

Teratogenne działanie leków stosowanych w schorzeniach dermatologicznych

Katarzyna Mysłowska, Anna Partyka, Magdalena Jastrzębska-Więsek,
Natalia Trybuś, Anna Wesołowska

Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

Autor do korespondencji: Anna Partyka, Zakład Farmacji Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny UJ CM,
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfpartyk@cyf-kr.edu.pl

Teratogenicity of drugs used in dermatological diseases · Studies assessing teratogenic potential of drugs used in dermatological treatment showed that there is no drug completely safe to use during human pregnancy. Medications affect both the pregnant woman and the fetus. The pregnant or breastfeeding woman requires special attention of the physician, who should choose the appropriate treatment, only if the benefits justify the potential risk to the mother, the fetus or the child. This article presents issues about safety of drugs used in skin disorders in pregnant women. First, it describes the stages of pregnancy, with special regard to those in which the fetus is the most vulnerable to the effects of drugs, presents the role of the placenta in drugs' transportation to the fetus and the changes in the pharmacokinetics of drugs during pregnancy.

Furthermore, the mechanisms of action of dermatological drugs have been discussed, taking into account topical and systemic administered medicines, together with their brief descriptions including the safety categories according to the US Food and Drug Administration (FDA) classification. In addition, a specific attention has been paid to the safety issues of drugs used in treatment of acne, bacterial, viral or fungal diseases and glucocorticosteroids, commonly used in dermatology.

Keywords: dermatological drugs, glucocorticosteroids, teratogenicity, pregnancy.

© Farm Pol, 2018, 74 (6): 360–373

Wstęp

Schorzenia dermatologiczne powszechnie występują w populacji ludzkiej i są problemem nie tylko estetycznym, ale przede wszystkim zdrowotnym. Postępowanie farmakologiczne w dermatozach u kobiet w ciąży stanowi szczególnie duże wyzwanie, ponieważ przyjmowanie leków w tym okresie budzi wiele kontrowersji. Ze względu na brak badań klinicznych z udziałem kobiet ciężarnych,

w przypadku wielu leków nie ma jednoznacznych i pewnych danych dotyczących ich potencjału teratogenego. Wiedza na ten temat pozyskiwana jest z badań na zwierzętach, których wyników nie można jednak w bezpośredni sposób przenosić na ludzi, oraz z analizy przypadków nieumyślnego zażycia leków przez ciężarną (np. gdy kobieta nie wie, że jest w ciąży). Z drugiej strony nie można w tym okresie całkowicie zrezygnować z podawania substancji leczniczych, szczególnie gdy choroba zagraża zdrowiu lub życiu matki oraz płodu. W takiej sytuacji korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko związane z jego potencjalnymi skutkami ubocznymi. Należy również pamiętać, że często sama choroba niesie większe ryzyko uszkodzenia płodu niż podanie leku [1].

Narażenie na czynniki teratogenne w poszczególnych tygodniach ciąży

Teratologia (z gr. *teras* – potwór, *logos* – nauka) jest dziedziną nauki zajmującą się opisem wad strukturalnych, behawioralnych, metabolicznych oraz funkcjonalnych, do których doszło w życiu płodowym. Wyjaśnia przyczyny oraz mechanizmy powstania uszkodzeń. Teratogenem nazywany jest czynnik środowiska zewnętrznego, który wywołuje wadę płodu, nie musi on być szkodliwy dla matki [2].

Prawidłowa ciąża trwa około 38 tygodni. Okres ten można podzielić na kilka etapów, podczas których płód jest bardziej lub mniej narażony na działanie czynników teratogennych. We wczesnym okresie embriogenezy oraz w okresie okołoporodowym ryzyko teratogenności jest bardzo niskie. Największe niebezpieczeństwo powstania wad wrodzonych płodu zachodzi między 3 a 36 tygodniem ciąży,

ponieważ w tym czasie kształtują się i dojrzewają narządy (tabela 1) [1, 3].

Zmiany farmakokinetyki leków w czasie ciąży

Podczas ciąży w organizmie kobiety dochodzi do wielu zmian, zarówno morfologicznych jak i funkcjonalnych, prowadzących do modyfikacji procesów farmakokinetycznych – wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania leków przyjmowanych w tym okresie (tabela 2). Wynikiem tego może być nasilenie lub osłabienie działania substancji leczniczych, dlatego odpowiednia wiedza w tym zakresie pozwala na właściwy dobór leku oraz jego dawki [1].

Rola łożyska w transporcie leków

Głównym zadaniem łożyska jest dostarczanie substancji potrzebnych do rozwoju płodu, jednak tą drogą przedostają się również substancje egzogenne, leki oraz ich metabolity, które w różny sposób mogą oddziaływać na płód. Organizm płodu nie potrafi sam neutralizować toksyn, ponieważ nie ma w pełni rozwiniętej funkcji detoksykacyjnej wątroby.

Ze względu na rodzaj substancji leczniczej oraz szybkość przenikania przez łożysko wyróżnia się leki, które w osoczu płodu osiągają stężenia niższe, wyższe lub podobne jak w osoczu matki. Czas działania leku u płodu jest porównywalny do czasu jego działania w organizmie matki. Przenikanie leków

przez łożysko zależy od wielu czynników. Poniżej krótko omówiono najważniejsze z nich:

- masa cząsteczkowa leku – leki, których masa cząsteczkowa wynosi powyżej 500 daltonów słabo przenikają przez łożysko, im mniejsza masa cząsteczkowa leku, tym przenikanie jest szybsze;
- powierzchnia i grubość łożyska – w początkowym okresie ciąży łożysko ma grubość 20–40 µm i jego powierzchnia jest dużo większa od powierzchni zarodka, dlatego do płodu z łatwością przenikają leki rozpuszczalne w tłuszczach. W końcowym etapie ciąży łożysko jest bardzo cienkie (ok. 2 µm) i ma największą powierzchnię, co dodatkowo zwiększa przenikalność leków;
- wiązanie z białkami, rozpuszczalność w tłuszczach, stopień jonizacji leku – leki nie związane z białkami, niezjonizowane i lipofilne dobrze przenikają przez łożysko;
- czas stosowania leku – im dłużej stężenie terapeutyczne leku utrzymuje się w osoczu matki, tym więcej substancji leczniczej penetruje przez łożysko do płodu [1, 3].

Klasyfikacja leków pod względem bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*United States Food and Drug Administration*, FDA) dzieli leki na 5 kategorii ze względu na ryzyko/bezpieczeństwo ich stosowania podczas ciąży (tabela 3) [3].

Tabela 1. Okresy rozwoju ciąży i stopień narażenia płodu na czynniki teratogenne [1]

Tydzień ciąży	Okres rozwoju ciąży	Teratogenność
1–2	wczesny okres embriogenezy: - faza przedimplantacyjna (okres podziału zygoty) - faza implantacyjna zarodka	- brak wrażliwości na niektóre teratogeny - w przypadku silnych czynników teratogennych dochodzi do śmierci zarodka
3–11	okres embriogenezy: - wczesna faza różnicująca (blastogeneza) - późna faza różnicująca (organogeneza) - dochodzi do kształtowania się (powstawania) narządów	- najbardziej krytyczny okres dla działania teratogennego leków - narządy lub układy mogą zostać wadliwie ukształtowane - szczególnie wrażliwy jest płód w fazie organogenezy (14–56 dni po zapłodnieniu)
12–36	okres rozwoju narządów	narządy mogą ulec uszkodzeniu
37–38	okres perinatalny (okołoporodowy)	znikome niebezpieczeństwo powstania wad płodu

Tabela 2. Zmiany w organizmie kobiety ciężarnej wpływające na procesy farmakokinetyczne [1]

Proces	Zmiany w organizmie ciężarnej
Wchłanianie	- zwiększone stężenie progesteronu prowadzi do zmniejszenia napięcia zwieracza przełyku i spowolnienia motoryki przewodu pokarmowego, co wydłuża czas przebywania leków w przewodzie pokarmowym - wydłużenie pasażu jelitowego zmniejsza biodostępność leków metabolizowanych w jelitach
Dystrybucja	- zwiększenie objętości osocza powoduje spadek stężenia terapeutycznego leku - zwiększenie minutowej objętości wyrzutowej serca, wynikające ze zmniejszenia oporu naczyniowego, przyspiesza dystrybucję leków do tkanek - zwiększenie objętości płynów wewnątrznaczyniowych obniża zdolność wiązania leku z białkami (wolny lek może przenikać do krążenia płodowego)
Metabolizm	zwiększona ilość estrogenów prowadzi do spowolnienia metabolizmu i zastoju żółci, co zaburza sprzęganie leków z kwasem glukuronowym lub siarkowym
Wydalanie	zwiększenie przepływu krwi przez nerki oraz przesączania kłębuszkowego prowadzi do przyspieszonej eliminacji leku i zmniejszenia jego działania terapeutycznego

Tabela 3. Podział leków ze względu na bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży wg FDA [1]

Kategoria	Definicja	Zalecenia
Kategoria A	badania obserwacyjne u kobiet w wieku rozrodczym i kobiet w ciąży oraz badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu	można stosować u kobiet w ciąży
Kategoria B	badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, ale brak danych z badań u ludzi lub szkodliwe działanie na płód zostało stwierdzone na zwierzętach, lecz nie znalazło potwierdzenia w badaniach u ludzi	stosować tylko w przypadku wyraźnej konieczności, bo chociaż zagrożenie jest mało prawdopodobne, to jednak możliwe
Kategoria C	badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu i brak danych z badań u ludzi	stosować wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu
Kategoria D	badania lub obserwacje wykazały ryzyko szkodliwego działania na płód ludzki	stosować wyłącznie w sytuacji bezwzględnej konieczności, gdy podanie leku z kategorii A, B lub C jest niemożliwe lub nieskuteczne
Kategoria X	udowodnione działanie toksyczne na płód zarówno u zwierząt, jak i u ludzi	bezwzględnie przeciwwskazane w ciąży

Dalsza część artykułu zawiera omówienie grup leków najczęściej stosowanych w powszechnie występujących chorobach dermatologicznych takich jak trądzik pospolity oraz zakażenia skóry grzybicze, bakteryjne i wirusowe. Dodatkowo, szczególną uwagę poświęcono grupie leków glikokortykosteroidowych z uwagi na ich szerokie wykorzystanie w dermatologii.

