

Zmiany farmakokinetyki leków w organizmie kobiety ciężarnej

Wchłanianie:

- upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego
- zmniejszona sekrecja soku żołądkowego
- zwiększenie jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów i zaburzeń ich wchłaniania
- zmiana przepływu krwi przez ściany przewodu pokarmowego
- nudności i wymioty

Zmiany farmakokinetyki leków w organizmie kobiety ciężarnej

Dystrybucja:

- zwiększenie objętości osocza i płynu pozakomórkowego (z powodu obecności łożyska i płodu),
- zmniejszenie stopnia wiązania leków z białkami (hipoalbuminemia).

Zmiany farmakokinetyki leków w organizmie kobiety ciężarnej

Metabolizm:

- indukcja oksydacyjnych procesów metabolicznych,
- upośledzenie procesów detoksykacji II fazy (zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym).

Zmiany farmakokinetyki leków w organizmie kobiety ciężarnej

Wydalenie:

- zwiększenie nerkowego przepływu osocza o 25-50%,
- zwiększenie przesączania kłębuszkowego o około 50%,
- szybsza eliminacja leków i ich metabolitów wydalanych głównie drogą nerkową.

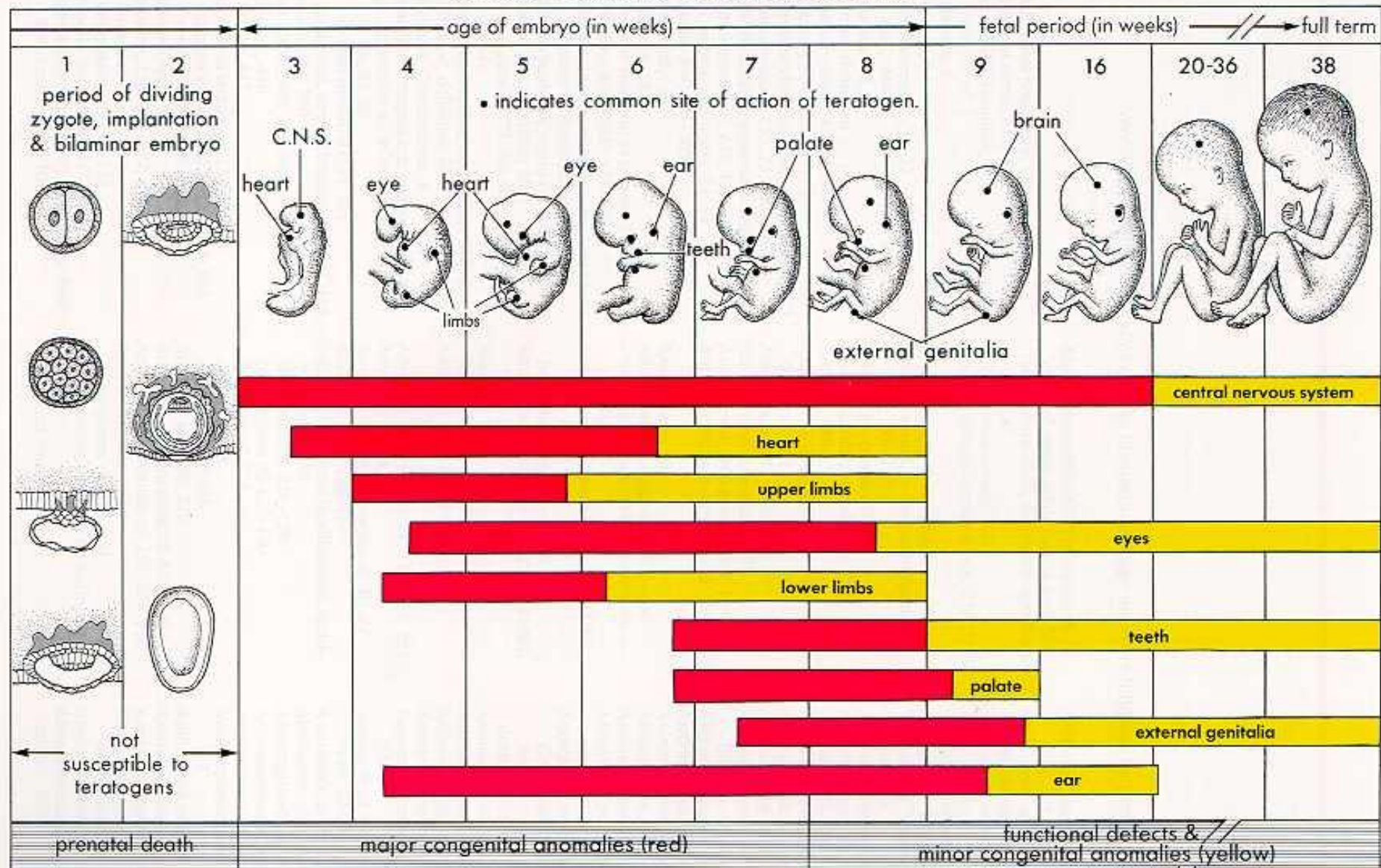
Skutki działania leku na płód zależą od:

