu prelungit (> 12 ore), tușee vaginale repetate în cursul travaliului care a precedat cezariana.

Cele mai utile par a fi cefalosporinele de generația 1 sau 2, administrate în momentul legării cordonului ombilical, doza fiind de 2 g.

MACROLIDELE

Macrolidele sunt considerate lipsite de risc și reprezintă alături de β-lactamine cele mai utilizate antibiotice în cursul sarcinii.

Eritromicina

Deși nu are efecte secundare asupra fătului, eritromicina este mai greu tolerată de femeia gravidă, din cauza accentuării efectelor adverse digestive (greață, vărsături, epigastralgie, diaree).

Ea se leagă de proteinele serice în proporție mare, fapt care face ca pasajul transplacentar să fie mai mic (6 - 20%) față de β-lactamine (40% pentru ampicilină).

Principalele indicații ale eritromicinei în sarcină sunt: infecțiile cu chlamydia, mastitele și alte infecții stafilococice ușoare și medii. Doza este de 2 - 3 g/zi (25 - 50 mg/kg/zi).

Spiramicina

Spiramicina este foarte bine tolerată digestiv și este lipsită de efecte toxice sau teratogene. Principala ei indicație în sarcină este *toxoplasmoza*.

După administrarea spiramicinei concentrațiile serice la gravidă sunt stabile pe parcursul sarcinii, înregistrându-se o discretă creștere la sfârșitul sarcinii. La făt concentrațiile serice sunt mult mai mici decât ale mamei, dar se pare că transferul transplacentar este mai bun în prepartum și în caz de infecție fetală. Nu există încă suficiente dovezi că spiramicina are un efect terapeutic benefic asupra fătului infectat cu toxoplasma. În plus, spiramicina are penetrabilitate redusă în LCR și nu poate preveni encefalita toxoplasmozică.

Toxoplasmoza congenitală apare atunci când mama face primoinfecție în timpul sarcinii. Riscul de afectare a fătului crește odată cu vârsta sarcinii: 17% în trimestrul 1, 50% în trimestrul 2 și 65% în ultimul trimestru. Se apreciază că 1

- 3/1000 de nou născuți sunt afectați de toxoplasmoză dar mulți dintre ei au forme benigne sau inaparente.

Principalele manifestări clinice în toxoplasmoza congenitală sunt: encefalomielita cu hidrocefalie, calcificări cerebrale periventriculare, corioretinita, anasarca fetoplacentară, hepatita, rashul difuz și retardul psihomotor.

Gravida seronegativă pentru toxoplasmoză trebuie supusă unui control serologic lunar pentru a surprinde seroconversia.

Atitudinea în cazul apariției seroconversiei variază în funcție de vârsta sarcinii:

- *înainte de săptămâna a 6-a* se recomandă tratament cu Spiramicină 3 g/zi, po până la naștere. Acesta scade la jumătate riscul de infectare a fătului. Apariția unor anomalii ecografice fetale sugestive pentru toxoplasmoză impune întreruperea cursului sarcinii.
- *între săptămânile 7 - 32*, atunci când afectarea fetală nu este dovedită se recomandă tratament continuu cu spiramicină și o supraveghere ecografică atentă a fătului. Atunci când infecția fetală este dovedită prin evidențierea anticorpilor specifici de tip IgM în sângele extras prin puncția vaselor ombilicale sau prin apariția unor anomalii ecografice specifice (hidrocefalie, ascită) se recomandă întreruperea cursului sarcinii. Dacă mama refuză întreruperea sarcinii se recomandă asocierea pirimetamină (inițial 250 mg/zi, apoi 75 mg/zi) + sulfadiazină (inițial 4 - 6 g/zi, apoi 2 - 3 g/zi) sau pirimetamină + sulfadoxină.
- *după săptămâna 32* fătul infectat face mai ales forme infraclinice. Se recomandă tratament sistematic cu spiramicină asociat sau nu cu pirimetamină + sulfadiazină/sulfadoxină.
- *confirmarea toxoplasmozei congenitale la naștere* se face prin: evidențierea parazitului în placenta, prezența anticorpilor specifici de tip IgM, creșterea titrului de anticorpi de tip IgG după luna a 6-a de viață, prezența hiperalbuminorhiei. Nou născutul infectat trebuie tratat până la vârsta de 1 an cu minimum 4 cure a câte 3 săptămâni de: pirimetamină (1 mg/kg/zi) + sulfadiazină (50 - 100 mg/kg în 4 prize). Deoarece ambele substanțe sunt antifolice se asociază obligatoriu acid folic (5 - 25 mg/zi po, timp de 2 - 3 luni). În pauzele dintre cure se administrează spiramicină. Acest tratament preventiv și curativ scade incidența complicațiilor oculare cu 50%. Supravegherea oftalmologică a copilului trebuie continuată până la adolescență.