Retinoidy

Retinoidy są pochodnymi witaminy A. Naturalne związki z tej grupy uczestniczą w prawidłowym przebiegu takich procesów, jak: rozród, widzenie, funkcjonowanie skóry czy układu immunologicznego. Retinoidy pochodzenia naturalnego są również niezbędne w rozwoju zarodkowym, m.in. podczas kształtowania osi zarodka czy powstawania narządów [4]. Syntetyczne retinoidy znalazły zastosowanie w terapii łuszczycy oraz trądziku różnego pochodzenia. Związki te zaklasyfikowano do kategorii X według FDA pod względem bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży.

Pochodne witaminy A wpływają głównie na transkrypcję odpowiednich genów przez wiązanie z receptorami jądrowymi. U ludzi znaleziono dwa typy receptorów retinoidowych: RARs (*retinoic acid receptors*) – receptory dla kwasu retinowego oraz RXRs (*retinoid X receptors*) – receptory retinoidowe X. Receptory te zlokalizowane są głównie w naskórku, skórze właściwej, mieszkach włosowych, gruczołach łojowych oraz komórkach układu immunologicznego (m.in. w komórkach Langerhansa). Pobudzenie receptorów retinoidowych reguluje procesy biologiczne, takie jak proliferacja i różnicowanie komórek.

Ze względu na budowę chemiczną oraz właściwości lecznicze wyróżnia się 3 generacje retinoidów:

- I generacja – retinoidy monoaromatyczne naturalne, działające nieselektywnie: retinol (witamina A) i jego metabolity: retinal, tretynoina, izotretynoina, alitretynoina,
- II generacja – retinoidy monoaromatyczne, syntetyczne analogi witaminy A: etretynat, acyretyna, motretynid,

- III generacja – retinoidy poliaromatyczne (tzw. arotinoidy) charakteryzujące się selektywnym działaniem receptorowym: adapalen, arotynoid, beksaroten, tazaroten [5].

Stosowane miejscowo retinoidy, poprzez działanie na swoiste receptory jądrowe umiejscowione w komórkach skóry, powodują zwiększenie syntezy białek, m.in. kolagenu i elastyny, odpowiadających za elastyczność i jędrność skóry. Związki te hamują również rozkład białek skóry przez metaloproteiny macierzy pozakomórkowej, które są aktywowane promieniowaniem słonecznym oraz powodują degradację kolagenu i elastyny. Kolejnym istotnym działaniem retinoidów jest ułatwienie złuszczenia korneocytów, co prowadzi do szybszej regeneracji skóry, spłycenia blizn, zmniejszenia przebarwień oraz łatwiejszej ewakuacji wydzieliny gruczołów łojowych w miejscu stosowania leku [6]. Retinoidy działają tylko w miejscu aplikacji leku i słabo wchłaniają się do krążenia ogólnego, co sprawia, że są one bezpieczniejsze od leków podawanych ogólnie, mimo to nie zaleca się ich stosowania u kobiet w ciąży [5].

Retinoidy stosowane doustnie, po wchłonięciu do krążenia ogólnego, łączą się z białkami wiążącymi retinol (*retinol binding protein*, RBP) i białkiem transportowym – transtyretyną (TTR). Kompleks RBP-TTR transportuje cząsteczki leku do cytozolu, gdzie zostają związane przez białko cytozolowe (*cellular retinol binding protein*, CRBP lub *cytosolic retinoic acid binding protein*, CRABP). Połączenia retinoid-CRBP przechodzą do jądra komórkowego, gdzie cząsteczki retinoidu oddziałują z receptorami RAR i RXR. Wskutek tego dochodzi do zwiększenia syntezy białek w skórze oraz hamowania ich rozkładu. Dodatkowo ulega poprawie budowa i działanie podstawnej warstwy skóry, która łączy naskórek ze skórą właściwą [3–5]. Retinoidy podane ogólnie wykazują silniejsze działanie od tych stosowanych miejscowo, ponieważ działają na wszystkie, wyposażone w receptory RAR i RXR, komórki organizmu. Dodatkowo, związki

Tabela 4. Rodzaj i ryzyko działań teratogennych retinoidów [8]

Działanie teratogenne	Ryzyko w %
Wady rozwojowe płodu, najczęściej układu sercowo-naczyniowego, nerwowego oraz szkieletowego	19%
Przedwczesne porody, samoistne poronienia	3–20%
Opóźnienie rozwoju umysłowego	30%
Najczęstsze wady wrodzone	18–47%
– zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym:	
• wodogłowie	
• mikrocefalia	
• wady rozwojowe mózdzku	
– zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego:	
• tetralogia Fallota	
• defekty przegrodowe	
• niedorozwój łuku aorty	
– choroby układu kostnego	
– choroby grasicy i przytarczyc	
– malformacje twarzoczaszki:	
• nieprawidłowości w obrębie ucha zewnętrznego, brak małżowiny usznej, brak lub niedorozwój kanału słuchowego	
• defekty oczu (hiperteloryzm)	
• defekty podniebienia miękkiego	

te po ogólnoustrojowej aplikacji wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne [5].

Największym zagrożeniem związanym z leczeniem retinoidami jest teratogenność. Jej rodzaj oraz stopień ryzyka określono na podstawie danych pochodzących od pacjentek, które zaszły w ciążę podczas stosowania retinoidów (tabela 4) [7].

Ze względu na możliwość wystąpienia u płodu zaburzeń czynnościowych, opóźnienia rozwoju, a także zagrożenia przedwczesnym porodem, bezwzględnie przeciwwskazane jest zajście w ciążę w trakcie zażywania i od 2 do 24 miesięcy (w zależności od stosowanego preparatu) po zakończeniu terapii retinoidami [8, 9]. Dlatego też kobiety w wieku rozrodczym i aktywne seksualnie muszą stosować skuteczną antykoncepcję miesiąc przed rozpoczęciem terapii retinoidami, przez cały okres leczenia i odpowiednio długo po jego zakończeniu [7, 10]. Lekarze przed wdrożeniem retinoidów u kobiet w wieku rozrodczym zlecają wykonanie testów ciążowych oraz wymagają podpisania oświadczenia stwierdzającego, że pacjentka została poinformowana o działaniu teratogennym leku i zobowiązuje się stosować antykoncepcję [11].

Leki przeciwwirusowe stosowane w zakażeniach *Herpesviridae*

Wirusy z rodziny *Herpesviridae* (HSV, herpeswirusy) to powszechnie występujące patogeny człowieka. Ocenia się, że około 50–80% populacji jest nimi zarażone. Wirus przenosi się przez bezpośredni kontakt z zakażoną osobą lub drogą kropelkową.

Herpesviridae zbudowane są z czterech elementów: rdzenia, który zawiera genom składający się z dwuniciowego DNA, kapsydu chroniącego DNA, tegumentu otaczającego kapsyd oraz otoczki glikoproteinowej, której białka odpowiadają za przyłączanie się do receptorów komórek zaatakowanych

przez wirusa [12]. Po wnikięciu do organizmu wirus migruje do komórek nerwowych, gdzie pozostaje w stanie latencji, w trakcie której cały genom wirusa znajduje się w zakażonej komórce i nie ulega ekspresji. W tym stanie wirus jest niewidoczny dla układu odpornościowego. U osób z prawidłowo funkcjonującym systemem immunologicznym zakażenia przebiegają zazwyczaj bezobjawowo [13]. Problemem klinicznym są zakażenia u chorych z niedoborami odporności i narażonych na niektóre czynniki indukujące, takie jak stres, gorączka czy stosowana farmakoterapia. Dochodzi wówczas do reaktywacji patogenów, a więc ponownej replikacji wirusów i ich wędrówki wzdłuż aksonów [14, 15].