- stężenia leku w tkankach płodu
- stężenia leku w krwiobiegu matki
- szybkości przenikania leku do krwiobiegu płodu
- czasu kontaktu leku z tkankami płodu
- dystrybucji leku w tkankach płodu
- metabolizmu leku u matki i płodu
- eliminacji leku z tkanek płodowych
- okresu rozwoju od chwili zapłodnienia

Zmiany rozwoju płodu pod wpływem leków w różnych okresach ciąży



CRITICAL PERIODS IN HUMAN DEVELOPMENT*



* Red indicates highly sensitive periods when teratogens may induce major anomalies.

Znane teratogeny

- Alkohol (Ethanol)
- Karbamazepina
- Cytotoksyczna chemioterapia
- Izotretinoina i Etretinat
- Lit
- Metimazol
- Misoprostol
- Fenytoina
- Talidomid
- Trimetoprim
- Kwas walproinowy
- Warfaryna

Działanie leków na płód i na organizm ciężarnej kobiety

- następstwa późne,
- karcynogenne i mutagenne

Stwierdzono częstszą zapadalność na białaczkę u dzieci, których matki były często poddane badaniom radiologicznym w czasie ciąży

Klasyfikacja leków w ciąży

Klasyczna klasyfikacja amerykańska (FDA) i australijska (ADEC) mają znaczenie międzynarodowe.

W Polsce stosowana jest w literaturze jest klasyczna klasyfikacja amerykańska, natomiast w charakterystykach produktów leczniczych stosowana jest klasyfikacja opisowa Europejskiej Agencji Leków (EMA)

Klasyfikacja leków wg FDA

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

Klasyfikacja leków wg ADEC

Kategoria A

Leki które stosowano u dużej liczby kobiet w ciąży albo kobiet w wieku rozrodczym i nie obserwowano wzrostu częstości powstawania wad albo innych bezpośrednich lub niebezpiecznych działań szkodliwych dla płodu.

Leki kategorii A

- preparaty uspokajające: melisa, Neospasmina;
- preparaty ziołowe o działaniu przeciwgorączkowym;
- preparaty odkazające drogi moczowe: Fitolizyna, Urosept;
- preparaty magnezowe;
- preparaty wapniowe;
- witaminy: większość witamin z grupy B, witamina C (należy unikać wysokich dawek), kwas foliowy;
- preparaty zobojętniające kwas solny: wapniowo-magnezowe
- czopki i maści stosowane przeciw hemoroidom;
- niektóre ziołowe syropy, stosowane w leczeniu kaszlu,

Klasyfikacja leków wg FDA

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

Leki kategorii B

- leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne – paracetamol, ibuprofen, ketoprofen, naproksen - kategoria B w I i II trymestrze, kategoria D w III trymestrze ciąży, jedynie paracetamol pozostaje w tej grupie B.
- opioidowe leki przeciwbólowe – morfina i jej pochodne w małych dawkach; stosowanie ich w dużych dawkach wywołuje działanie teratogenne u zwierząt, duże dawki morfiny zalicza się do kategorii D;
- leki przeciwalergiczne, leki antyhistaminowe – cetyryzyna i loratadyna

Klasyfikacja leków wg FDA

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

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 i ryzyko stosowania u kobiety ciężarnej przewyższa wszelkie możliwe korzyści:
bezwzględnie przeciwwskazane u kobiety ciężarnej

Klasyfikacja EMA leków stosowanych w ciąży

Kategoria 1.

