

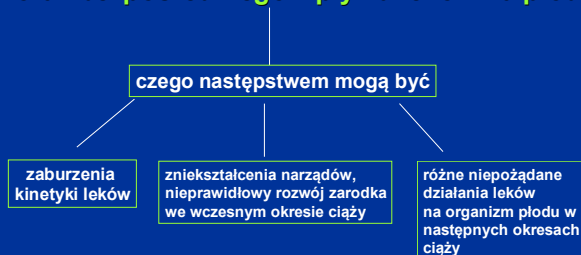
## Farmakoterapia w okresie ciąży

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

## Farmakoterapia kobiety ciężarnej

- podanie leku może być **niezbędne dla życia ciężarnej**, natomiast absolutnie **toksyczne dla dziecka**, czego następstwem są zaburzenia rozwojowe płodu (np. leki przeciwpadaczkowe), przed zastosowaniem terapii należy zadać sobie pytanie jaki jest jej możliwy niekorzystny wpływ na płód
- podanie leku **nie ma istotnego znaczenia dla zdrowia samej ciężarnej**, ale stanowi **niezbędny warunek** dla prawidłowego rozwoju nienarodzonego dziecka (np. kwas foliowy)
- z podania leku zarówno **matka**, jak i **dziecko** odnoszą **porównywalne korzyści** (np. antybiotyki stosowane w rozpoczynającym się zakażeniu wód płodowych)

Stosowanie leków w czasie ciąży wymaga szczególnej ostrożności z powodu zmian czynności narządów kobiety ciężarnej w różnych okresach ciąży oraz bezpośredniego wpływu leków na płód



## Wpływ ciąży na dostępność biologiczną

- **zmniejszenie** sekrecji kwaśnego soku żołądkowego
- **wzrost** pH w żołądku

**zwiększenie stopnia jonizacji leków  
o właściwościach słabych kwasów**

**zmniejszenie ich wchłaniania**

## Wpływ ciąży na dostępność biologiczną

- **zmniejszenie** czynności motorycznej żołądka i jelit
- **wydłużony** czas opróżniania żołądka (30-50%)

**przedłużone przebywanie w przewodzie pokarmowym leków ulegających efektowi pierwszego przejścia**

**zmniejszona ich biodostępność**

## Zmiany losów leków w organizmie kobiety ciężarnej

### ■ Wchłanianie

- **zmiana** przepływu krwi przez ściany przewodu pokarmowego
- **nudności i wymioty**
- **zwiększenie** ukrwienia skóry i błon śluzowych - zwiększenie wchłaniania leków podawanych dopochwowo i donosowo

## Zmiany losów leków w organizmie kobiety ciężarnej

### Dystrybucja:

- **zwiększenie** objętości krwi (35-40%), osocza (ok. 40-50%), całkowitej objętości płynów w organizmie (8 l) – hemodilucja, wzrost objętości dystrybucji, zwłaszcza leków hydrofilnych, zmniejszenie ich stężenia we krwi
- **zwiększenie** rzutu serca
- **zmniejszenie** stężenia albumin (20%) - wypieranie leków z połączeń z białkami przez hormony łożyskowe - zwiększenie frakcji wolnej leku, który może przechodzić do krążenia płodowego

## Dystrybucja leków u kobiet w ciąży

|                                                                                                                        |                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>zwiększenie</b> objętości krwi, osocza, płynów organizmu                                                            | ↑ $V_d$ leków hydrofilnych<br>↓ C                                                                |
| <b>zmniejszenie</b> stężenia albumin, wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe             | ↑ frakcji wolnej leku                                                                            |
| <b>zwiększenie</b> ilości tkanki tłuszczowej                                                                           | ↑ $V_d$ leków lipofilnych                                                                        |
| <b>nasilenie</b> procesów lipolizy i powstawania wolnych kwasów tłuszczowych, wypierających leki z połączeń z białkami | ↑ wolnej frakcji leku, zwłaszcza o charakterze kwaśnym, który może przechodzić do krążenia płodu |

## Dystrybucja leków u kobiet w ciąży

- stężenie **kwaśnej  $\alpha$ 1-glikoproteiny** nie ulega zmianie w ciąży niepowikłanej, ale może wzrosnąć w przypadku procesów infekcyjnych, zapalnych, nowotworowych, urazowych
- u płodu ↓ stężenie **kwaśnej  $\alpha$ 1-glikoproteiny** niż w osoczu matki – większa ilość wolnego (niezwiązanego) leku będzie obserwowana w osoczu płodu niż w osoczu matki

## Zmiany losów leków w organizmie kobiety ciężarnej

### Metabolizm:

- **indukcja** oksydacyjnych procesów metabolicznych – CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, UGT1A4 (dz. progesteronu)
- **inhibicja** enzymów CYP1A2, CYP2C19, upośledzenie procesów detoksykacji II fazy (zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym)

## Zmiany losów leków w organizmie kobiety ciężarnej

### Wydalanie:

- **zwiększenie** nerkowego przepływu osocza o 60-80% w I i II trymestrze ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze)
- **zwiększenie** przesączania kłębuszkowego o około 40-65%
- **szybsza** eliminacja leków i ich metabolitów wydalanych głównie drogą nerkową

## Okresy rozwojowe płodu

| Nazwa okresu        | Okres     | Procesy biologiczne                                                               | Zakłócenia rozwoju                                                 |
|---------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Blastogeneza</b> | 0-18 dnia | pierwszy podział zygoty, rozwój blastuli, różnicowanie embrioblastu i trofoblastu | śmierć zarodka, symetryczne i asymetryczne podwójne wady rozwojowe |

## Blastopatia

zaburzenie rozwoju zachodzące w czasie blastogenezy:  
pomiędzy zapłodnieniem a 18 dniem ciąży

### Podwójne wady rozwojowe:

- symetryczne: identyczne bliźnięta syjamskie,
- asymetryczne: bliźnięta syjamskie o zróżnicowanych zaburzeniach rozwojowych.

