

Užití kyseliny borité během těhotenství a laktace

Eva Maňáková, Lucie Hubičková Heringová
CZTIS, Ústav histologie a embryologie, 3. LF UK

Korespondenční adresa: MUDr. Eva Maňáková, PhD., CZTIS Česká teratologická informační služba, Ústav histologie a embryologie, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Ruská 87, 100 00, Praha 10, tel.: +420 267 102 311, e-mail: eva.manak@post.cz

Publikováno: 21. 5. 2013 Přijato: 21. 3. 2013 Akceptováno: 13. 5. 2013
Actual Gyn 2013, 5, 14-17 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Maňáková E, Hubičková Heringová L. Užití kyseliny borité během těhotenství a laktace. Actual Gyn. 2013;5:14-17

USE OF BORIC ACID DURING PREGNANCY AND LACTATION

Review article

Abstract

The European Union Regulation REACH (No. 1907/2006) classified of boron and its compounds in the group adversely affecting reproduction and fetal development raised the need to summarize findings about its toxicity and use in medicine during pregnancy and lactation. Acute and chronic toxicity of boron compounds is low. Intoxications were reported only in exceptional circumstances. In animals, reproductive toxicity includes the damage to spermatogenesis and the possibility of congenital defects usually in doses causing maternal toxicity. The work also summarizes the published clinical studies on the effect of boric acid on fetal development. According to the published results of studies, the human exposure does not reach of such values that the reproduction and fetal damage occurred. Since the use of any drug in pregnancy and lactation must be justified and profit must prevail over the risk, the work summarizes studies on the effect of boric acid as compared to other antifungal agents. Nystatin, clotrimazole, or miconazole, fluconazole can be used topically for the treatment of fungal infections, applied p.o. exceptionally in low doses, only. The effectiveness of boric acid is comparable or higher in resistant strains. Low price is an advantage. Finally, it should be emphasized that the use of any drug during the 1st trimester should be supported by the urgent need of treatment.

Key words: boric acid, toxicity, pregnancy, lactation

Přehledový článek

Abstrakt

Bor a jeho sloučeniny byly zařazeny díky Nařízením Evropské komise č. 1907/2006 (REACH) do skupiny látek negativně ovlivňující reprodukci a vývoj plodu. To vyvolalo potřebu shrnout současné poznatky o jeho toxicitě a užití v medicíně během těhotenství a laktace. Akutní i chronická toxicita sloučenin boru je nízká. Otravy byly popsány jen ve výjimečných případech. Reprodukční toxicita zahrnuje v pokusech na zvířeti poškození spermatogeneze a možnost vzniku vrozených vývojových vad obvykle za situace, kdy matka vykazuje známky toxického poškození. Práce rovněž shrnuje publikované klinické studie o vlivu kyseliny borité na vývoj plodu. Dle publikovaných výsledků studií nedosahuje expozice u člověka takových hodnot, aby k poškození reprodukce a plodu došlo. Protože užití jakéhokoli léku v těhotenství a laktaci musí být opodstatněné a profit musí převládat nad rizikem, shrnuje práce i studie, které se zabývají účinností kyseliny borité ve srovnání s jinými antimykotiky. Pro léčbu mykóz lze užívat lokálně působící nystatin, případně klotrimazol, nebo mikonazol, výjimečně perorálně flukonazol v nízkých dávkách. Účinnost kyseliny borité je srovnatelná, případně vyšší, při léčbě rezistentních kmenů. Výhodou je i její nízká cena. Na závěr je třeba zdůraznit, že užití jakéhokoli přípravku během 1. trimestru by mělo být podloženo naléhavou potřebou léčby.

