

# Farmakoterapia w ciąży, połogu i podczas laktacji

POIA 26.01.21



# Epidemiologia


- 3-5% żywo noworodków rodzi się z wadami
- 1-3% tych wad kojarzonych jest ze stosowaniem leków w czasie ciąży
- Krytyczny moment między 15 a 90 dniem ciąży\*

\*Teratology and Drug Use During Pregnancy

Author: Joy C Draper, MD, JD, FACOG; Chief Editor: David Chelmow, MD <http://emedicine.medscape.com/article/260725-overview#a1>

# Zarys problemu

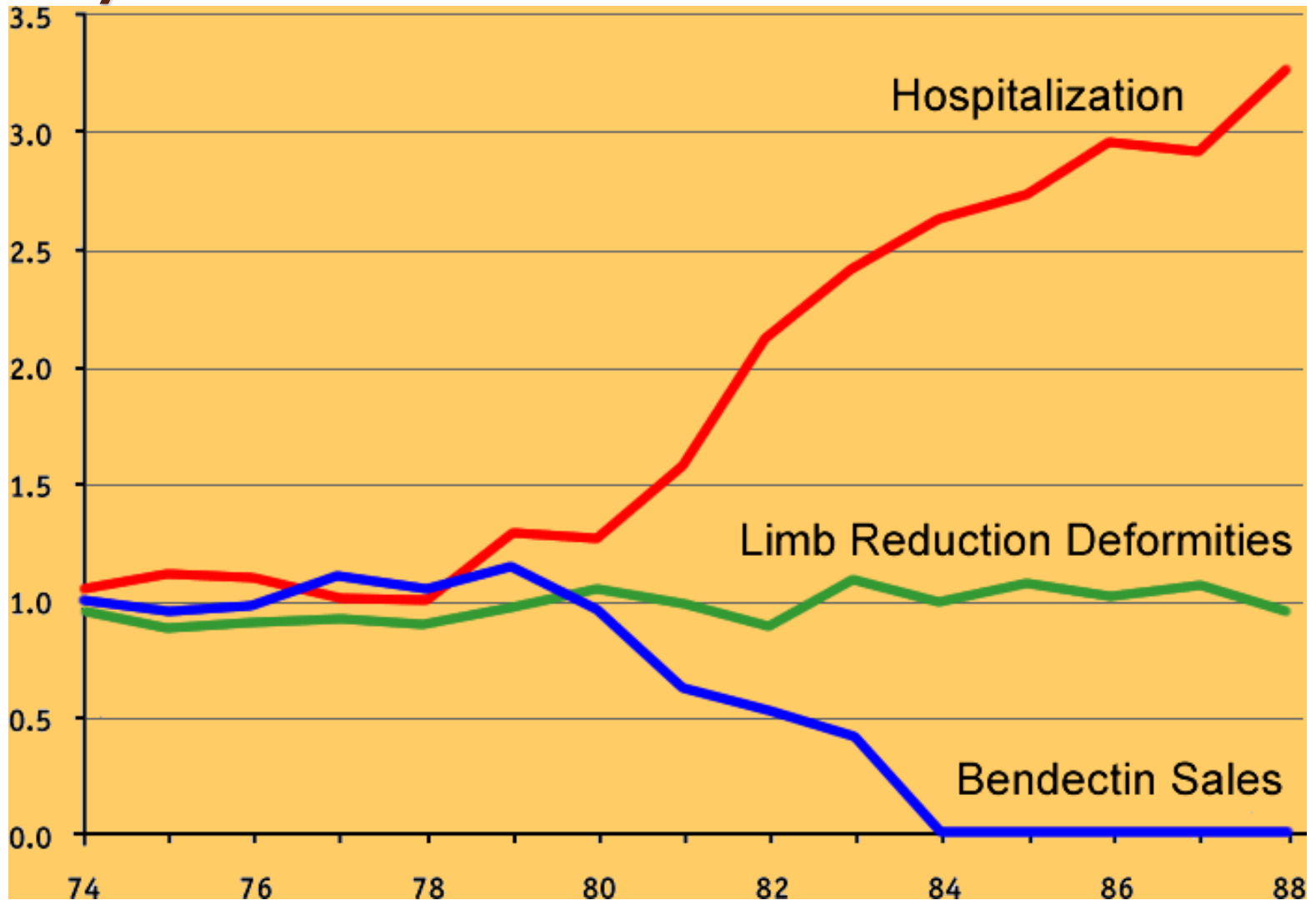
- Strach kobiet przed niepożądanym działaniem powoduje:
  - Nie stosowanie leków w okresie ciąży i laktacji
  - Brak produkcji leków dedykowanych dla tej grupy pacjentek
- Nieprawidłowe leczenie ciężkich chorób u ciężarnych

- 
- 25% kobiet stosujących przebadane i dopuszczone do stosowania leki przypisuje im działanie teratogenne (Am J Obstet Gynecol 1989)
  - Po katastrofie w Czarnobylu połowa ciąży w Atenach została usunięta (Trichopolous, BMJ, 1986)

# Wymioty ciężarnych

- W różnym nasileniu występują u 80% ciężarnych
- \*Bendectin (doxylamine-pyridoxine) w 1978 roku był stosowany przez 40% ciężarnych amerykańkanek
- W 1983 roku z powodu procesu sądowego wycofany z obiegu, pomimo sprzeciwu FDA
- Skutek?