Herpeswirusy należą do trzech głównych podrodzin: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* oraz *Gammapherpesvirinae*. *Alphaherpesvirinae* odpowiadają za najczęstsze wirusowe choroby skóry. Głównymi patogenami z tej podrodziny są: *Simplicivirus: herpes simplex virus 1* (HSV-1) – wirus opryszczki pospolitej typu 1, *herpes simplex virus 2* (HSV-2) – wirus opryszczki pospolitej typu 2 (genitalnej) oraz *Varicellovirus: herpes simplex virus 3* (HSV-3), zwyczajowo nazywany *Varicella-zoster virus* (VZV) – wirus ospy wietrznej i półpaśca [12].

Zakażenie wirusami półpaśca lub ospy w ciąży niesie ze sobą ogromne ryzyko powikłań zdrowotnych u dziecka, takich jak: niedorozwój kończyn, wady układu moczowego oraz wady narządu wzroku. Wirusy HSV i VZV przenikają przez łożysko, co może doprowadzić do zakażenia płodu. Najbardziej niebezpieczne jest zakażenie w pierwszym trymestrze ciąży, natomiast w przypadku zakażenia okołoporodowego noworodek może urodzić się z ospą wietrzną lub półpaścem. U dzieci choroby te przyjmują najcięższą postać i mogą prowadzić do śmierci [16].

Wirusy z podrodziny *Alphaherpesvirinae* posiadają zdolność przetrwania w komórkach nabłonkowych i zwojach nerwów czuciowych. Z tego powodu w terapii zakażeń tymi wirusami stosowane są leki, które wprowadzają wirusa w stan latencji, zmniejszają nasilenie objawów i częstość nawrotów oraz zapobiegają wystąpieniu powikłań [12]. Leki z tej grupy terapeutycznej można stosować doustnie, dożylnie oraz miejscowo. Podanie ogólnoustrojowe przynosi lepsze rezultaty niż miejscowe. Ponadto leki te są skuteczniejsze w zakażeniach pierwotnych niż wtórnych [12].

Lekami przeciwwirusowym stosowanym w schorzeniach dermatologicznych jest acyklowir, syntetyczny analog deoksygwanozyny. Lek ten po dotarciu do zakażonej wirusem komórki zostaje przekształcony przez kinazę tymidynową wirusa do biologicznie czynnej pochodnej monofosforanowej, z której następnie, przy udziale kinazy gospodarza, powstaje aktywna postać trójfosforanu acyklowiru. Ta pochodna jest wbudowywana przez wirusową polimerazę do łańcucha DNA wirusa, co doprowadza do zahamowania replikacji jego materiału genetycznego. Acyklowir posiada bardzo wysokie powinowactwo do wirusowej kinazy tymidynowej, dlatego aktywuje się tylko w komórkach zakażonych wirusem. Acyklowir wykazuje znaczną aktywność w hamowaniu replikacji HSV-1, nieco niższą wobec HSV-2 oraz VZV. Dawkowanie leku jest ściśle związane z etiologią zakażenia. Lek jest dostępny w formie doustnej, dożylnej oraz w postaciach do stosowania miejscowego.

Acyklowir podany ogólnie dobrze penetruje do tkanek, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około połowę stężenia stwierdzonego w surowicy [12]. Lek bardzo dobrze przechodzi przez barierę łożyskową do płodu oraz do mleka matki. Natomiast po miejscowej aplikacji acyklowir słabo wchłania się do surowicy krwi [1, 12, 13]. Według klasyfikacji FDA acyklowir należy do kategorii B pod względem bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Obecnie nie ma danych literaturowych wskazujących na szkodliwe działanie acyklowiru na płód. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale zaobserwowano uszkodzenia chromosomów u dorosłych szczurów po stosowaniu tego leku [17].

Leki przeciwbakteryjne

Szacuje się, że antybiotyki stanowią aż 37% wszystkich leków stosowanych u kobiet w ciąży. Większość z nich charakteryzuje się wysokim ryzykiem teratogenności. Tylko niektóre są bezpieczne dla płodu [1].

Bakteryjne choroby skóry są najczęściej wywołane przez bakterie Gram-dodatnie, takie jak:

- promieniowce (*Propionibacterium acnes*) – odpowiedzialne za powstanie wszystkich odmian trądziku pospolitego;
- paciorkowce (*Streptococcus*) – wywołujące różę i *cellulitis* (bakteryjne zapalenie tkanki łącznej);
- gronkowce (*Staphylococcus*), w tym najczęściej izolowany gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) – odpowiedzialny za zapalenie mieszków włosowych, czyraki, ropnie, mnogie pach, zanokcicę;
- włoskowiec różycy (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) – powodujący różycę [1].

Poza zakażeniami pojedynczym patogenem często spotyka się zakażenia mieszane paciorkowcowo-gronkowcowe, do których należą m.in. liszajec zakaźny i niesztowica [1].

Choroby skóry mogą być także wywołane przez bakterie Gram-ujemne:

- *Chlamydia trachomatis* – powoduje wysypkę błony śluzowej w okolicach narządów płciowych;
- *Proteobacteria* – rodzaj *Klebsiella granulomatis* wywołuje ziarniniaka pachwinowego objawiającego się owrzodzeniem okolic intymnych;
- *Proteobacteria* – rodzaj *Rickettsia prowazekii* powoduje tyfus plamisty europejski, który jest przenoszony przez wszy i objawia się wysypką na całym ciele [1].

W leczeniu schorzeń dermatologicznych wywołanych wymienionymi patogenami najczęściej stosowane są następujące grupy antybiotyków: tetracykliny, β -laktamy, aminoglikozydy, makrolidy i linkozamidy.

Tetracykliny

Antybiotyki tetracyklinowe są wytwarzane przez szczepki *Streptomyces*. Mechanizm działania bakteriostatycznego tych leków polega na hamowaniu biosyntezy białek wskutek wiązania antybiotyku z bakteryjną rybosomalną podjednostką 30S białka S7 i blokowania przyłączania bakteryjnego aminoacetylo-tRNA do miejsc akceptorowych na mRNA, co uniemożliwia translację [18, 19]. Tetracykliny unieczynniają bakteryjne lipazy, prowadząc do zmniejszenia zawartości wolnych kwasów tłuszczowych w skórze. Dzięki takiemu działaniu ujścia mieszków włosowych wolniej się zatykają i rzadziej powstają zmiany trądzikowe. Tetracykliny wykazują także działanie przeciwzapalne, hamując aktywność wielojądrzastych granulocytów [19].

Tetracykliny wchłaniają się z przewodu pokarmowego w 70–80%. W krwiobiegu wiążą się w około 65% z białkami osocza, a maksymalne stężenie we krwi osiągają po 1–3 h. Antybiotyki z tej grupy tworzą nierozpuszczalne kompleksy z jonami wapnia, glinu i żelaza, w wyniku czego tracą swoją aktywność. Z tego powodu pacjenci w trakcie terapii tetracyklinami powinni unikać

produktów mlecznych. Antybiotyki tetracyklino-
we łatwo penetrują do płynów ustrojowych i tkank, m.in. do skóry i gruczołów łojowych. Ich spektrum przeciwbakteryjnego działania obejmuje m.in. bakterie *Propionibacterium acnes* odpowiedzialne za rozwój wszystkich odmian trądziku pospolitego [19, 20].

Według klasyfikacji FDA tetracykliny należą do kategorii D i w związku z tym nie powinny być stosowane przez cały okres ciąży. Ze względu na łatwą penetrację do tkanek, równie łatwo przechodzą przez łożysko do płodu. Tetracykliny, tworząc kompleksy z fosforanem wapnia, powodują przebarwienia i aplazję zawiązków zębowych. U dzieci urodzonych przez matki, które w pierwszym trymestrze ciąży zażywały antybiotyki tetracyklinowe przez trzy dni, obserwowano przebarwienia pierwszych zębów. Natomiast trwale przebarwienia występowały przy długotrwałym podaniu tej samej dawki w trzecim trymestrze ciąży. Dodatkowo u tych dzieci stwierdzono niedorozwój szkliwa [1]. Ponadto tetracykliny, stosowane przez kobiety w ciąży, odkładają się w kościach i hamują wzrost chrząstek płodu, działają hepatotoksycznie, neurotoksycznie, powodują rozwój zaćmy oraz niszczą saprofityczną florę jelit prowadząc do rozwoju grzybicy u noworodków. Antybiotyki tetracyklinowe są przeciwwskazane również u kobiet karmiących, ponieważ przenikają do mleka matki [1, 21].

Antybiotyki β-laktamowe

Antybiotyki β-laktamowe są najczęściej stosowane ze względu na szerokie spektrum działania oraz niską toksyczność. Eliminacja tych antybiotyków przez nerki zachodzi bardzo szybko, dlatego u kobiet w ciąży podaje się wyższe dawki.

Mechanizm działania antybiotyków β-laktamowych polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej bakterii, w wyniku czego dochodzi do jej uszkodzenia i zniszczenia komórki drobnoustroju. Wiele bakterii posiada zdolność wytwarzania β-laktamaz – enzymów, które hydrolizują wiązania β-laktamowe w cząsteczkach antybiotyków,

pozbawiając leki aktywności przeciwbakteryjnej. Z tego powodu antybiotyki z tej grupy często są stosowane łącznie z inhibitorami β-laktamaz, do których należą: kwas klawulanowy, sulbaktam i tazobaktam. Związki te zaliczane są do kategorii B według FDA. Badania przedkliniczne nie wykazały ich szkodliwego wpływu na płód. Wprawdzie wszystkie wydzielają się z mlekiem, ale mogą być ostrożnie stosowane w okresie laktacji [22–24].