Klíčová slova: kyselina boritá, toxicita, těhotenství, laktace

Paracelsus: „Jed je ve všech věcech a nic není bez jedu. Záleží pouze na dávce, je-li jed jedem nebo ne.“

Úvod

Borax (natrium tetraboricum) a kyselina boritá jsou široce užívány při výrobě skla, v detergentech, v zemědělství jako desinsekční prostředek, a také jako slabý desinfekční prostředek v medicíně. V průmyslu se sloučeniny boru zpracovávají ve velkém množství, a proto jejich výroba podléhá směrnici Evropské unie REACH (No. 1907/2006), která vyžaduje informace o akutní, chronické a reprodukční toxicitě daného produktu. Evropská agentura pro chemické látky (ECHA, European Chemicals Agency) klasifikovala bor jako látku, která je toxická pro reprodukci v kategorii 2, což odpovídá staršímu označení R60, R61 (1). Odůvodnění, proč byl bor do této kategorie zařazen, bylo napadeno. Ke změně značení přesto doposud nedošlo (2). Ačkoli se sloučeniny boru používají velice dlouho, již od dob starých Egypťanů, a v Evropě jako léčivo od 18. století, informací tohoto druhu je stále velmi málo.

Bor patří mezi stopové prvky. V přírodě se vyskytuje ve formě anorganických solí (borátů) nebo kyseliny borité. Fyzikálně chemickými vlastnostmi je podobný bikarbonátu a přes buněčnou membránu je přenášen pomocí specifických transportérů (3). Bor je esenciální prvek pro vyšší rostliny, u nichž je důležitý pro stavbu buněčné stěny a buněčnou signalizaci. Je tedy běžně přítomen v potravě. Pro savce a pro některé bakterie je stopovým prvkem a jako takový je nezbytný pro zdárný vývoj plodu, u nižších obratlovců je pravděpodobně pro reprodukci nezbytný. U řady živočišných druhů zlepšuje osifikaci, ale kostní denzitu příliš neovlivňuje (4). Ve vysokých dávkách ale působí toxicky. Denní příjem boru je kolem 1 mg v USA, v Evropě až 7 mg (5). Doporučené maximální hodnoty příjmu boru (0,13 mg/kg/d) vycházejí z pokusů na zvířeti násobeným faktorem nejistoty (6), což zaručuje bezpečnost při mezidruhových druhových rozdílech v metabolismu a kinetice. Nezávisle na tom, v jaké sloučenině se bor vyskytuje, vstřebává se z trávicího traktu (střeva) a plic **výlučně jako kyselina boritá**.

Akutní a chronická toxicita

Akutní otrava kyselinou boritou se projevuje zvracením, průjmami, kožním a slizničním podrážděním, stimulací nebo depresí CNS, křečemi a hyperpyrexii. Následkem otravy může být i poškození ledvinných kanálků, jater a smrt. Dávka, která působí akutní otravu, je poměrně vysoká a dosahuje od 200 mg/kg do 640 mg/kg boru (7). Toxické dávky jsou tedy velmi vysoké, odpovídají asi 5 g kyseliny borité. Za normální situace k letální otravě dochází jen výjimečně jako důsledek předávkování při nehodě nebo při záměně. Intoxikace z kontaktu se sloučeninami boru v pracovním prostředí popsány nebyly. Práh pro chronickou otravu se odhaduje na 27 mg boru za den (0,45 mg boru/kg/den). **Chronická otrava** může být způsobena i profesionální expozicí při nevhodných hygienických podmínkách na pracovišti.

Reprodukční toxicita

Kyselina boritá není mutagenní ani genotoxická (8,9). Vysoké dávky boru (500 mg/kg/den) mají negativní vliv na spermatogenezi. Vedou k poklesu motility spermií a ke

ztrátě zárodečných buněk. Poškození Sertoliho ani Leydigových buněk pozorováno nebylo. Expozice velmi vysokým dávkám může tedy vést až ke sterilitě samců. Zdá se, že ovlivnění spermatogeneze je vyvoláno inhibicí proteosyntézy a mitotického dělení, které se uplatňují i při bakteriostatickém účinku boru (10). V experimentu byl vliv na vývoj plodu sledován na hlodavcích, kteří jsou na bor velmi citliví. Nejcitlivější jsou potkani (Sprague-Dawley), pro něž je nejnižší dávka, při které je pozorována vývojová toxicita, již 13,3 mg boru/kg/den. Reprodukční toxicita se projevovala nižší vahou plodů a deformacemi skeletu, které se jinak vyskytují až v dávkách toxických pro matku, zde ale bez zřejmé mateřské toxicity. Nižší dávky již poruchy vývoje nevyvolávaly (9,6 mg boru/kg/d) (11). Pro člověka se dávka boru, která nemá žádné negativní účinky, odhaduje na 17,5 mg/kg, což odpovídá asi 100 mg kyseliny borité/kg/den a 155 mg boraxu/kg (ECHA 2008). Embryotoxicita byla pozorována i u jiných živočišných druhů (myši, králíci, ptáci), ale vždy v dávkách, které již byly toxické pro matku (12). Otrava snižuje i u lidí spermatogenezi a libido. Běžná expozice sloučeninám boru je ale nízká, a ani expozice z pracovního prostředí spojená s vyšší expozicí boru např. z pitné vody a potravy není spojena s poruchou spermatogeneze (13,14).