W oparciu o dane dotyczące stosowania u ludzi lek wywołuje wady wrodzone gdy jest stosowany w okresie ciąży lub wywiera szkodliwe działanie farmakologiczne na przebieg ciąży lub rozwój płodu lub noworodka. Lek jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży lub podczas określonego trymestru ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny bezgłędnie stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i odpowiedni okres po okresie leczenia.

Leki kategorii X

Statyny, fibraty

Estrogeny, progestageny, testosteron, anty-androgeny, danazol

Metotreksat,

Jod radioaktywny,

Rybawiryna

Szczepienia: odra, różyczka, świnka MMR

Pochodne wit A

BDZ

Warfaryna

Misoprostol

Risk category of drugs during pregnancy

Category		Examples
A	Adequate studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the foetus	Inj. Mag. sulfate, thyroxine
B	Adequate human studies are lacking, but animal studies have failed to demonstrate a risk to the foetus or Adequate studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the foetus, but animal studies have shown an adverse effect on the foetus	Penicillin V, amoxicillin, cefactor, erythromycin, paracetamol, lignocaine
C	No adequate studies in pregnant women and animal studies are lacking or have shown and adverse effect on foetus, but potential benefit may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risk	Morphine, codeine, atropine, corticosteroids, adrenaline, thiopentone, bupivacaine
D	There is evidence of human foetal risk, but the potential benefits from use of the drug may be acceptable despite the potential risk	Aspirin, phenytoin, carbamazepine, valproate, lorazepam
X	Studies in animals or humans have demonstrated foetal abnormalities, and potential risk clearly outweighs possible benefit	Estrogens, isotretinoin, ergometrine

leki przeciwbakteryjne w ciąży

1. Penicyliny – B (FDA).
2. Cefalosporyny – B (FDA)
3. Makrolidy: klarytromycyna – C, azytromycyna – B (FDA)
4. Karbapenemy: tienem – C; meropenem – B (FDA)
5. Wankomycyna – C (FDA)
6. Aminoglikozydy: gentamycyna – C, tobramycyna – D, amikacina – C (FDA).
7. Tetracykliny: Doksacyklina – D (FDA)
8. Kotrimoksazol – C przeciwwskazany (antag kw.foliowego).
9. Fluorochinolony – C (FDA).
10. Metronidazol – B (FDA) – nie w I.
11. Nitrofurantoina – B (FDA) – w I i II. w III-nie bo ryzyka żółtaczki noworodków
12. Przeciwgruźlicze: izoniazyd – C, pirazinamid – C, etambutol – B, cykloseryna – C, ryfampicyna – C, streptomycyna – D, kanamycyna – D (FDA).

Antybiotyki przeciwwskazane w ciąży

- Fluorochinolony
- Tetracykliny
- Aminoglikozydy
- Sulfonamidy
- Nitrofurantoina (nie stosować w I trymestrze oraz krótko przed rozwiązaniem)
- Metronidazol (nie stosować w I trymestrze)
- Kotrimoksazol (nie stosować w I trymestrze oraz krótko przed rozwiązaniem)
- Chloramfenikol

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 trymestrze

Tabela 2. Leki stosowane w infekcjach układu moczowego i ich bezpieczeństwo w czasie ciąży

Lek	Potencjalne działania niekorzystne dla płodu
Antybiotyki beta laktamowe	Bezpieczne we wszystkich trymestrach ciąży
Aminoglikozydy	W pierwszych dwóch trymestrach ciąży ryzyko uszkodzenia słuchu lub nerek płodu. Leczenie krótkotrwałe (< 10 dni) może być bezpieczne w trzecim trymestrze
Fluorochinolony	Przeciwwskazane w ciąży ze względu na ryzyko rozwoju artropatii u płodu
Fosfomycyna	Unikać stosowania w pierwszym trymestrze
Nitrofurantoina	Unikać stosowania w trzecim trymestrze ze względu na ryzyko wywołania niedokrwistości hemolitycznej u płodu
Trimetoprim i sulfametoksazol	Unikać ze względu na potencjalne działanie antagonistyczne wobec kwasu foliowego u płodu w pierwszym trymestrze ciąży oraz ryzyko wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej u płodu w trzecim trymestrze