# 2-3 wzrost hospitalizacji z powodu wymiotów w USA



# Zmiany farmakokinetyki leków w ciąży

- wchłanianie
- dystrybucja
- biotransformacja
- wydalanie

# Wchłanianie

- zwolniona motoryka
- zmniejszone wydzielanie enzymów trawiennych
- zmniejszone napięcie zwieracza przełyku
- zmiana pH żołądka (wymioty, zgaga)



# Dystrybucja

- Wzrost objętości osocza
- Zmniejszony stopień wiązania leku z białkami krwi
- Wypieranie leków z połączeń z białkami przez hormony łożyskowe
- Przyrost tkanki tłuszczowej

# Metabolizm

- indukcja enzymów wątrobowych:  
CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4,  
UGT2B7,
- inhibicja CYP1A2, CYP2C19

# Biotransformacja

- zwiększone stężenie hormonów sterydowych – modyfikacja metabolizmu różnych leków
- upośledzenie sprzężania z kwasem siarkowym i glukuronowym

# Wydalanie

## WZRASTA

- przepływ krwi przez nerki 1200ml/min
- przesączanie kłębuszkowe
- reabsorbcja zwrotna sodu i wody w kanalikach nerkowych

# Łożysko

Czynniki wpływające na transport przez łożysko:

- masa cząsteczkowa leku
- pKa

*(pH środowiska, w którym lek jest zjonizowany w 50%)*

- stopień wiązania z białkami osocza

# Czynniki teratogenne

- Nieznane (65 - 70%)
- Genetyczne(20%)
- Chromosomalne (5%)
- Choroby matki, infekcje (3 - 4%)
- **Toksyczne- leki, hormony (2 - 3%)**
- Mechaniczne i fizyczne (2%)- siły mechaniczne, niska i wysoka temp., promieniowanie jonizujące

# Leki szybko przenikające przez łożysko

- Penicylina G, Ampicylina
- **Cefalosporyny**
- Tetracykliny
- Sulfonamidy
- Pochodne benzodiazepiny, Barbiturany
- Fenytoina
- Bupiwakaina
- Propranolol

# Wpływ leków na płód

- Prawie wszystkie leki przechodzą do płodu
- W narażeniu płodu na lek większą rolę odgrywa **czas** niż wielkość transportu przez łożysko
- **OUN** – najbardziej wrażliwy na uszkodzenie
- **Wątroba** – niewykształcony w pełni układ detoksyfikacyjny



# **EFEKT** działania zależy od:

- **Mechanizmu** działania leku i jego metabolitów
- **Dawki** środków toksycznych
- **Dostępu** leku do rozwijających się tkanek
- **Okresu** rozwoju zarodka
- **Genotypu** zarodka

# Czas powstania różnych malformacji

<b>Malformacja</b>	<b>Defekt</b>	<b>Powstaje przed okresem</b>
<b>Holoprozencefalia</b>	Mezoderma przedstrunowa	<b>23 dni</b>
<b>Bezmózgowie</b>	Przednia część cewy nerwowej	<b>26 dni</b>
<b>Przepuklina oponowordzeniowa</b>	Tylna część cewy nerwowej	<b>28 dni</b>
<b>Przełożenie wielkich naczyń</b>	Kierunek rozwoju przegrody serca	<b>36 dni</b>
<b>Aplazja kości promieniowej</b>	Rozwój kości promieniowej	<b>38 dni</b>

# Czas powstania różnych malformacji

<b>Malformacja</b>	<b>Defekt</b>	<b>Powstaje przed okresem</b>
Ubytek przegrody międzykomorowej	Zamknięcie przegrody komorowej	<b>6 tygodni</b>
Przepuklina przeponowa	Zamknięcie kanału opłucnego	<b>6 tygodni</b>
Syndaktylia	Programowana śmierć komórek tkanki między palcami	<b>6 tygodni</b>
Zarośnięcie dwunastnicy	Rekanalizacja dwunastnicy	<b>7-8 tygodni</b>
Macica dwurożna	Złanie dolnych części przewodów Mullera	<b>10 tygodni</b>
Rozszczep podniebienia	Rozwój podniebienia wtórnego	<b>10 tygodni</b>

# Krytyczny okres teratogennego działania leków

Gruczoł tarczowy	16-18 dzień ciąży
Tkanka nerwowa	18-38
Układ krążenia	18-40
Narząd wzroku	24-40
Kończyny	24-46
Gruczoły płciowe	37-46

# Kategorie leków wg FDA

**A** w badaniach na kobietach nie wykazano ryzyka

**B** badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka lub badania na zwierzętach wykazały ryzyko, ale nie zostało ono potwierdzone w badaniach na kobietach

**C** badania na zwierzętach wykazały ryzyko, a badania na ciężarnych są niedostępne lub brak jakichkolwiek badań

---

**D** udowodnione ryzyko, ale gdy korzyści przewyższają ryzyko mogą być zastosowane

**X**  leki absolutnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży i starających się o potomstwo

# Potencjalne niepożądane działania leku na płód:

- **Mutagenne** – choroby nowotworowe, w tym w późniejszym okresie życia
- **Teratogenne** – morfologiczne zmiany płodu w tym OUN

# 50% ciąż jest nie zaplanowanych!

- Leki
- Szczepienia
- Badania obrazowe

# Kategoria X

- **bezwzględny zakaz!!!**



- Estrogeny, progestageny, testosteron, antyandrogeny, danazol
- Metotreksat, jod radioaktywny, leuprolid
- Rybawiryna
- Szczepienia: odra, różyczka, świnka MMR
- Pochodne wit A
- Benzodiazepiny
- Misoprostol
- Ergotamina
- Raloksyfen
- **Statyny, fibraty**