Místo ve farmakoterapii

Užití kyseliny borité v medicíně je v současnosti značně omezené. Pro své slabé bakteriostatické a fungicidní vlastnosti je používána spíše v kosmetických přípravcích, např. krémech a zubních pastách. Protože toxická dávka je u dětí nižší než u dospělých, jsou u nás přípravky s borem podle AISLP kontraindikovány dětem do 10 let. Děti mají jemnější kůži, což zvyšuje možnost resorpce, a je pravděpodobnější, že spolknou zubní pastu nebo kloktadlo.

Jako léčivo se kyselina boritá a tetraboritan sodný (borax) používají ve formě masti, borové vody, očních kapek, boroglycerinu a vaginálních globulí. Kyselina boritá se perorálně nebo inhalačně vstřebává téměř stoprocentně, ale přes nepoškozenou kůži se na základě isotopové studie resorbuje jen minimálně a příjem dosahuje méně než 0,5 % aplikované dávky. Při použití na rozsáhlé erodované plochy může být vstřebané množství boru podstatně vyšší a může dokonce dosáhnout toxických hodnot (11). Z dutiny ústní se kyselina boritá v podstatě neresorbuje, po spolknutí se ale může resorbovat z tenkého střeva. Rovněž množství látky, které se resorbuje z vaginy, je nízké a závisí na charakteru léčiva, lékové formě a poškození sliznice. Při vaginální léčbě dochází jen k nepatrnému zvýšení hladiny boru v plasmě (15), což odpovídá zanedbatelnému příjmu z tohoto zdroje. Většina kyseliny borité se během 24 hodin vyloučí močí a v těle se hromadí jen při chronické otravě (vysoká dávka podávaná po dlouhou dobu). **SÚKL** uvádí, že dermatologické přípravky s obsahem boru je možno s opatrností používat jak během těhotenství, tak při kojení. **Kontraindikováno je v každém případě užití na bradavky při kojení.** Podobné indikační omezení je uvedeno i pro oční kapky. Jediné, co se vymyká, jsou vaginální globule. Vaginální globule (3 g) obsahují 600 mg natrium tetraborici, což odpovídá přibližně dvacetině toxické dávky po perorálním podání. Uvedený rozdíl mezi toxickou a bezpečnou dávkou by tedy měl být postačující i pro užití v těhotenství. Užití vaginálních glo-

bulí je, dle SÚKL, během těhotenství považováno za bezpečné, kdežto při kojení je kontraindikováno.

Klinické studie

Boroglycerin a vaginální globule se užívají na léčbu jinak rezistentních kandidóz. Systematické studie zabývající se vědeckým zhodnocením bezpečnosti a účinnosti jsou velmi vzácné. Klinické studie porovnávající účinnost boraxu s jinými antimykotiky jsou mnohdy kritizovány z hlediska kvality studie. V klinických studiích, které porovnávaly azolová antimykotika (itraconazol podávaný dlouhodobě; jednotlivá dávka flukonazolu 150 mg) s kyselinou boritou (300 – 600 mg/d – 14denní kúra) při léčbě vaginitidy vyvolané kvasinkami, byl účinek na *C. albicans* srovnatelný. Účinnost kyseliny borité na *C. glabrata* byla vyšší, protože *C. glabrata* je na azolová antimykotika obvykle rezistentní. Tyto studie a dalších 12 shrnují v přehledovém článku Iavazzo et al. (16). Podle CDC (Centre for Disease Control, 2010) je léčba kyselinou boritou doporučována pro léčbu rezistentních chronických kandidóz. Chronické užívání však není doporučováno pro možnou kumulaci boru v organismu.