Leki przeciwcukrzycowe stosowane u kobiet w ciąży

- **standardowym leczeniem cukrzycy 1 stopnia jest insulina**
- W leczeniu stosuje się wstrzykiwane podskórnie krótko działającej insuliny ludzkie, szybko działające analogi insuliny oraz insuliny ludzkie o przedłużonym działaniu.
- Przeciwwskazane są doustne leki hipoglikemizujące, a także długo działające i bezszczytowe analogi insulin (41).
- Celem jest utrzymanie glikemii na czczo poniżej 100 mg%, a glikemii poposiłkowej < 120 mg% po godzinie lub < 140 mg% po 2 godzinach.

Leki przeciwcukrzycowe stosowane u kobiet w ciąży

■ cukrzyca 2 stopnia:

- należy unikać pochodnych **sulfonylomocznika**, zwłaszcza I generacji,
 - » mogą one spowodować hipoglikemię u noworodków.
- najczęściej używanym w ciąży jest **glibenklamid** (tuż przed porodem powinien być zastąpiony insuliną aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii u noworodka).

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

Nazwa leku	Kategoria ryzyka wg FDA w zależności od okresu ciąży Trymestr			Przenikanie 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	
Naproksen	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 następowym nadciśnieniem płucnym u noworodków, nefrotoksyczność, skaza krwotoczna u płodu.

Rozszczepienie wargi i podniebienia

- kwas walproinowy
- fenobarbital
- izotretinoina
- metotreksat



Figure 1 – Pre-operative appearance of the face.



Postepowanie w napadzie drgawek

- leki: siarczan magnezu
 - dawka wstępna 4-6g iv w 15-20 min
 - ew. kolejna dawka 2g iv
- diazepam – 10-20mg iv/ max 80-120mg
- jeśli wywiad wskazuje na padaczkę stosujemy iv leki, które ciężarna przyjmowała podczas ciąży
- leki najbezpieczniejsze: lamotrygina, karbamazepina, gabapentyna
- należy unikać fenytoiny, kw.walproinowego !

Leki przeciwpadaczkowe stosowane u kobiet w ciąży

- najbardziej teratogenne zagrożenie (1 na 250 – 0,4%) dla płodu.
- Najsilniej działające teratogennie: kwas walproinowy (kategoria D), fenytoina (kategoria D) i karbamazepina (kategoria D).
 - Do najczęstszych wad wrodzonych należą: rozszczep podniebienia lub wargi; swoista wada cewy nerwowej – rozszczep kręgosłupa (*spina bifida*) występuje szczególnie po leczeniu kwasem walproinowym.
 - leki mogą powodować niedorozwój palców i paznokci, tzw. „zespół hydantoinowy płodu”,
- Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji - kategoria C.

Tabela 6. Leki stosowane w leczeniu ciążowego lub przedciążowego nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych

Lek (kategoria FDA)	Dawka	Uwagi
Metyldopa (B)	250–500 mg/dawkę w 3–4 dawkach	Lek z wyboru
Labetalol (C)	100–200 mg/dawkę w 2–3 dawkach	Lek drugiego rzutu; może wiązać się z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu
Nifedypina (C)	5–10 mg 3–4 x dobę	Może hamować poród; razem z siarczanem magnezu może działać synergistycznie na obniżanie RR
Werapamil (C)	120–480 mg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych	Razem z siarczanem magnezu może działać synergistycznie na obniżanie RR
Dihydralazyna (C)	25–50 mg/dobę w 3 dawkach	Niewiele dostępnych badań; może powodować trombocytopenię u noworodków
β -adrenolityki (C)	w zależności od leku	Mogą obniżać przepływ maciczno-łożyskowy; należy unikać podawania atenololu
Hydrochlorotiazyd (C)	12,5–25 mg/dobę	Może powodować zaburzenia elektrolitowe, niezalecany do włączenia w ciąży, ale może być utrzymany w najniższych dawkach jeśli był stosowany przed ciążą
ACEI i antagoniści receptora angiotensyny (D)	Przeciwwskazane	