TETRACICLINELE

Tetraciclina traversează placenta și se depun în mugurii dentari și în epifizele oaselor lungi ale fătului. Ele pot produce: discromii dentare (colorarea în galben sau brun a dentiției de lapte), hipoplazii dentare, întârzierea creșterii oaselor. Din această cauză tetraciclina este contraindicată la gravida și la copilul sub 8 ani.

Tetraciclina, mai ales cele de uz intravenos (Rolitetraciclina) pot induce la gravide o insuficiență hepatocelulară severă cu icter și encefalopatie hepatică,

deseori mortală. Factorii favorizanți sunt: dozele mari (> 2 g/zi), calea iv, insuficiența renală și hepatită cronică preexistente. Modificările histologice caracteristice sunt: steatoza microveziculară și citoliza hepatică centrolobulară.

QUINOLONELE

Studiile clinice la animal au arătat că quinolonele se depun în caștilele de creștere ale oaselor lungi producând leziuni degenerative care conduc la o artropatie ireversibilă. Deși până acum nu s-a raportat nici un efect teratogen la om, quinolonele rămân contraindicate la femeia gravidă, în timpul alăptării și la copilul sub 15 ani. Unii autori spun că quinolonele ar trebui evitate numai în primul trimestru și în ultima lună de sarcină.

Sunt descrise în literatură numeroase cazuri de infecții severe la copil, tratate de necesitate cu quinolone și urmărite mulți ani, la care nu s-au înregistrat nici un fel de tulburări de creștere. Este posibil să asistăm în următorii ani la o reabilitare a quinolonelor în pediatrie.

CLORAMFENICOLUL

Cloramfenicolul este absolut contraindicat la gravidă și la sugarul sub 6 luni. El poate provoca la făt aplazie medulară prin acumulare și prin inhibarea sintezei proteice în celulele imature.

Administrat la sfârșitul sarcinii, la nou născutul prematur și la sugarul sub 6 luni cloramfenicolul poate determina „sindromul cenușiu“ manifestat prin detresă respiratorie și colaps vascular, cu evoluție deseori letală. Acesta se datorează incapacității ficatului prematur de a inactiva prin glucuronconjugare cloramfenicolul și rinichiului de a-l excreta.

În practica curentă există din păcate medici care recomandă cloramfenicol, conform antibiogrammei, în infecțiile urinare ale gravidei. Pe lângă faptul că cloramfenicolul este contraindicat la gravidă, el este total inefficient în infecțiile urinare pentru că este inactivat în ficat, eliminându-se sub formă inactivă prin urină.

METRONIDAZOLUL

Metronidazolul traversează placenta și realizează concentrații mari în lichidul amniotic și sângele cordonului ombilical.

Mecanismul său de acțiune interferă cu sinteza ADN-ului, motiv pentru care este contraindicat în primul trimestru de sarcină (cu excepția administrării intravaginale), cu toate că până acum nu s-a raportat nici un efect teratogen.

Se recomandă evitarea lui și în ultimul trimestru de sarcină. Principala lui indicație în sarcină este tratamentul infecției cu *Trichomonas vaginalis*: po 1,5 - 2 g/zi, la 8 ore și intravaginal 500 mg/24 ore.

SULFAMIDELE

La animale sulfamidele au efect teratogen cert, în timp ce la om acesta nu a putut fi demonstrat. Din această cauză sulfamidele sunt contraindicate în primul trimestru de sarcină. Administrate la sfârșitul sarcinii și la nou născut sulfamidele favorizează difuzia bilirubinei în țesuturi,

inducând icter, hemoliză și icter nuclear. Acest mecanism este periculos mai ales la prematurii, la care imaturitatea funcțiilor hepatice și renale favorizează o hipoalbuminemie și o hiperbilirubinemie. Astfel sulfamidele trebuie evitate și în ultimul trimestru de sarcină precum și în timpul travaliului.

Trimetoprimul asociat sau nu cu o sulfamidă trebuie evitat pe tot parcursul sarcinii deși este foarte eficace asupra *Listeria monocytogenes* și în unele infecții urinare. Unii autori consideră că el poate fi recomandat numai în al 2-lea trimestru de sarcină.

Pirimetamina

Pirimetamina este un antimalaric care asociat cu sulfadiazină constituie tratamentul cel mai eficace al toxoplasmozei.

Această asociere s-a dovedit mai eficace decât spiramicina în tratamentul toxoplasmozei fetale. Ambele substanțe sunt antagoniste ale acidului folic, putând induce leucopenie și trombocitopenie. Din această cauză se impune administrarea concomitentă de acid folic. Pirimetamina nu are efect teratogen la om, dar are indicații restrânse și precise (toxoplasmoza și paludismul).