Do antybiotyków β-laktamowych należą penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy i monobaktamy, z czego te ostatnie nie są stosowane w leczeniu schorzeń dermatologicznych [1, 19].

Penicyliny są wytwarzane przez pleśń *Penicillium notatum*. Wykazują działanie bakteriobójcze wobec paciorkowców i niektórych gronkowców. Stosowane są także w leczeniu łupieżu rumieniowego wywołanego przez maczugowce. Penicyliny należą do kategorii B według klasyfikacji FDA [1]. Penicyliny dzieli się na naturalne oraz półsyntetyczne. Do naturalnych zalicza się benzylopenicylinę oraz fenoksymetylopenicylinę. Natomiast do półsyntetycznych należą penicyliny izoksazolowe i aminopenicyliny. Antybiotyki te różnią się szybkością przenikania przez barierę łożyskową, siłą działania oraz możliwymi działaniami niepożądanymi na płód (tabela 5).

Penicyliny naturalne mogą długo utrzymywać się w wodach płodowych i krążeniu płodu ze względu na niski klirens nerkowy. Leki te wydzielają się wraz z mlekiem matki, ale nie wpływają szkodliwie na rozwój dziecka. Mogą jednak wywołać reakcje nadwrażliwości i drożdżycę przewodu pokarmowego u noworodka [19].

Penicyliny izoksazolowe nie są zalecane u ciężarnych z niewydolnością nerek ze względu na możliwość kumulacji i działań neurotoksycznych u płodu. Antybiotyki te słabo przechodzą do płynu owodniowego, mózgowo-rdzeniowego oraz krążenia płodu, w wyniku wysokiego powinowactwa (około 95%) do białek osocza. Penicyliny izoksazolowe są często stosowane u kobiet ciężarnych i karmiących z uwagi na brak doniesień o ich teratogenności [19].

Tabela 5. Podział oraz podstawowe parametry farmakokinetyczne penicylin [13]

Penicyliny	Wchłanianie do krążenia po podaniu doustnym	Przenikanie przez barierę łożyskową	Wydzielanie do mleka matki
Penicyliny naturalne			
Benzylopenicylina	20–33%	44%	<25%
Fenoksymetylopenicylina	45%	brak danych	<25%
Penicyliny izoksazolowe			
Dikloksacylina	55–85%	8%	<25%
Kloksacylina	43%	0–10%	>25%
Aminopenicyliny			
Amoksycyлина	85–95%	brak danych	0,5–0,9 µg/ml
Ampicylina	40–62%	szybko przenika do płynu owodniowego	0,1–0,2 µg/ml

Aminopenicyliny bardzo szybko przenikają przez barierę łożyskową do płynu owodniowego i krążenia płodu. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego tych antybiotyków. Leki przenikają do mleka matki, co może spowodować drożdżycę błony śluzowej jamy ustnej noworodka [1, 19].

Cefalosporyny to półsyntetyczna grupa antybiotyków β -laktamowych będących pochodnymi kwasu 7-aminocefalosporanowego. Cefalosporyny wykazują działanie przeciwbakteryjne głównie wobec ziarenkowców z rodzaju *Streptococcus* i *Staphylococcus*, są jednak nieaktywne wobec gronkowców opornych na metycylinę takich jak *Staphylococcus aureus*. Antybiotyki należące do tej grupy są bardzo często stosowane w terapii zakażeń zewnętrznych narządów płciowych, skóry oraz tkanek podskórnych (m.in. rózty) [3, 25]. Cefalosporyny dzieli się na cztery generacje, z czego tylko trzy stosowane są w schorzeniach dermatologicznych. Poszczególne generacje różnią się między sobą spektrum przeciwbakteryjnym, wrażliwością na działanie β -laktamaz, działaniami niepożądanymi oraz właściwościami farmakokinetycznymi (tabela 6) [1].

Cefalosporyny I generacji są przeciwwskazane u kobiet w ciąży z niewydolnością nerek i wątroby z powodu kumulacji leku. Brak jest badań klinicznych dotyczących wpływu tych antybiotyków na płód, ale ze względu na to, że cefadroksyl i cefradyna po podaniu doustnym osiągają wysokie stężenie we krwi i są przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży [1].

Również dla cefalosporyn II generacji nie ma badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Jednak ze względu na wiele działań niepożądanych, takich jak: rzekomoblioniaste zapalenie jelit, nadkażenia drożdżakami czy zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych, cefalosporyny II generacji powinny być stosowane u kobiet w ciąży w przypadku bezwzględnej konieczności, a podczas pierwszego trymestru są całkowicie

przeciwwskazane. Leki te w późnej ciąży i w okresie porodu z łatwością przenikają przez barierę łożyskową, osiągając w płynie owodniowym oraz osoczu płodu stężenia terapeutyczne utrzymujące się nawet do 6 h po urodzeniu. Do mleka matki antybiotyki przenikają w ilości poniżej 25% [3, 25].

Podobnie jak cefalosporyny II generacji, antybiotyki należące do III generacji są zlecane ciężarnym tylko w sytuacji bezwzględnej konieczności, a całkowicie przeciwwskazane w pierwszym trymestrze ciąży [1, 26]. W badaniach na zwierzętach cefalosporyny III generacji nie wykazały działania embrio- i fetotoksycznego oraz teratogennego [1]. Po podaniu dożylnym leki te osiągają we krwi kobiet w ciąży niższe stężenia niż we krwi kobiet nieciążarnych. Wysoki stopień wiązania z białkami osocza (ok. 95%) oraz kwaśny odczyn ograniczają przechodzenie tych antybiotyków do mleka matki. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Pediatrycznego cefalosporyny III generacji można stosować w okresie karmienia piersią [1, 25].

Karbapenemy posiadają bardzo szerokie spektrum działania oraz są niewrażliwe na działanie β -laktamaz. Stosowane są jedynie w ciężkich i opornych na inne antybiotyki zakażeniach. Karbapenemy wykazują efekt poantybiotykowy, polegający na supresji wzrostu bakterii pomimo spadku stężenia antybiotyku poniżej wartości MIC (minimalne stężenie hamujące, ang. *Minimal Inhibitory Concentration*) lub przy całkowitym jego braku. Według klasyfikacji FDA antybiotyki z tej grupy należą do kategorii B. Podobnie jak dla cefalosporyn, nie ma danych literaturowych na temat teratogenności karbapenemów i dlatego nie powinny być stosowane w czasie ciąży [1, 19].

Antybiotyki aminoglikozydowe

Aminoglikozydy stanowią liczną grupę bakterio-bójczych antybiotyków stosowanych w zwalczaniu zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne. Ich mechanizm działania polega na nieodwracalnym

Tabela 6. Podział oraz podstawowe parametry farmakokinetyczne cefalosporyn [1, 26]

Cefalosporyny	Wchłanianie do krążenia po podaniu doustnym	Przenikanie przez barierę łożyskową	Wydzielanie do mleka matki (mg/ml)
I generacja			
Cefadroksyl	90–100%	1,2–1,6 $\mu\text{g/ml}$	<25
Cefradyna	90%	szybko	<25
II generacja			
Cefaklor	90–95%	10–40%	<25
Cefoksytyna	0%	11–90%	<25
Cefuroksym	0%	łatwo	<25
III generacja			
Cefiksimum	50%	łatwo	<25
Cefotaksym	0%	łatwo	<25

wiązaniu z podjednostką 30S rybosomu bakteryjnego, co prowadzi do zaburzenia odczytu informacji genetycznej i zahamowania syntezy białek [27]. Brak zdolności produkcji białek uniemożliwia bakteriom dalszy rozwój i upośledza funkcje błony komórkowej, która staje się bardziej przepuszczalna. Aminoglikozydy podane samodzielnie nie działają na paciorkowce, ale w połączeniu z β -laktamami wzmacniają ich działanie i w takim skojarzeniu są stosowane w ciężkich zakażeniach paciorkowcowych [28].

Wyróżnia się aminoglikozydy pochodzenia naturalnego oraz półsyntetyczne. Do naturalnych zalicza się streptomycynę, neomycynę, gentamycynę oraz tobramycynę. Antybiotyki te są stosowane w leczeniu zakażeń skóry i błon śluzowych wywołanych przez bakterie ziarniniaka pachwinowego. Aminoglikozydy naturalne należą do kategorii D wg klasyfikacji FDA i są bezwzględnie przeciwwskazane w okresie ciąży i laktacji, ponieważ bardzo dobrze penetrują przez łożysko i z łatwością przenikają do mleka matki. Antybiotyki te mogą wykazywać działanie ototoksyczne – u noworodków, których matki w czasie ciąży przyjmowały streptomycynę, stwierdzono głuchotę [29].