Databáze Reprotox (17) uvádí, že epidemiologické studie, které se týkaly expozice boraxu během těhotenství, nezaznamenaly žádné známky embryotoxicity. Další dvě studie (8,18) udávají, že typická expozice u lidí je pod prahovou hladinou poškozující reprodukci. Maďarská retrospektivní studie sice našla mírně vyšší počet malformací, počet exponovaných těhotenství však byl velmi nízký (19).

Užití při kojení

Množství boru, které se normálně vylučuje do mléka, je na rozdíl od jiných prvků (např. Zn, Se, Cu, Fe), jejichž obsah v mléku je závislý na jejich hladinách v plasmě, velmi stálé (20). To znamená, že sekrece boru do mléka je kontrolována. Experimentální studie nezaznamenaly negativní vliv na kojená mláďata (Reprotox). Zvýšení plasmatických hodnot boru je po užívání vaginálních globulí jen minimální (15) a změna množství boru v mléce je tedy nepravděpodobná. O omezení kojení by bylo možno uvažovat v případě chronické nebo akutní otravy kyselinou boritou nebo při ledvinných onemocněních, které povedou ke zvýšení plasmatických hodnot boru.

Důvodem kontraindikace během kojení je tedy nedostatek relevantních studií, nižší toxická dávka pro novorozence a popisované případy otrav po užívání kyseliny borité pro ošetření bradavek. Je ale nutno upozornit, že bor se perorálně vstřebává téměř stoprocentně a celková dávka pro kojence při použití borové vody na bradavky (opakovaná až 6x denně) může opravdu dosáhnout až toxických hodnot. To při vaginálním podání nehrozí.

Diskuze

Léčba asymptomatické kolonizace kandidami není během těhotenství nutná (21). **Užití kyseliny borité během prvního trimestru** by mělo být omezeno spíše z důvodu předběžné opatrnosti, než skutečného rizika pro vývoj plodu. Pokud je na ni původce citlivý, přičemž se předpokládá podobná účinnost jako u azolových preparátů, lze ji užít a terapie by neměla mít žádné negativní dopady. Problematické je ovšem zařazení boru (a kyseliny borité) do skupiny látek, které mají negativní vliv na re-

produkcí. Ačkoli se nařízení REACH týká látek, které se vyskytují v pracovním prostředí ve vysokých koncentracích, je informace dostupná na internetu a může vést k neopodstatněnému strachu před poškozením plodu. Běžně užívaná azolová antimykotika (flukonazol, ketokonazol, itraconazol a mikonazol) lze zatím perorálně užívat jen výjimečně, protože o jejich vlivu na vývoj plodu není z epidemiologických studií na těhotných ženách dostatek informací a v pokuse na zvířeti negativně ovlivňují vývoj plodu. Nežádoucí účinek azolových antimykotik je vysvětlován inhibicí syntézy steroidů (glukokortikoidů, testosteronu), která je zvláště výrazná u ketokonazolu. Klotrimazol, mikonazol, případně ostatní azolová antimykotika jsou považována v lokálním podání za léky druhé volby. Je-li to nezbytné pro léčbu kandidózy, je možná i léčba nízkými systémovými dávkami flukonazolu. Protože doposud nemáme dostatečné množství informací o vlivu léku na vývoj plodu, doporučuje se považovat těhotenství při expozici v prvním trimestru za rizikové. Z tohoto důvodu je vhodné provést v druhém trimestru podobné sonografické vyšetření na akreditovaném pracovišti a zkontrolovat normální vývoj plodu. Omezení ze stejného důvodu, tedy nedostatku dat, platí pro užití azolových antimykotik i v období laktace (22).

Závěr

Pro užití léků, a tedy i boraxu a kyseliny borité, v těhotenství a při kojení platí zásada, že by se měly užívat pouze v indikovaných případech. Vaginální globule navíc nejsou, na rozdíl od jiných preparátů, podle SÚKL během těhotenství ani kontraindikovány. Pro terapii mykózy způsobené *Candida glabrata* jsou lékem volby. Výhodou je rovněž nízká cena. Alternativou k vaginálním globulím s kyselinou boritou je nystatin, který lze v těhotenství a při kojení používat bez omezení.