## Okresy rozwojowe płodu

| Nazwa okresu | Okres                | Procesy biologiczne                                                                                                | Zakłócenia rozwoju                                                                                                                |
|--------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Embriogeneza | 18 dzień - 8 tydzień | powstawanie narządów i układów, różnicowanie narządów, połączenie z układem krążenia matki, wyróżnicowanie łożyska | pojedyncze wady rozwojowe np. dysrafie (OUN), wady serca, naczyń, uszkodzenia przez wirusy, np. embriopatie po zakażeniu różyczką |

## Embriopatia

zaburzenie rozwoju zachodzące w czasie embriogenezy:  
18 dzień – 8 tydzień (pojedyncze wady rozwojowe);  
uszkodzeniu ulegają struktury nie zróżnicowane

**Okres krytyczny:** przedział czasu w którym czynnik uszkodzający może powodować wadę rozwojową.

Największe niebezpieczeństwo powstania wad rozwojowych: 4-8 tydzień ciąży.

## Okresy rozwojowe płodu

| Nazwa okresu | Okres             | Procesy biologiczne                                                 | Zakłócenia rozwoju                                           |
|--------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Fetogeneza   | 8 tydzień - poród | dalszy wzrost, zakończenie różnicowania narządów, dojrzewanie płodu | uszkodzenia przez zakażenie, np. przez krętki, toksoplazmoza |

## Fetopatie

zaburzenia rozwoju płodu, zachodzące w czasie fetogenezy, uszkodzenia dotyczą struktur zróżnicowanych, np. zaburzenia wydzielania wewnętrznego - brak hormonu tarczycy lub zaburzenia rozwoju umysłowego

## Klasyfikacja leków wg FDA

(ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód)

**A** – badania kontrolowane przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód,

**B** – badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie potwierdzono tego u kobiet ciężarnych,

## Klasyfikacja leków wg FDA (ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód)

**C** – badania na zwierzętach wykazały działania niepożądane na płód lecz brak jest badań kontrolowanych u kobiet ciężarnych (leki te można stosować, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu)

## Klasyfikacja leków wg FDA (ze względu na ryzyko szkodliwego działania na płód)

**D** – istnieje udokumentowane ryzyko szkodliwego działania leków na płód (leki te można stosować u kobiet ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki)

**X** – udokumentowane działanie szkodliwe na płód u ludzi, ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści: **bezwzględnie przeciwwskazane u kobiety ciężarnej**

## Niesteroidowe i nienarkotyczne leki przeciwbólowe zażywane w ciąży, znajdujące się na liście OTC

| Nazwa leku             | Kategoria ryzyka wg FDA w zależności od okresu ciąży Trimestr |    |     | Przenika przez łożysko | Zastosowanie w ciąży                                                              |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|----|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                        | I                                                             | II | III |                        |                                                                                   |
| Paracetamol            | B                                                             | B  | B   | Tak                    | Lek przeciwbólowy z wyboru                                                        |
| Kwas acetylosalicylowy | D                                                             | D  | D   | Tak                    | Przeciwwskazany z wyjątkiem szczególnych wskazań **                               |
| Ibuprofen              | B                                                             | B  | D   | Tak                    | Stosować z zachowaniem środków ostrożności; nie stosować w III trymestrze ciąży * |
| Ketoprofen             | B                                                             | B  | D   | Tak                    |                                                                                   |
| Naproxen               | B                                                             | B  | D   | Tak                    |                                                                                   |

\*\* - zwiększona śmiertelność okołoporodowa, skaza krwotoczna u noworodków, zmniejszenie ich masy ciała, przedłużona ciąża i poród, działanie teratogenne

\* - niedobór płynu owodniowego, przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego u płodu z następnym nadciśnieniem płucnym u noworodków, nefrotoksyczność, skaza krwotoczna u płodu.

## Środki ostrożności w czasie farmakoterapii w ciąży:

- W okresie rozrodczym, kobiety powinny **unikać samoleczenia**, w żadnym wypadku nie zażywać leków bez porady lekarskiej.
- W pierwszym trymestrze ciąży nie należy stosować żadnych leków, które nie są bezwzględnie konieczne.
- Unikać stosowania leków w okresie organogenezy oraz w okresie przedporodowym.

## Środki ostrożności w czasie farmakoterapii w ciąży

- Unikać polipragmazji.
- Stosować minimalne dawki działające leków możliwie przez krótki okres. Nie stosować leków o niedokładnie znanych właściwościach farmakologicznych.
- Należy pamiętać, że ciąża może w znacznym stopniu zmieniać reakcję kobiety na leki.

## Właściwości leku warunkujące przenikanie do mleka

- brak jonizacji
- dobra rozpuszczalność w tłuszczach
- nieznaczny stopień wiązania się z białkami krwi
- charakter słabo zasadowy