U kobiet ciężarnych, po domięśniowym podaniu gentamycyny w dawce 40–80mg, maksymalne stężenie leku w surowicy pępowinowej obserwowano 1–2 godz. od podania. W wodach płodowych, szczególnie w późnym okresie ciąży, stężenie gentamycyny może być większe niż we krwi matki (nerki płodu mają zdolność zagęszczania tego leku) [1, 29]. Natomiast tobramycyna o silnym działaniu przeciwoznaczonym, w III trymestrze ciąży osiąga najwyższe stężenie w nerkach i moczu płodu [1, 29].

Do aminoglikozydów półsyntetycznych zalicza się amikacynę oraz netylmycynę. Nie ma danych na temat ototoksycznego działania tej podgrupy antybiotyków, jednak ich stosowanie w ciąży powinno być ograniczone tylko do wyjątkowych przypadków. Aminoglikozydy półsyntetyczne nie powinny być zażywane również przez kobiety karmiące, ponieważ mogą one zmieniać florę bakteryjną jelit i wywoływać biegunki u niemowląt [1]. Aminoglikozydy półsyntetyczne zaliczane są do kategorii C wg klasyfikacji FDA. U noworodków, których matki były leczone przed porodem amikacyną stwierdzono zaburzenia nerwowo-mięśniowe. Takie działanie może doprowadzić do zatrzymania oddechu, szczególnie przy równoczesnym podaniu w okresie okołoporodowym amikacyny i siarczaniu magnezu kobietom z naciśnięciem tętniczym lub gestozą EPH (zespół objawów chorobowych wyrażający się obrzękami (*edema*, E), białkoczem (*proteinuria*, P) i podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi (*hypertension*, H) rozwijającym się po 20-tym tygodniu ciąży. Ponadto w materiale pochodzącym

z zabiegów przerwania ciąży w I i II trymestrze wykazano, że amikacyna przenika do wszystkich tkanek płodu z wyjątkiem mózgu i płynu mózgowo-rdzeniowego [1].

Antybiotyki makrolidowe

Makrolidy działają poprzez odwracalne wiązanie z podjednostką 50S rybosomu bakterii, co doprowadza do unieczynnienia tRNA i zahamowania elongacji łańcucha polipeptydowego. Antybiotyki te wykazują działanie bakteriostatyczne wobec bakterii Gram-dodatnich, niektórych Gram-ujemnych, beztlenowców, tlenowców oraz bakterii atypowych. Stosowane są również przy nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe [29].

Chociaż makrolidy należą do leków względnie bezpiecznych, mogą wywoływać działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Często wchodzi też w interakcje z innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P-450, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków i działania toksycznego. Wszystkie makrolidy są przeciwwskazane u matek karmiących piersią, ponieważ kumulują się, osiągając duże stężenia w mleku i powodują u noworodka zaburzenia flory saprofitycznej jelit [1, 30].

W leczeniu dermatologicznym najczęściej wykorzystywane są: erytromycyna (makrolid naturalny), azytromycyna i klarytromycyna.

Erytromycyna należy do kategorii B według FDA. Nie odnotowano wad wrodzonych po stosowaniu tego antybiotyku u kobiet ciężarnych, ale wzmacniał on u tych pacjentek nudności i wymioty. Po podaniu kobietom w ciąży półsyntetycznej pochodnej erytromycyny, estolanu erytromycyny (laurylosiarczanu propionianu erytromycyny), u noworodków obserwowano żółtaczkę cholestatyczną. Z tego powodu estolan erytromycyny jest przeciwwskazany w ciąży [1, 30].

Azytromycynę zaklasyfikowano do kategorii B pod względem bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie wykazano jej embriotoksycznego ani teratogennego działania [1]. Lek zalecany jest kobietom w ciąży, które nie tolerują erytromycyny. Azytromycyna może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub zwiększać aktywność enzymów wątrobowych i wywoływać żółtaczkę zastoinową u noworodka [30].

Klarytromycyna stosowana jest często w terapii bakteryjnych zakażeń skóry wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie, a szczególnie przez paciorkowce i gronkowce [29, 30]. Klarytromycyna należy do kategorii C i jest przeciwwskazana u ciężarnych z niewydolnością nerek i wątroby oraz bezwzględnie przeciwwskazana w pierwszym trymestrze ciąży. W badaniach na zwierzętach antybiotyk ten wykazał działanie teratogenne. U małp, którym

podczas ciąży podawano klarytromycynę, odnotowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, u potomstwa szczurów – nieprawidłowości sercowo-naczyniowe, a u potomstwa myszy – rozszczep podniebienia [1, 30].

Antybiotyki linkozamidowe

Mechanizm działania linkozamidów polega na wiązaniu z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego, zablokowaniu białka L16 oraz miejsca akceptorowego na rybosomie, co uniemożliwia przyłączenie kolejnych aminokwasów do powstającego łańcucha peptydowego. Zahamowanie syntezy białek bakteryjnych prowadzi do śmierci komórki [29]. Antybiotyki linkozamidowe stosowane są w terapii zakażeń skóry wywołanych przez paciorkowce lub gronkowca złocistego, a także miejscowo – w terapii trądziku wywołanego przez bakterie *Propionibacterium acnes* [31]. Do antybiotyków linkozamidowych należą: linkomycyna, która jest antybiotykiem pochodzenia naturalnego oraz półsyntetyczna klindamycyna [29].

Linkomycyna bardzo dobrze przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Według klasyfikacji FDA lek należy do kategorii C. Badania na zwierzętach w odniesieniu do wpływu leku na ciężę, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy nie są wystarczające i z tego względu linkomycyny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne [32]. Ponadto, przyjmowanie leku łączy się z ryzykiem wystąpienia rzekomoblioniastego zapalenia jelit u matki, objawiającego się ostrą biegunką, gorączką i skurczami jelit, co może stanowić zagrożenie dla rozwijającego się płodu [29].

Klindamycyna została zaklasyfikowana do kategorii B według FDA. Lek przenika przez łożysko, osiągając w krążeniu płodowym ok. 50% stężenia stwierdzanego w surowicy kobiety ciężarnej, ponadto stężenie klindamycyny w tkankach płodu wzrasta po wielokrotnym podaniu leku. Dotychczas nie wykazano wad wrodzonych po stosowaniu klindamycyny podczas ciąży. Lek może wywołać reakcje uczuleniowe i biegunkę u noworodka, którego matka zażywała klindamycynę. Istnieje również ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, dlatego karmienie piersią jest zalecane dopiero 24 godz. po odstawieniu leku [29].

Leki przeciwgrzybicze

Zakażenia grzybicze mogą w znaczący sposób wpływać na zdrowie kobiet ciężarnych oraz stanowić zagrożenie dla płodu. Z drugiej strony, wiele leków przeciwgrzybiczych wpływa negatywnie na rozwijający się płód [33].

Do grzybów chorobotwórczych wywołujących zakażenia skóry i jej przydatków należą:

- dermatofity (m.in. *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*), które powodują zakażenia skóry i paznokci;
 - drożdżaki (m.in. *Candida albicans*, *Candida glabrata*), wywołujące zakażenia błon śluzowych, fałdów skórnych i sromu, a także odpowiadające za powstanie łupieżu pstrego;
 - grzyby pleśniowe (m.in. *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium notatum*, *Scopulariopsis brevicaulis*), powodujące grzybice przestrzeni międzypalcowych i paznokci [34].
- Poniżej omówiono grupy leków przeciwgrzybiczych najczęściej stosowanych w zakażeniach dermatologicznych.

Gryzeofulwina

Gryzeofulwina jest antybiotykiem fungistatycznym. Jej mechanizm działania polega na wiązaniu się z białkami mikrotubularnymi (znajdującymi się w cytozolu, jądrach i mitochondriach), hamowaniu podziałów mitotycznych komórek grzyba oraz upośledzeniu syntezy chityny, co prowadzi do śmierci grzyba. Gryzeofulwina wiąże się również z keratyną skóry człowieka zmniejszając tym samym jej rozkład przez enzymy tych drobnoustrojów [35]. Według FDA lek należy do kategorii C. U szczurów wykazano działanie embriotoksyczne i teratogenne leku po podaniu dożołądkowym. Zaobserwowano również rozszczep podniebienia u nowonarodzonych szczeniaków, których matki były leczone gryzeofulwiną w czasie ciąży.

Gryzeofulwiny nie należy stosować u kobiet w ciąży, jak i planujących zajść w ciążę. Podczas terapii tym lekiem oraz miesiąc po zakończeniu leczenia należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży lub powstrzymać się od współżycia. Należy przy tym pamiętać, że gryzeofulwina osłabia skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Nie wiadomo czy lek przenika do mleka matki, dlatego nie powinien być stosowany u kobiet karmiących piersią. Ze względu na szereg działań niepożądanych oraz wysokie ryzyko teratogenności gryzeofulwina w wielu krajach została wycofana z lecznictwa [19, 35].

Antybiotyki polienowe

Leki te wiążą się ze steroidami błon komórkowych grzybów, prowadząc do zwiększenia ich przepuszczalności dla jonów potasu oraz aminokwasów. Efektem tego działania są zaburzenia procesów metabolicznych komórki grzyba i jej śmierć. W zakażeniach grzybiczych skóry stosuje się dwa leki z grupy antybiotyków polienowych: nystatynę oraz natamycynę [29, 36].