NITROFURANTOINA

Nitrofurantoina este frecvent utilizată în tratamentul bacteriurii asimptomatice și a cistitelor acute din sarcină (100 - 150 mg/zi, la 12 ore, 7 - 10 zile). Se recomandă evitarea ei în primul și mai ales în ultimul trimestru de sarcină. Ea poate induce anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD), determinând hiperbilirubinemie și anemie la nou născuții cu deficit de G6PD.

ANTITUBERCULOASE

Izoniazida este hepatotoxică și neurotoxică (neuropatie periferică prin deficit de vitamina B6). Majoritatea autorilor consideră că ea poate fi administrată în cursul sarcinii cu condiția asocierii vitaminei B6 (piridoxină) și a monitorizării ALAT, bilirubinei și fosfatazei alcaline. Unii autori recomandă evitarea HIN în primele 3 luni de sarcină.

Rifampicina este contraindicată la femeia gravidă cu excepția situațiilor amenințătoare de viață. Atunci când ea este absolut necesară trebuie asociată în trimestru 3 al sarcinii cu vitamina K (20 mg/zi po), pentru a evita o hipovitaminoză K la făt, care se poate solda cu un sindrom hemoragic neonatal sever. Se preferă sistarea tratamentului cu rifampicină înaintea nașterii.

Pirazinamidă trebuie evitată pe tot parcursul sarcinii

Etambutolul poate fi utilizat în sarcină.

Gravidele cu TBC în primul trimestru de sarcină vor fi tratate cu asocierea izoniazidă (5 mg/kg/zi) + etambutol (20 mg/kg/zi).

Rifampicina se adaugă numai în formele severe sau atunci când gravida este sensibilizată la alte antituberculoase.

Positivarea IDR la PPD în primele 3 luni de sarcină impune efectuarea unei radiografii pulmonare (cu protecție). Dacă aceasta este pozitivă tratamentul poate fi amânat până în trimestrul 2 de sarcină. Dacă seroconversia tuberculinică se poate amâna tratamentul până după naștere.

FOSFOMICINA

Recent s-a comercializat un preparat nou de fosfomicină numit fosfomicină-trometamol (monuril) adaptat tratării infecțiilor urinare joase cu o doză unică de 3 g.

Deși studiile clinice pe animale și om au arătat că fosfomicina nu este teratogenă, tratamentul cu doză unică de fosfomicină-trometamol nu este recomandat în sarcină. Acest tratament s-a dovedit foarte eficace în infecțiile urinare în afara sarcinii.

Tabelul II Utilizarea antibioticelor în cursul sarcinii

Antibiotice indicate în sarcină	Penicilinele Cefalosporinele Macrolidele
Antibiotice absolut contraindicate în sarcină	Cloramfenicolul Tetraciclinele Quinolonele
Antibiotice contraindicate, cu excepția infecțiilor severe și a tratamentelor scurte	Aminoglicozidele Rifampicina
Antibiotice de evitat în trim. I și III	Metronidazolul Trimetoprimul Sulfamidele
Antibiotice de evitat în trim. III	Nitrofurantoina Acidul nalidixic (negram)

CONCLUZII

Antibioticoterapia la femeia gravidă trebuie să țină seama de „2 pacienți“ (mama și fătul) și de modificările fiziologice apărute în cursul sarcinii, care pot modifica farmacocinetica medicamentelor.

Pentru un tratament antibiotic eficient și lipsit de riscuri trebuie ca medicul să cunoască bine farmacocinetica, toxicitatea și riscul teratogen potențial al fiecărui antibiotic.

Concluzionând, clasificarea antibioticelor după aceste criterii este sintetizată în **tabelul II**.

BIBLIOGRAFIE

1. MOUTON Y., DEBOSCKER Y.: Antibiotiques - antibiotherapie, 1993, pag. 9 - 240.
2. APPIT: „Antibiotiques“, In: APPIT, ed. E. PILLY, Montmorency, 2 M2, 1996: pag. 39 - 88
3. KERNBAUM S.: Infections gynecologiques et obstetricales. Infections du fetus. In: *Elements de pathologie infectieuse, 5-eme edition*, pag. 281 - 292.
4. SANFORD, J.: The Sanford - Guide to antimicrobial therapy, 1997.
5. LENG JJ.: Medicaments et grossesse. *Gynecol* 1993: 1: 144 - 61
6. DUFF P.: Antibiotic use in Obstetrics and Gynecology. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1992; 19:614
Macrolidele pot fi utilizate în sarcină: eritromicina în infecțiile cu chlamydii și spiramicina în toxoplasmoza maternofetală.
7. ISNARD V.: Antibiotherapie chez le femme enceinte. *La presse medicale, tome 26, nr. 37, nov. 1997, pag. 1815 - 1819*