**Liczne malformacje.** Dziecko matki leczonej cytostatykami

Tarczyca dziecka, którego mama w ciąży stosowała leki wykrztuśne z jodkami

Pseudohermafrodytyzm po stosowaniu androgenów w ciąży





# Talidomid

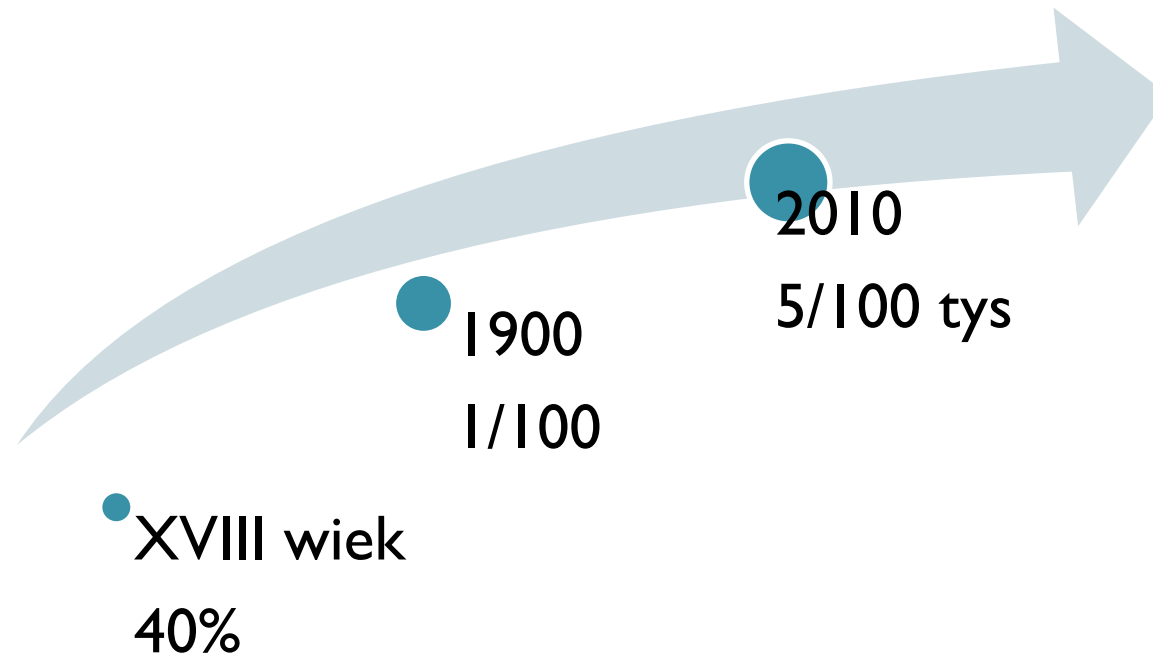
- W latach 1950 jako lek p/wymiotny, p/bólowy, nasenny bez recepty zalecany dla kobiet w ciąży
- Wycofany pod koniec lat 1960
- Fokomelia/amelia
- 15tys ciąż, 12tys żywych płodów z wadami wrodzonymi, 40% zmarło w ciągu i roku życia, większość żyje do dziś
- Obecnie w leczeniu szpiczaka mnogiego



Jeżeli nie ma konieczności i konkretnych wskazań kobieta nie powinna stosować leków w ciąży zwłaszcza w I trymestrze



# Zgony kobiet w ciąży i połogu



Prawidłowa farmakoterapia w ciąży  
ratuje życie

# Jeśli istnieją wskazania kobieta w ciąży powinna przyjmować leki!

Prozac (ChPL 2004): „Bezpieczeństwo leku nie zostało zbadane w ciąży.

*Przeciwwskazane stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że w opinii lekarza prowadzącego potencjalne korzyści przewyższają ryzyko”.*

# Fakty:

Do grudnia 2003 roku przeprowadzono:

- 6 badań w kierunku dysmorfii
- 3 badań w kierunku rozwoju psychologicznego
- 1 metaanalizę
- **Wszystkie wykazały bezpieczeństwo stosowania prozacu w ciąży**

# Na ulotkach

- „Względne przeciwwskazanie: ...ciąża”
- „Poinformuj lekarza: gdy .. jesteś lub przypuszczasz ,że jesteś w ciąży, a także gdy karmisz piersią.”
- Lekarz odpowiada za farmakoterapię, możliwe procesy

# Przeziębienie w ciąży

## **ODPOWIEDNIE NAWODNIENIE**

**GORĄCZKA, PRZECIWBÓLOWO:** Paracetamol – B (FDA);

**KATAR:** sól morską, sól fizjologiczną, Euphorbium,

- Wodnisty katar: oksymetazolina, ksylometazolina do 5 dni (Acatar, Nasivin, Xylometazolin)
- Zatkany nos: mesna (Mucofluid w sprayu)– na receptę, sterydy donosowe (flixonase, avamys)

+ ewentualnie Rutinoscorbin, Witamina C



# Przeziębienie w ciąży

**KASZEL:** syropy homeopatyczne (Prenalen dla ciężarnych, Drosetoux itp.).

- Suchy kaszel: nieopiodowe leki przeciwkaszlowe np. butamirat (Sinecod)
- Mokry kaszel: bromheksydyna (Flegamina), inhalacje