Nystatyna jest antybiotykiem stosowanym miejscowo w leczeniu infekcji drożdżakowych skóry i błon śluzowych. Jest ona zaklasyfikowana do

kategorii B według FDA, ze względu na słabe wchłanianie i brak danych o jej teratogenności u ludzi i zwierząt. Antybiotyk prawdopodobnie jest nieszkodliwy w okresie ciąży i karmienia piersią [29].

Natamycyna jest stosowana miejscowo w leczeniu infekcji drożdżakowych, ale także w zakażeniach grzybami pleśniowymi (głównie *Scopulariopsis brevicaulis*) i dermatofitami (choć wykazuje nieco słabsze działanie). Lek ten należy do kategorii B według FDA i często jest przepisywany kobietom ciężarnym, a nawet noworodkom [36].

Leki azolowe

Azole to leki o szerokim spektrum działania, dlatego są skuteczne w leczeniu wielu rodzajów grzybic. Wykazują działanie grzybobójcze, mogą być stosowane zewnętrznie i ogólnie. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu 14 α -demetylasy lanosterolu (enzym cytochromu P-450) uczestniczącej w syntezie ergosterolu, który jest niezbędnym składnikiem błony komórkowej grzyba. Dodatkowo leki azolowe powodują zaburzenia syntezy triglicerydów i fosfolipidów w komórce oraz zmniejszają aktywność oksydaz i dehydrogenaz prowadząc do zniszczenia organelli wewnątrzkomórkowych grzybów [29]. Wśród tych leków wyróżnia się pochodne imidazolowe oraz pochodne triazolowe.

Związki imidazolowe cechują się szerokim spektrum przeciwgrzybiczym; jedynie dermatofity z rodzaju *Microsporum* wykazują mniejszą wrażliwość na ich działanie. Pochodne imidazolowe stosowane są wyłącznie miejscowo [29]. Do tej grupy zalicza się m.in.: mikonazol, ketokonazol, klotrimazol, bifonazol oraz flutrimazol. Według FDA klotrimazol, bifonazol oraz flutrimazol należą do kategorii B. Nie ma danych dotyczących teratogenności i przenikania do mleka matki tych konkretnych leków. Zalecana jest szczególna ostrożność w pierwszym trymestrze ciąży, kiedy płód jest najbardziej narażony na uszkodzenia [1, 14, 17, 29, 37].

Mikonazol został zaklasyfikowany do kategorii C według FDA. Choć nie wykazano związku między stosowaniem mikonazolu w ciąży a wystąpieniem wad wrodzonych, podanie leku dopochwowo lub doodbytniczo w I trymestrze ciąży wiąże się z ryzykiem spontanicznych poronień, ponieważ lek bardzo dobrze przechodzi przez barierę łożyskową. W I trymestrze ciąży mikonazol może być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie ma dostatecznych badań na temat wydzielania leku do mleka matki, dlatego kobiety w okresie laktacji powinny sięgać po mikonazol tylko w uzasadnionych przypadkach [1, 17, 29].

Ketokonazol podawany doustnie wykazał, w badaniach na zwierzętach, działanie embriotoksyczne oraz teratogenne. Podany ciężarnym samicom szczura wywołał u ich potomstwa syndaktylię

(zrośnięcie palców) oraz oligodaktylię (zmniejszona liczba palców). Lek wydziela się z mlekiem matki i może wywołać u niemowląt żółtaczkę jąder podkorowych mózgu. Przyczyną takiego działania jest hamowanie przez ketokonazol izoenzymów wątrobowych UDP-glukuronylotransferazy (UGT) odpowiedzialnych za sprzężanie bilirubiny z kwasem glukuronowym, co prowadzi do zablokowania wydzielania prawidłowo sprzęgniętej bilirubiny z komórek wątroby do żółci. Bilirubina odkłada się w jądrach mózgu i rdzeniu kręgowym, co może skutkować niedorozwojem umysłowym, porażeniem mózgowym lub niedosłuchem. U kobiet niebędących w ciąży, po miejscowej aplikacji kremu, stężenie ketokonazolu w osoczu jest niewykrywalne. Jednak stosowanie miejscowe ketokonazolu w ciąży i okresie laktacji jest zalecane tylko w razie zdecydowanej konieczności [38, 39].

Pierścień triazolowy jest odpowiedzialny za zwiększoną aktywność leków tej grupy oraz szersze spektrum przeciwgrzybiczego działania w stosunku do pochodnych imidazolowych. Triazole wykazują taki sam mechanizm działania jak imidazole, jednak mają niższe powinowactwo do ludzkich izoenzymów cytochromu P-450, dlatego nie wywierają znacznego wpływu na funkcje metaboliczne wątroby. Obecnie zastosowanie kliniczne znalazły dwa leki triazolowe: itraconazol i flukonazol [29, 36].

Itraconazol jest lipofilnym i keratofilnym triazolem o szerokim spektrum przeciwgrzybiczym obejmującym dermatofity, drożdżaki oraz grzyby pleśniowe. Zaliczany jest do kategorii C według klasyfikacji FDA i jest przeciwwskazany w okresie ciąży i laktacji, ponieważ przenika przez łożysko i do pokarmu kobiecego. Przyjmowanie itraconazolu wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które mogą być niebezpieczne dla kobiety ciężarnej, takich jak wymioty, biegunka, gorączka, bóle głowy, brak łaknienia czy podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Stosowanie itraconazolu może być również przyczyną zastoinowej niewydolności serca. Istnieją doniesienia o zaburzeniach czynności komorowej serca u dzieci, których matki były leczone itraconazolem. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym w trakcie kuracji itraconazolem powinny stosować środki antykoncepcyjne do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu leczenia [29, 36].

Flukonazol posiada w swojej budowie podwójną grupę triazolową (bis-triazol), co skutkuje zwiększoną aktywnością przeciwgrzybiczą, szczególnie silnie działa na dermatofity i drożdżaki. Lek ten należy do kategorii D według klasyfikacji FDA i jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią. Flukonazol bardzo dobrze przenika przez łożysko. W badaniach przedklinicznych z zastosowaniem wysokich dawek flukonazolu zaobserwowano

zwiększenie śmiertelności zarodków szczyrczych oraz powstanie wad płodu, takich jak: falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki [1].

Alliloaminy

Alliloaminy działają grzybobójczo na drożdżaki i grzyby pleśniowe oraz grzybobójczo na dermatofity. Leki z tej grupy hamują biosyntezę ergosterolu przez blokowanie epoksydazy skwalenowej przekształcającej skwalen w lanosterol. Takie działanie prowadzi do nagromadzenia skwalenu oraz niedoboru ergosterolu. Skwalen gromadzi się w wakuolach cytoplazmy, działając toksycznie na komórkę grzyba [29, 36]. Obecnie w leczeniu wykorzystuje się podawaną miejscowo i ogólnie terbinafinę oraz stosowaną wyłącznie miejscowo naftifinę.

Terbinafina jest najskuteczniejszym lekiem stosowanym w leczeniu zakażeń dermatofitami. Posiada właściwości grzybobójcze i niszczy zarodniki grzybów, uniemożliwiając ich kiełkowanie i penetrację w głąb keratyny. Lek ten jest przeciwwskazany w okresie laktacji, ponieważ przenika do mleka matki. Terbinafina należy do kategorii B według klasyfikacji FDA. Nie ma danych na temat teratogenności tego leku u ludzi lub zwierząt, jednak ze względu na szereg działań niepożądanych, takich jak niewydolność wątroby, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hipoglikemia i neutropenia, nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet ciężarnych [29, 36].

Naftifina jest stosowana wyłącznie zewnętrznie, w postaci kremu, w infekcjach wywołanych przez dermatofity, pleśnie i drożdżaki. Lek należy do kategorii B według FDA. Nie ma doniesień na temat teratogenności leku czy przenikania do mleka matki [17].

Morfoliny

Mechanizm działania leków z grupy morfolin polega na hamowaniu kilku etapów syntezy ergosterolu przez unieczynnianie $\Delta 14$ -reduktazy i $\Delta 7$ -izomerazy. Następstwem tego jest niedobór ergosterolu i zaburzenie czynności błony komórkowej grzyba, co prowadzi do śmierci komórki. Morfoliny wpływają także na syntezę chityny, powodując jej nieprawidłowe odkładanie w błonach komórkowych [29]. Obecnie w terapii stosuje się amorolfinę.

Amorolfina posiada działanie fungistatyczne i grzybobójcze w stosunku do dermatofitów i drożdżaków. Stosowana jest wyłącznie miejscowo. Lek należy do kategorii C według FDA. Chociaż ogólnoustrojowa ekspozycja na amorolfinę jest nieznaczna, zalecenia producentów dotyczące stosowania tego leku u kobiet w ciąży i w okresie laktacji różnią się. Niektórzy producenci nie zalecają stosowania amorolfiny z powodu braku odpowiednich

badani, inni nie przewidują szkodliwego wpływu na płód i zezwalają na stosowanie jej u kobiet ciężarnych i w okresie karmienia piersią [40].