Literatura

1. ECHA: Boric acid
http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DI-SS-9c85f941-5dd4-6d9c-e044-00144f67d249/DISS-9c85f941-5dd4-6d9c-e044-00144f67d249_DISS-9c85f941-5dd4-6d9c-e044-00144f67d249.html March 18, 2013
2. Degen GH, Hengstler JG. Developments in industrial and occupational toxicology: REACH, toxicogenomics, mycotoxins, lead, asbestos, boron, bitumen, deletions polymorphisms and SNP interactions. Arch Toxicol. 2008;82:483-487
3. Bienert GP, Schüssler MD, Jahn TP. Metalloids: essential, beneficial or toxic? Major intrinsiting proteins sort it out. Trends Biochem Sci. 2007;33:20-26
4. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, et al. Effect of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats. Biol Trace Elem Res. 2003;93:155-169
5. Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, et al. Daily boron intake from the American diet. J Am Diet Assoc. 1999;99(3):335-340
6. Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML, et al. Safety assessment of boron by application of new uncertainty factors and their subdivision. Regul Toxicol Pharmacol. 2013;65:108-114

7. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, et al. Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. *Am J Emerg Med.* 1988;6:209-213
8. Fail PA, Chapin RE, Price CJ, et al. General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reprod Toxicol.* 1998;12(1):1-18
9. Duydu Y, Basaran N, Ustundag A, et al. Assessment of DNA integrity (COMET assay) in sperm cells of boron-exposed workers. *Arch Toxicol.* 2012;86:27-35
10. Fukuda R, Hirode M, Mori I, et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. Testicular toxicity of boric acid after 2- and 4-week administration period. Boric acid poisoning. *J Toxicol Sci.* 2000;25:233-23
11. Murray FJ. A human health risk assessment of boron (boric acid and borax) in drinking water. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1995;22:221-230
12. Heindel JJ, Price CJ, Schwetz BA. The developmental toxicity of boric acid in mice, rats, and rabbits. *Environ Health Perspect.* 1994;102 Suppl. 7:107-12
13. Scialli AR, Bonde JP, Brüske-Holfeld I, et al. An overview of male reproductive studies of boron with an emphasis of highly exposed Chinese workers. *Reprod Toxicol.* 2010;29(1):10-24
14. Robbins WA, Xun L, Jia J, Kennedy N, et al. Chronic boron exposure and human semen parameters. *Reprod Toxicol.* 2010;29:184-190
15. Van Slyke KK, Michel VP, Rein MF. Treatment of vulvovaginal candidiasis with boric acid powder. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141:145-8
16. Iavazzo C, Gkegkez ID, Zarkada IM, et al. Boric acid for recurrent vulvovaginal Candidiasis. The clinical evidence. *J Womens Health.* 2011;20:1245-1255
17. REPROTOX® Website © 1994-2013 Reproductive Toxicology Center. Boric acid. Last Updated: 08/2012 <http://www.reprotox.org/Members/AgentDetail.aspx?a=1627> March 18, 2013
18. Moore JA and Expert Scientific Committee. An assessment of boric acid and borax using IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. *Reprod Toxicol.* 1997;11:123-160
19. Acs N, Bánhidly F, Puhó E, et al. Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93:55-56
20. Hunt CD, Butte NF, Johnson LK. Boron concentrations in milk from mothers of exclusively breast-fed healthy full-term infants are stable during the first four months of lactation. *J Nutr.* 2005;135(10):2383-6
21. Sobel JD. Use of antifungal drugs in pregnancy – a focus on safety. *Drug Saf.* 2000;23:77-85
22. Garbis H, Rost van Tonninen M, Reuvers M. Anti-infective agents; Schaefer Anti-infectives In: Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs during pregnancy and lactation.* 2 ed. Amsterdam, Boston, Heidelberg: Elsevier; 2007:136-142 a 668

Práce byla podporována PRVOUK P32.