**BÓL GARDŁA:** cukierki szalwiowe, Tantum Verde w sprayu, Septolete, Tetesept, Neoangin, Sebidin, wszystko byle bez NLPZ zwłaszcza w III

# Leki przeciwbólowe w ciąży

Lek I rzutu: paracetamol

✓ I i II trymestr:

**ibuprofen, naproksen, ketoprofen,  
diklofenak, indometacyna, nimesulid,  
fentanyl, – B (FDA);**

**aspiryna, tramadol, kodeina, meloksykam,  
nabumeton, etorikoksib – C (FDA);**

✓ III trymestr:

**wszystkie NLPZ – D (FDA) – ryzyko  
przedwczesnego zamknięcia przewodu  
Botalla.**

# Bezpieczne leki przeciwbólowe podczas laktacji:

- **Paracetamol**
- Ibuprofen
- Metamizol (pyralgina)
- Tramadol



# Wymioty

- **Dobre nawodnienie, prawidłowe odżywianie (małe porcje a często, np 3 duże i 3 małe posiłki);**
- **Imbir - jako korzeń, herbata lub w tabletkach locomotiv;**
- **Dimenhydrinat, Meklizyna – B (FDA), Prometazyna –C (Diphergan) (FDA);**
- **Tietylperazyna (torecan) brak badań, stosowana przy niepowściągliwych wymiotach;**
- **Metoklopramid – B (FDA) –antagonista D, agonista 5HT4;**
- **W szpitalu czasem i.v. ondansetron –B (FDA) (bloker rec 5-HT3);**
- **Zgaga - Rennie, siemię lniane, żucie gumy, doraźnie ranitydyna – B (FDA).**

# Antybiotyki w ciąży

**Penicyliny – B (FDA).**

**Cefalosporyny – B (FDA)**

**Makrolidy: azytromycyna – B, klarytromycyna – C, (FDA)**

Karbapenemy: meropenem – B, tienam – C; (FDA)

Wankomycyna – C (FDA)


Aminoglikozydy: gentamycyna – C, tobramycyna – D, amikacina – C (FDA).

**Tetracykliny: Doksacyklina – D (FDA)**

**Kotrimoksazol – C przeciwwskazany** (antag kw.foliowego).

Fluorochinolony – C (FDA).

Metronidazol – B (FDA) – nie w I.

Nitrofurantoina – B (FDA) –w I i II. w III-nie bo ryzyka żółtaczki noworodków

Przeciwgruźlicze: etambutol – B, zoniazyd, pirazinamid, cykloseryna, ryfampicyna – C, streptomycyna – D, kanamycyna – D (FDA).

# Leki przeciwgrzybicze w ciąży

- **Amfoterycyna – B** (FDA);
- **Terbinafina – B** (FDA);
- **Pozostałe podawane systemowo – C** (FDA).

- Zapalenia grzybicze pochwy:

Globulki:

**natamycyna, nystatyna – B** (FDA)

Clotrimazol - **C** (FDA) w I trym, **B** (FDA) w II i III trym

# Astma w ciąży

- **$\beta_2$ -mimetyki – B** (FDA), wyjątek **salmeterol – C** (FDA);
- **Leki antyleukotrienowe – B** (FDA);
- **Wziewne GKS – C** (FDA), preferowany budesonid;
- **Teofilina – C** (FDA).

# Alergia

- **Cetyryzyna (Zyrtec, Allertec) – B**  
(FDA)
- **Loratadyna (Claritine) – B** (FDA)
- **UNIKANIE EKSPOZYCJI NA  
ALERGENY!!!**



# Nadciśnienie w ciąży

- Lek z wyboru: **metyldopa** – **B** (FDA);
- **MgSO<sub>4</sub>** i.v. – **B** (FDA) – stan przedrzucawkowy;
- II rzutu: **labetalol** – **C** (FDA) i inne BB;
- **Dihydralazyna** – **C** (FDA) i.v. do szybkiego obniżania;

# Nadciśnienie w ciąży

- **ACE-I, sartany** – bezwzględnie p/wsk **D** (FDA);
- **W przypadku nadciśnienia ciążowego wszystkie diuretyki – kategoria D, w ciąży nie można stosować preparatów złożonych!**