Cyklopiroksolamina

Cyklopiroksolamina (cyklopiroks) charakteryzuje się szerokim spektrum działania wobec dermatofitów i grzybów drożdżopodobnych. Lek ten zaburza proces przyswajania i magazynowania substancji niezbędnych do syntezy błony komórkowej, w wyższych stężeniach może hamować transport aminokwasów, fosforanów i jonów potasu przez błony komórkowe. Lek wykazuje również właściwości przeciwzapalne, hamując syntezę prostaglandyn oraz leukotrienów. Stosowany jest w leczeniu zakażeń grzybiczych skóry i paznokci w postaci 1% kremu lub 8% lakieru [29]. Cyklopiroks należy do kategorii B według FDA. Nie ma danych na temat teratogenności tego leku. Prawdopodobnie nie przenika on do pokarmu kobiecego [41].

Glikokortykosteroidy (GKS)

GKS są to hormony steroidowe produkowane i wydzielane przez korę nadnerczy. W leczeniu wykorzystuje się związki syntetyczne o podobnej do naturalnych budowie chemicznej, ale odmiennych właściwościach farmakodynamicznych. W dermatologii GKS stosowane są miejscowo oraz ogólnie (drogą dojelitową lub pozajelitową) [42].

GKS podawane miejscowo (mGKS)


mGKS są najczęściej stosowanymi lekami w terapii dermatoz zapalnych, takich jak: atopowe zapalenie skóry (AZS), łuszczyca, kontaktowe zapalenie skóry, złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łysienie plackowate, rumień wielopostaciowy (zespół Stevensa-Johnsona), ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca.

Punktem uchwytu leków są receptory cytoplazmatyczne, a siła i swoistość wiązania z receptorem determinuje efekt terapeutyczny mGKS. Aktywna cząsteczka leku po związaniu z receptorem przenika do jądra komórkowego i oddziałuje na materiał genetyczny komórek uczestniczących w procesach zapalnych, takich jak limfocyty T i B, mastocyty, makrofagi, eozynofile czy komórki dendrytyczne wywołując efekt immunosupresyjny, przeciwzapalny i antyproliferacyjny [29].

Dostępne preparaty mGKS klasyfikuje się ze względu na siłę działania, która zależy m.in. od substancji czynnej oraz zastosowanego podłoża. Według klasyfikacji amerykańskiej preparaty mGKS zostały podzielone na siedem grup (tabela 7) [29].

Większa siła działania leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich, jak: zakażenia bakteryjne, wirusowe,

Tabela 7. Amerykańska klasyfikacja mGKS uwzględniająca siłę działania preparatów [30]

	Grupa	Nazwa międzynarodowa	Nazwa handlowa
<p>Najsilniejsze</p>  <p>Najsłabsze</p>	I	propionian klobetazolu dipropionian betametazonu	Dermovate – maść, krem 0,05% Diprolene – maść, krem 0,05%
	II	dipropionian betametazonu pirośluzan mometazonu	Diprosone – maść 0,05% Elocom – maść 0,1%
	III	propionian flutykazonu dipropionian betametazonu	Cutivate – maść 0,005% Kuterid – maść 0,05%
	IV	pirośluzan mometazonu acetonid fluocynolonu	Elocom – krem 0,1% Flucinar – krem 0,025%
	V	propionian flutykazonu acetonid fluocynolonu	Cutivate – krem 0,05% Flucinar – krem 0,025%
	VI	acetonid triamcynolonu piwalan flumetazonu	Polcortolon – krem 0,1% Lorinden – krem 0,02%
	VII	hydrokortyzon prednizolon	Hydrokortyzon – krem 1% Mecortolon – krem 0,5%

grzybicze oraz pasożytnicze skóry, zanik tkanki podskórnej, a w przypadku stosowania mGKS w okolicach oczu może rozwinąć się jaskra lub zaćma. Ponadto silniejsze mGKS głębiej penetrują przez skórę i ulegają wchłonięciu do krążenia ogólnego, co wiąże się z ryzykiem wywołania systemowych działań niepożądanych, w tym teratogenności [29].

mGKS należą do kategorii C według FDA. W literaturze opisano jeden przypadek opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego płodu po stosowaniu przez ciężarną z AZS triamcynolonu w kremie w dawce 40 mg/dobę od 12 do 29 tygodnia ciąży [3]. Mimo że mGKS zaklasyfikowano do kategorii C, preparaty o słabym działaniu, stosowane krótko na małe powierzchnie ciała uważane są za bezpieczne. Badania wykazały, że jedynie 3% aplikowanej dawki mGKS ulega wchłonięciu w ciągu 8 godzin od zastosowania [3, 43, 44].

GKS stosowane ogólnie

Mechanizm działania GKS podawanych ogólnie jest bardzo zbliżony do mGKS. Związki te działają przez wiązanie się z receptorem cytoplazmatycznym, następnie takie połączenie wnika do jądra komórkowego i dochodzi do modyfikacji ekspresji genów wrażliwych na kortykosteroidy. Powoduje to zmianę ilości i rodzaju syntetyzowanych białek. GKS stosowane ogólnie podnoszą stężenie glukozy we krwi, przyspieszają katabolizm białek, a w większych dawkach wpływają także na gospodarkę wodno-elektrolitową prowadząc do zatrzymania w organizmie sodu i wody oraz zwiększenia wydalania potasu i wapnia, co może powodować odwodnienie kości [42]. W terapii chorób dermatologicznych najczęściej stosowane są: prednizolon, prednizon oraz deksametazon. Dwa pierwsze w niewielkim stopniu (10%), natomiast deksametazon niemalże w całości, przechodzą przez łożysko [42, 45, 46]. Z tego powodu prednizolon

stosowany jest w leczeniu ciężarnych, a deksametazon wtedy, gdy konieczne jest działanie na organizm płodu.

Według FDA GKS należą do kategorii C. Z obserwacji wynika, że doustne przyjmowanie GKS zwiększa ryzyko opóźnionego wzrostu wewnątrzmacicznego płodu oraz rozszczepu warg lub podniebienia. Przyjmowanie GKS przez kobiety w ciąży wiąże się także z ryzykiem wystąpienia niskiej masy urodzeniowej noworodka, a u matki – nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy. Dzieci matek stosujących GKS podczas ciąży powinny być monitorowane ze względu na ryzyko rozwoju niewydolności nadnerczy [46]. Kobiety w okresie laktacji także nie powinny zażywać GKS, jednak, w razie wystąpienia bezwzględnych wskazań, można je podawać, najlepiej przez krótki okres ze względu na możliwość spowolnienia rozwoju kości u dzieci [3].

Podsumowanie

Stosowanie leków podczas ciąży i w okresie karmienia piersią budzi wiele emocji i kontrowersji. Lekarze przepisujący dany preparat muszą wykazać się dużą wiedzą i rozwagą. Z uwagi na to, że coraz więcej preparatów dostępnych jest bez recepty, odpowiedzialność za prawidłowy ich dobór spada również na farmaceutów. Zalecając preparat leczniczy kobiecie w ciąży, należy wziąć pod uwagę m.in. drogę podania leku. Miejscowa aplikacja substancji leczniczych jest bezpieczniejsza od ogólnej, ponieważ pozwala na znaczne ograniczenie ilości substancji aktywnej wchłanianej do krążenia ogólnego. Tym samym, niższa dawka leku penetruje przez łożysko do organizmu płodu, co również może wiązać się ze słabszym efektem terapeutycznym. Kobiety w czasie ciąży narażone są na kontakt z potencjalnie groźnymi drobnoustrojami i grzybami występującymi w środowisku, które mogą być szczególnie niebezpieczne dla płodu. Ze względu na zdrowie

i bezpieczeństwo kobiety oraz dziecka korzystne staje się wtedy zastosowanie skutecznego leczenia, pomimo związanego z nim zagrożenia.

Ze względów prawnych, a przede wszystkim etycznych, rzadko wykonuje się badania kliniczne z udziałem kobiet ciężarnych. Większość danych na temat teratogenności leków pochodzi z badań na zwierzętach, badań obserwacyjnych czy też przypadkowego lub podyktowanego niewiedzą zażycia leku przez ciężarną. Wyniki pozyskane z badań na zwierzętach niejednokrotnie w znaczący sposób odbiegają od rzeczywistego wpływu leków na organizm kobiety ciężarnej i płodu. Może to być związane z różnicami w budowie łożyska, w liczbie płodów oraz ich dojrzałości w chwili narodzin [47]. Istotny wpływ na działanie teratogenne leków ma również ogólny stan zdrowia kobiety ciężarnej, jej masa ciała i waga płodu, przebyte schorzenia oraz zaawansowanie ciąży.

Równie ważnym zagadnieniem pozostaje przenikanie substancji do mleka matki. Kobiety karmiące piersią powinny zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leków w tym okresie ze względu na zwiększoną przepuszczalność przestrzeni między komórkami pęcherzykowymi gruczołu mlekowego [3].

Powyższe informacje wskazują, że kobiety ciężarne i matki karmiące powinny zwracać szczególną uwagę na swój stan zdrowia i prowadzenie higienicznego trybu życia, co przyczynia się do wzmocnienia mechanizmów odpornościowych organizmu. Istotne znaczenie ma także zaufanie i współpraca pacjentki z lekarzem oraz farmaceutą, którzy mogą pomóc w zapobieganiu i rozwojowi przynajmniej niektórych chorób dermatologicznych.