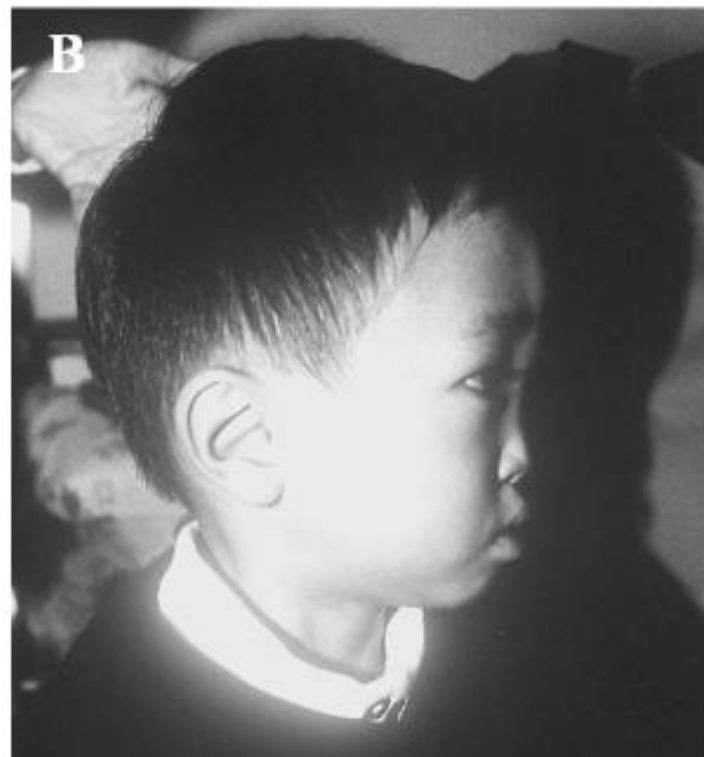
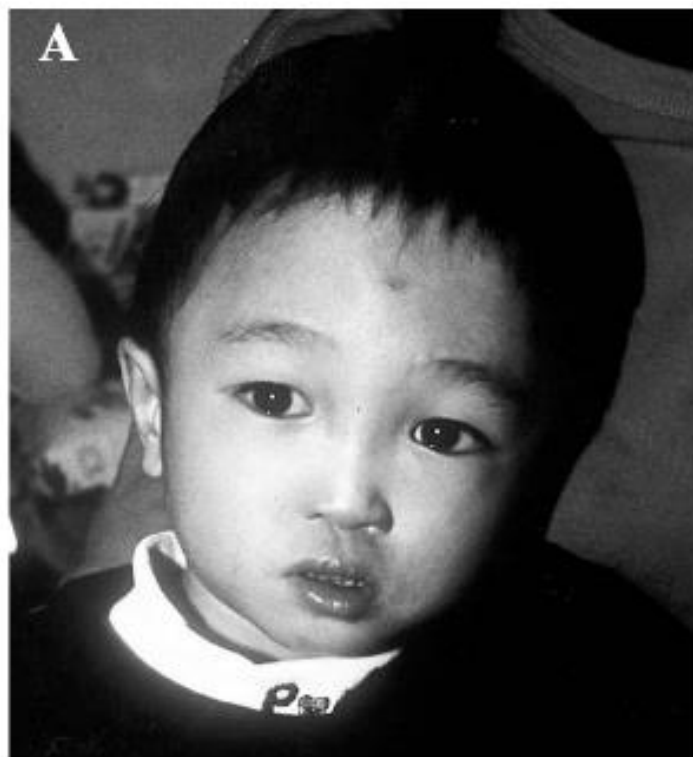
# Inne leki stosowane w kardiologii

- **HDCz – C** (FDA) enoksaparyna (kleksan), dalteparyna (fragmin); czasem wskazania położnicze do stosowania!
- **Dikumarol – D** (FDA);
- **HNF – D** (FDA).
- **Warfaryna – ?**

# Zespół warfarynowy



- pochodne kumaryny (warfaryna, acenoku dikumarol);
- krwawienia w tkankach i narządach płodu oraz w obrębie łożyska;
- miejscowe zaburzenia w procesie chondrogenезы i wapnienia chrząstek nasadowych;
- niedorozwój twarzy (krótki, szeroki, płaski nos, wady oczu, uszu, wąska czerwien wargowa, wady OUN).



**Figs. 1** (A) The patient at age 3 years. (B) Hypoplasia of the midface and nose.<sup>(9)</sup>

# Retinoidy – 50% ryzyko malformacji płodu!!!

- W trakcie leczenia u kobiet przed menopauzą należy stosować antykoncepcję hormonalną
- Nawet do roku po zakończeniu terapii
- IUGR, gorsze przybieranie na wadze po urodzeniu, malformacje czaski i twarzy, wady układu nerwowego i serca



# Cukrzyca w ciąży

- Dieta!!!
- Insulina
- Doustne leki hipoglikemizujące?

# Metformina

- Dopuszczona do stosowania u ciężarnych w Niemczech
- „Mother-risk meta analysis”
- 1% malformacji w grupie badanej
- 7% wśród grupy kontrolnej ( $p < 0.01$ )

Potencjalne działanie protekcyjne ze względu na zmniejszenie oporności na insulinę i profil androgenowy.



# Leki p/padaczkowe

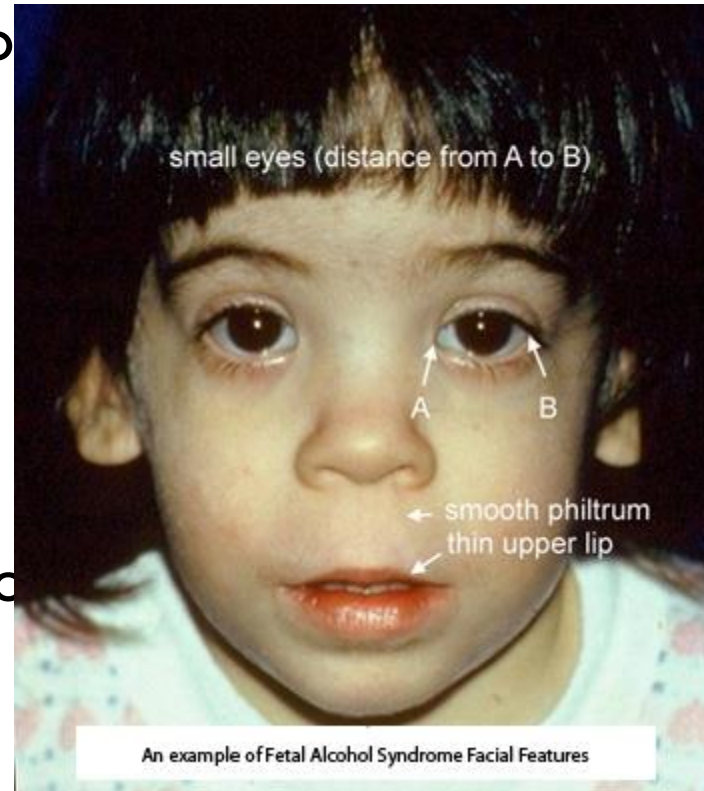
- **Zasada: monoterapia najmniejszą skuteczną dawką**
- **Lamotrygina, Gabapentyna, Lopiramamat – C (FDA)**
- **Fenytoina, karbamazepina, walproinian, klonazepam – D (FDA)**

# Narkotyki w ciąży

- **Amfetamina** - rozszczep podniebienia, niedorozwój serca i układu naczyniowego.
- **Kokaina** - odklejanie łożyska, zahamowanie rozwoju naczyń krwionośnych, zmiany patologiczne CUN.
- **Wdychanie rozpuszczalników organicznych** - uszkodzenia mózgu płodu.

# FAS

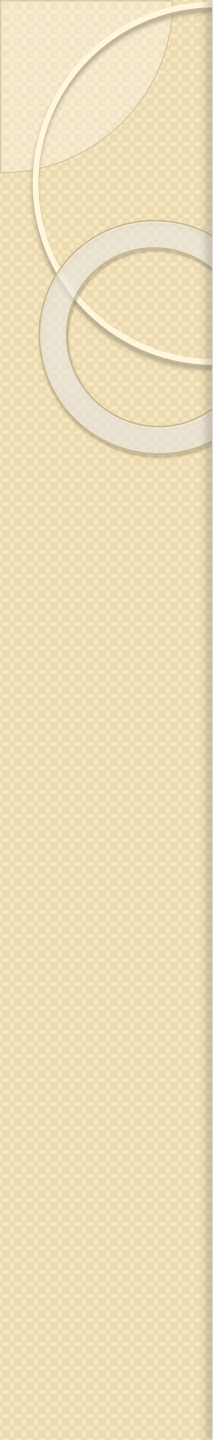
- Opóźnienie rozwoju umysłowego i fizycznego
- Wcześnieactwo, IUGR
- Mikrocefalia
- Małe szpary powiekowe
- Mały nos
- Wygładzona rynienka podnośna
- Cienka warga górna
- Wady serca, nerek
- Naczyniaki



# Suplementacja w ciąży

- **Kwas foliowy** — 6tyg przed ciążą i do końca I trymestru 0,4mg/dzień, wady OUN w rodzinie – 4mg/dzień
- **Uwaga! wit A – przedawkowanie:**
  - I. Wodogłowie
  - II. Małogłowie
  - III. Wady twarzoczaszki
  - IV. Choroby układu krążenia
- **Suplementacja żelaza**