Otrzymano: 2018.05.14 · Zaakceptowano: 2018.06.29

Piśmiennictwo

- Domagała S.W., Gumulka W., Kmiecik-Kołada K., Kołada I., Kwaśniewska - Rokicińska C., Místerek K., Poręba R., Stachura Z., Świerzy H., Tomala J., Widy-Tyszkiewicz E., Witek A., Zielińska T. ZM. Farmakoterapia w okresie ciąży. Wydanie I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998: 15-75.
- Tomaszewski M., Tomaszewska M. OG. Teratologia jako dziedzictwo nauki XXI wieku. *Człowiek i Zdrowie*. 2011, 1(5): 66-70.
- Kulczycka L., Woźniacka A.: Leczenie dermatologiczne w okresie ciąży i laktacji. 2010, (503): 67-77.
- Stachurska E, Ratajska A.: Retinoidy - ich metabolity, działanie i rola w rozwoju serca. 2011, 57(4): 381-391.
- Anna Bronikowska D.W.: Zastosowanie retinoidów w dermatologii. *Nowa Med* [Internet]. 2003 [cited 2018 Mar 25];1. Available from: <http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/publikacje/retinoidy.htm>
- Wawrzycyka-Kaflik A., Pelka M. B-DG. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej i ich tkankowe inhibitory - charakterystyka biochemiczna i znaczenie kliniczne. *Dermatol Estet*. 2007, 9(4): 209-217.
- Sladden M.J., Harman K.E.: What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch Dermatol*. 2007, 143(9): 1187-1188.
- Charakterystyka produktu leczniczego Zorac [Internet]. [cited 2018 Apr 20]. Available from: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/zorac500_spc.pdf.

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason [Internet]. [cited 2018 Apr 20]. Available from: http://leki.urpl.gov.pl/files/Neotigason_10_25.pdf.
- Bérard A., Azoulay L., Koren G., Blais L., Perreault S., Oraichi D.: Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2007, 63(2): 196-205.
- Kaszuba A. PM. Acyretretyna, systemowy retinoid stosowany w leczeniu łuszczycy - aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol XXVIII*. 2011, 4: 293-301.
- Gornowicz J., Jakubowicz O., Kowalczyk M., Osmoła-Mańkowska A., Szramka-Pawlak B., Walkowiak H. ŻR. Opryszcza, półpasiec, ospa wietrzna. Wydanie I. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne. 2011: 6-165.
- Figlerowicz M.: Acyklowir w terapii przeciwwirusowej. *Przew Lek GP* [Internet]. 2003, 6(6): 110-114. Available from: <https://www.termedia.pl/Acyklowir-w-terapii-przeciwwirusowej,8,607,1,1.html>.
- Jurkowska U., Majewska A., Dmoch-Gajzlerska E., Młynarczyk G.: Zakażenie alfa herpes wirusami u kobiet w ciąży i ryzyko okołoporodowego zakażenia płodu i noworodka. *Nowa Pediatr* [Internet]. 2011 [cited 2018 Mar 25];3. Available from: http://www.nowapediatria.pl/wp-content/uploads/2014/10/np_2011_066-071.pdf.
- Wiater E., Jędrzejczak W.W.: Nowe leki przeciwwirusowe. *Współczesny Onkol*. 2004, 8: 65-69.
- Arvin A.M., Gershon A.A.: Varicella-zoster virus: virology and clinical management. Cambridge University Press. 2000.
- Paczkowska I., Wójtowicz A., Malm A.: Wybrane aspekty farmakoterapii kandydoz. *Ter Lek*. 2010, 66: 539-543.
- D. D.: Antybiotyki w praktyce ambulatoryjnej. Wydanie V. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press. 2004: 10-302.
- Szałek E., Tomczak H., Grzeskowiak E.: Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków β-laktamowych w ciąży. *Farm Pol*. 2009, 65(3): 209-213.
- Guz K., Bugla-Płoskońska G.: Immunomodulacyjne i przeciwpalne właściwości wybranych antybiotyków i chemioterapeutyków The immunomodulatory and anti-inflammatory properties of different antimicrobial agents. *Postep Hig Med Dosw* (online). 2007, 61: 828-837.
- Cross R., Ling C., Day N.P.J., McGready R., Paris D.H.: Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood - time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf*. 2016, 15(3): 367-382.
- Charakterystyka produktu leczniczego Amoksyklaw [Internet]. [cited 2018 Apr 20]. Available from: http://leki.urpl.gov.pl/files/Amoksyklaw_0_875_0_125_tabl.pdf.
- Charakterystyka produktu leczniczego Sulperazon [Internet]. [cited 2018 Apr 20]. Available from: https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/pl_sulperazon_ild_22.03.2017.pdf.
- Charakterystyka produktu leczniczego Tazobaktam [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 20]. Available from: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_piperacillin_tazobactam_0.pdf.
- Janiec R., Buczek W., Kaliszczak R., Markuszewski M J., Bączek T., Wiczling P., Siluk D. W-JM. Farmakodynamika 1. Podręcznik dla studentów farmacji. Wydanie I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2013: 4-46.
- Sa del Fiol F., Gerenutti M., Groppo F.C.: Antibiotics and pregnancy. *Die Pharm Int J Pharm Sci*. 2005, 60(7): 483-493.
- Wojnicz D.: Wpływ stężeń podprogowych antybiotyków na zdolności adhezyjne bakterii. *Adv Clin Exp Med*. 2007, 16: 141-148.
- Baran E., Białynicki-Birula R.: Leczenie immunosupresyjne w dermatologii. *Przew Lek GP*. 5(1): 35-43.
- Janicki S., Langer A., Nowicki R., Prystupa-Chalkidis K., Stąpór W., Sznitowska M., Wolska H. AM. Współczesne leczenie wybranych chorób skóry. Wydanie II. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Poliła” Sp.z o.o. 2002: 41-57, 61-69, 89-102.
- K. D-F.: Antybiotyki makrolidowe - aktualny stan wiedzy. *Pediatr Dypl*. 2012, 16(1): 56-61.
- Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.-H., Nguyen L., Du C., Liu M., et al. Propionibacterium acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013, 133(9): 2152-2160.
- Charakterystyka produktu leczniczego Lincocin. p. 1-10.
- Sieroszewski P., Bober L., Kłosiński W.: Zakażenia podczas ciąży. *Perinatol Neonatol i Ginekol*. 2012, 5(2): 65-84.
- P. M.: Grzybice. Sposoby leczenia infekcji grzybiczych skóry i narządów wewnętrznych. 2004: 23-27.
- Krzyżewska A., Max A.: Rozszczep podniebienia u szczeniąt. *Życie weteryneryjne* 2008, 83(3): 214-216.
- Szymańska M., Baranowski A., Plachta D. Przegląd preparatów najczęściej stosowanych w leczeniu chorób grzybiczych. *Biul Wyzd Farm Akad Med w Warszawie*. 2007, 1: 1-12.

37. Baza Leków. Bifonazol [dostęp online 07.05.2017: https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=127].
38. Boni E. EMD.: Grzybicze zakażenia skóry. Wydanie I. Bielsko-Biała: Alfa Medica Press. 2000: 15–300.
39. Charakterystyka produktu leczniczego. Nizoral krem. [cited 2018 Apr 7]; Available from: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc22659/nizoral-dokument.pdf>.
40. Amorolfina (opis profesjonalny) – Medycyna Praktyczna: opis, ceny, refundacja [Internet]. [cited 2018 Apr 7]. Available from: https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=90.
41. Charakterystyka produktu leczniczego. Ciclolack. [cited 2018 Apr 7]; Available from: <http://sunfarm.pl/library/2017/01/20/148489839124.pdf>.
42. Barańska-Rybak W., Grubska-Suchanek E., Kludkowska J., Lange M., Ługowska-Umer H., Nedoszytko B., Nowicki R., Sikorska M., Sokolowska-Wojdyło M., Szczerkowska-Dobosz A., Wilkowska A. ŻM.: ABC atopowego zapalenia skóry. AZS w pytaniach i odpowiedziach. Wydanie I. Poznań: Wydawnictwo Medyczne Termedia. 2015: 161–188.
43. 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 Physician* [Internet]. 2004, 50: 1083–1085. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15455804>.
44. Turčić P., Bukvić Mokos Z., Jurakić Tončić R., Blagaić V., Lipožencić J.: Dermatologic medication in pregnancy. *Acta Dermatovenerol Croat* [Internet]. 2009, 17(1): 40–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386214>.
45. Bałkowiec-Iskra E., Niewada M.: Wybrane aspekty farmakoterapii podczas ciąży i karmienia piersią. *Przew Lek GPs*. 6(5): 54–59.
46. Brzezińska-Weisło L., Zbiciak-Nylec M., Weisło-Dziadecka D., Salwowska N.: Pregnancy: a therapeutic dilemma. *Postep dermatologii i Alergol* [Internet]. 2017, 34(5): 433–438. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507557>.
47. Adamski Z., Borysewicz K., Maciążek-Chyra B., Dudziak M., Kontny E. et al.: Zastosowanie kliniczne. Wydanie II. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Górnicki. 2012: 155–162.