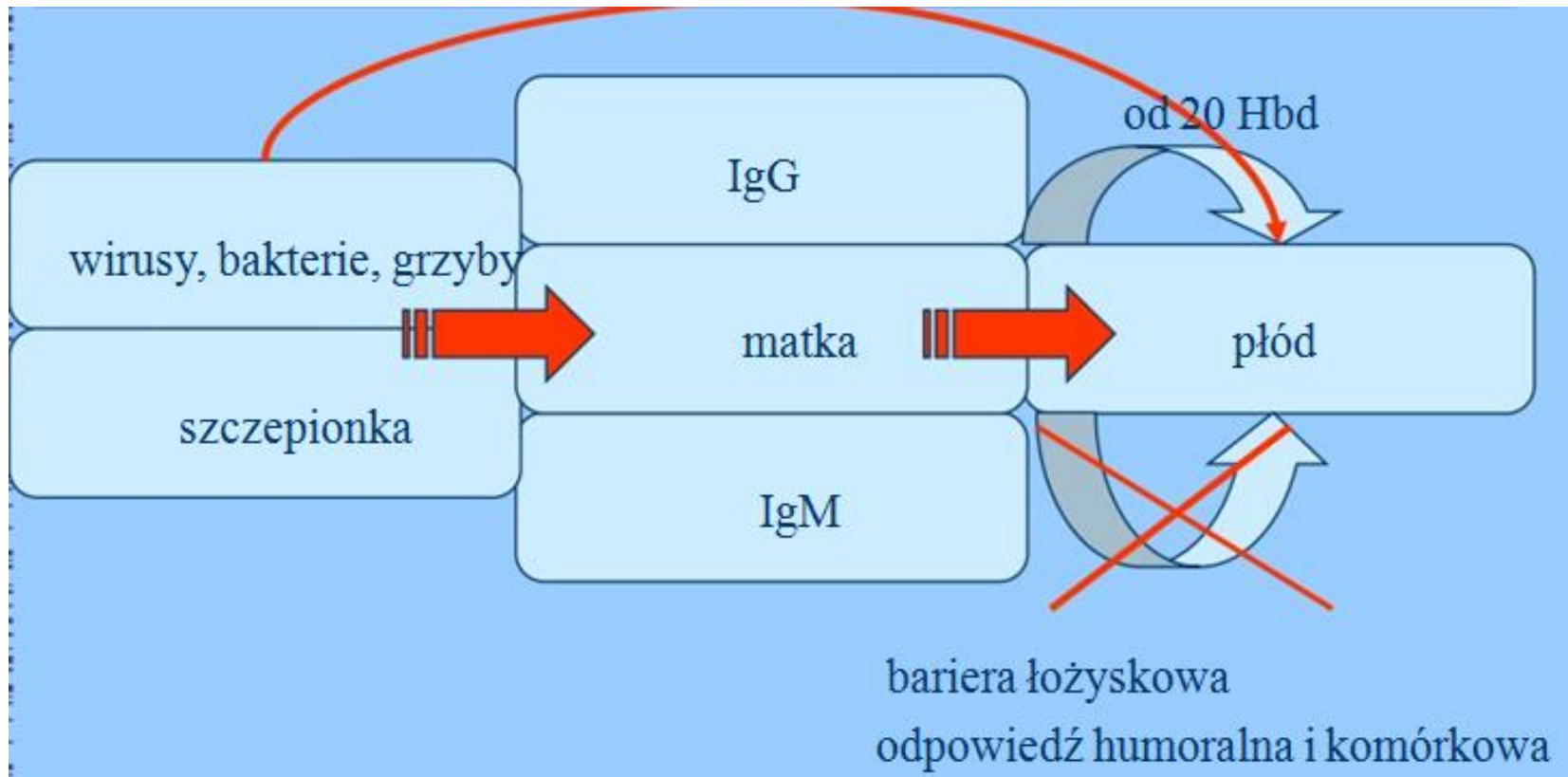




# Szczepienia w ciąży

- Poradnictwo przed ciążą
- W ciąży jak najmniej
  - Wskazania względne -> odroczyć do II/III trymestru
  - Wskazania bezwzględne -> szczepić
- Szczepionki martwe
- Kontrola po ciąży

# Ryzyko zakażenia płodu



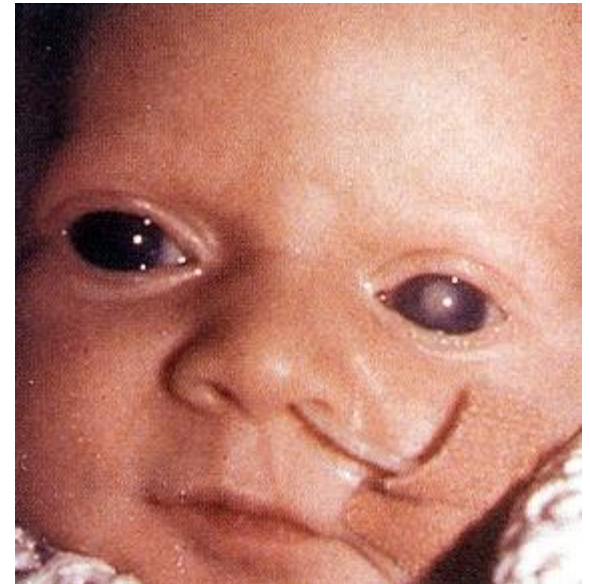
\*Za Magdalena Broś-Konopielko

# Zespół różyczki wrodzonej

## Triada różyczkowa Gregga

1. wady serca i dużych naczyń 48%;
2. wady narządu wzroku 71%;
3. zaburzenia słuchu 67% lub głuchota ;

zaburzenia  
neurologiczne i inne.





# Choroby infekcyjne o ciężkim przebiegu w ciąży:

- Grypa
- Poliomyelitis
- WZW B
- Ospa wietrzna
- **Tężec**
- **Błonica**

# Czy szczepienia są bezpieczne?

- U matki występuje ryzyko populacyjne:
  - tiomersal-50% rtęci (grypa, tężec, wzwb)
  - fenol (grypa)
  - drożdże (wzw B)
  - antygeny jaj- (grypa, żółta febra, MMR)
  - żelatyna (MMR, VZV, grypa)
- **zespół Guillain-Barre** - grypa z serotypem A/New Jersey, wzw B **zaostwienie POCHP** - grypa
- **zespoły demielinizacyjne i autoimmunologiczne (SM, RZS, SLE)** - rekombinowana szczepionka wzw B

# Zagrożenie dla płodu

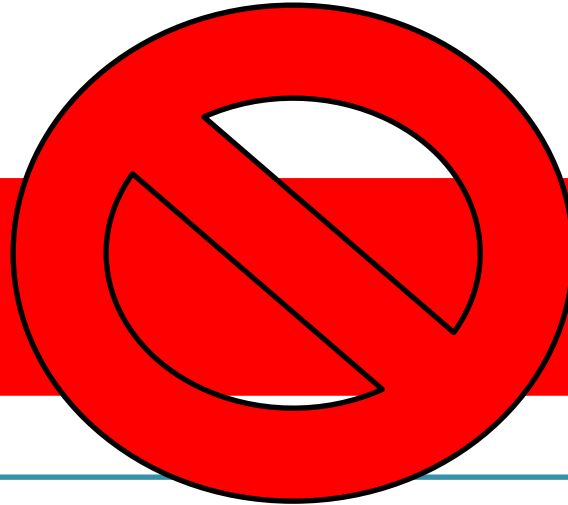
- Działanie teratogenne
- Zakażenie
- Nosicielstwo
- Wzrost ryzyka onkogenezy -> białka wirusowe mają potencjał czynników wzrostu

# EBM

- Brak badań nt. szczepień u ciężarnych
- Doniesienia o bezpieczeństwie:
  - grypa (martwy wirus)- 2000 przypadków
  - pneumokokowa (martwy drobnoustrój)
  - meningokokowa (martwy drobnoustrój)
  - VZV (żywy atenuowany wirus ospy wietrznej)  
- 362 przypadki
  - MMR (żywe wirusy odry, świnki, różyczki)-  
683 przypadki



Żywe



Atenuowane

Białkowe

# Planowanie ciąży



Wcześniejsze podanie szczepionki nie stanowi wskazania do przerwania ciąży!!!

# Szczepienia dopuszczone

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

## choroba

- Grypa
- WZW B
- Tężec
- Błonica
- Wścieklizna
- Meningokoki

## Typ szczepionki

- Martwy wirus
- Martwy rekombinowany
- Martwy toksoid
- Martwy toksoid
- Martwy inaktywowany
- Fragment białkowy

## Droga podania

- i.m.
- i.m.
- i.m.
- s.c. i.m.
- i.m.
- s.c. i.m.

# Grypa w ciąży

- Wzrost częstości poronień
- W ciąży występuje wzrost powikłań u kobiet
- Ryzyko hospitalizacji:
  - 1.4 w 14-20 Hbd
  - 4.7 w 37-42 Hbd
  - 1- dla kobiet 6 miesięcy po porodzie
- można uniknąć 1-2 hospitalizacje na 1,000 szczepionych ciężarnych

Neuzil, 1998r.



# częstość hospitalizacji / 10 000 zdrowych kobiet z powodu grypy



\*Za Magdalena Broś-Konopielko

# Zalecenia

- szczepić wszystkie zdrowe ciężarne, które > 14 Hbd od października do grudnia
- szczepić ciężarne z astmą, chorobami serca, cukrzycą, obniżoną odpornością przed sezonem grypowym niezależnie od trymestru ciąży

# Bezpieczeństwo

- lata 1959-1966
- 2291 dzieci, matek szczepionych p/w grypie = 1 astrocytoma (matka szczepiona również IPV)

Heinonen 1973

# Działania niepożądane?

- Ból w miejscu podania
- Gorączka i bóle mięśniowe utrzymujące się 6-12h, 1-2 dni od podania
- Reakcje anafilaktyczne uczulenie na białko kurze, gentamycynę

# WZW B

- Możliwy cięższy przebieg u ciężarnej
- wzrost częstości poronień i wcześniactwa, zapalenie wątroby u noworodków, wysokie ryzyko nosicielstwa u noworodków

# WZW B

- szczepionka: martwy antygen powierzchniowy wirusa uzyskany przez rekombinację wirusa w komórkach drożdży
- ryzyko dla płodu: nie jest potwierdzone
- Wskazania: przed i po ekspozycji 3-4 dawki i.m. (0, 1, 6 miesięcy)
- Ciężarne z grupy ryzyka:
  - Biorczynie czynników krzepnięcia
  - Nosicielstwo w rodzinie
  - Dożylne narkotyki
  - Ryzyko zawodowe
- po ekspozycji: immunoglobulina + szczepienie
- preparaty: Engerix-B, H-B vax

# WZW B - immunoglobulina

- kontakt z skontaminowaną krwią
- gwałt, stosunek z osobą w ostrej fazie WZW B
- domownik w ostrej fazie WZW B

Gall 2005

# Tężec – *Clostridium tetani*

- Beztlenowa bakteria gram ujemna, której toksyna powoduje silny skurcz tężcowy, jej spory są odporne na środki chemiczne i temperaturę
- Śmiertelność ciężarnych – 30%
- Śmiertelność noworodków – 60%



# Tężec - szczepionka

- atenuowana oczyszczona toksyna tężcowa + błonicza
  - Anafilaksja (tiomersal 0,1%)
  - Guillain-Barre syndrom
  - Neuropatia obwodowa
- Przeciwwskazania: groźne odczyny poszczepienne w przeszłości, cukrzyca, choroby nerek, niewyrównana ChNS

# Bezpieczeństwo szczepionki

	Dzieci z wadami		Dzieci zdrowe		P value=
całkowita liczba dzieci	21563		35727		0.39
liczba dzieci matek zaszczepionych	25	0.12	33	0.09	

Czeizel 1998

**Szczepienie nie powoduje wzrostu częstości poronień samoistnych**

Catindig 1998

# Wścieklizna

- droga zakażenia: ślina zainfekowanego zwierzęcia
- **w 100%** kończy się zgonem ciężarnej
- śmiertelność noworodków...
- szczepionka: martwy inaktywowany wirus
- po ekspozycji: szczepienie + specyficzna immunoglobulina HRIG po odpowiedniej kwalifikacji – brak badań nt. wpływu na płód
- odporność utrzymuje się przez **2-3 lata**

# Wścieklizna

- Profilaktyczne szczepienia:
  - ryzyko zawodowe
  - wyjazd w rejony endemiczne
  - choroba wśród domowników
  - obniżona odporność ciężarnej
  - ciężki przebieg chorób przewlekłych

# Krztusiec

- Współcześnie szczepienie przeciwko krzuscowi jest **ZALECANE** kobietom ciężarnym
- optymalnie 28-32 tyg ciąży
- można później

# Szczepionki przeciwwskazane w ciąży

- Ospa
  - Odra
  - Świnka
  - Różyczka
- } żywy, atenuowany  
wirus
- BCG
- żywa bakteria

# Przypadkowe podanie

- Podanie żywej szczepionki kobiecie w ciąży <12Hbd nie stanowi podstawy do przerwania ciąży
- Wzmoczone monitorowanie stanu zdrowia
- Raportowanie [www.vaers.org](http://www.vaers.org)

VAERS:Vaccine Adverse Event  
Reporting System



# W razie pytań proszę o kontakt

- [fil.dabrowski@gmail.com](mailto:fil.dabrowski@gmail.com)