Tabela 5. Wybrane leki astmatyczne według klasyfikacji FDA			
Klasy leków	Kategoria FDA	Klasy leków	Kategoria FDA
β_2-mimetyki			
Salbutamol		C	
Terbutalina		B	
Formoterol		C	
Salmeterol		C	
Adrenalina		C	
wziewne GKS			
Beklometazon		C	
Budezonid		B	
Flutikazon		C	
Mometazon		C	
doustne GKS			
Prednizon		B	
Prednizolon		C	
Leki antyleukotrienowe			
Zafirlukast		B	
Montelukast		B	
Leki antyhistaminowe			
Loratadyna		B	
Cetyryzyna		B	
Feksofenadyna		C	

Tabela 3. Leki stosowane w wymiotach u ciężarnych

Leki przeciwhistaminowe	prometazyna cyklizyna cynaryzyna doksylamina dimenhydrynol
Pochodne fenotiazyny	prochlorperazyna chlorpromazyna perfenazyna tietylperazyna
Antagoniści receptora 5HT ₃	ondansetron
Inne	metoklopramid lewomepromazyna domperydon pirydoksyna (witamina B ₆)
Środki nefarmakologiczne	imbir

Tabela 4. Leki stosowane w zaburzeniach przewodności pokarmowego

Lek	Kategoria FDA	Grupa leku	Przechodzi przez łożysko	Uwagi
Wodorotlenek glinu Wodorotlenek magnezu (Alugastrin, Mallox)	B	Neutralizujące	?	Uznawany za bezpieczny I rzutu
Węglan wapnia (Rennie, Manti)	C	Neutralizujące	?	Uznawany za bezpieczny I rzutu
Alginian sodu (Gaviscon)	B	Ośłonowe	Nie	Uznawany za bezpieczny I rzutu
Symetykon	C	Zmniejszające wzdęcia	Nie	Uznawany za bezpieczny
Cymetydyna	B	Antagonista H ₂	Tak	Uznawany za bezpieczny II rzutu
Ranitydyna	B	Antagonista H ₂	Tak	Uznawany za bezpieczny II rzutu
Omeprazol	C	Inhibitor pompy protonowej	Tak	Uznawany za bezpieczny II rzutu
Senna	C	Pochodne antrachinonu	Nie	Uznawany za bezpieczny
Laktuloza	B	Substancje emulgujące	Nie	Uznawany za bezpieczny
Loperamid	B	Lek przeciwbiegunkowy	Nie	Uznawany za bezpieczny
Drotaweryna	C	Lek rozkurczający	Tak	Uznawany za bezpieczny
Hioscyna	B	Lek rozkurczający	Tak	Uznawany za bezpieczny

FAS

Opóźnienie rozwoju umysłowego i fizycznego

Wcześnieactwo, IUGR

Mikrocefalia

Małe szpary powiekowe

Mały nos

Wygładzona rynienka podnosowa

Cienka warga górna

Wady serca, nerek

Naczyniaki

Współczynnik podziału mleko-osocze (M/P)

Leki o współczynniku M/P powyżej 1 – w większym stopniu przenikają do mleka i organizmu karmionego dziecka

■ M/P zależy od:

1. Rozpuszczalności leku w tłuszczach
2. Masy cząsteczkowej leku
3. Zdolności do wiązania z białkami
4. Dawki leku i wielokrotności jej podawania
5. pH surowicy i mleka matki

Leki hamujące laktację

- Lewodopa
- Pirydoksyna
- Doustne środki antykoncepcyjne
- Atropina
- Bromokryptyna
- Kalcytonina
- Kodeina
- Leki moczopędne

Leki nasilające laktację

- Metoklopramid
- Cymetydyna
- Teofilina
- Amfetamina
- pochodne fenotiazyny
- Haloperidol
- Imipramina
- α -metyldopa

Kategorie ryzyka laktacyjnego według Prof. Hale'a:

L1 „najbezpieczniejsze”

Grupa ta obejmuje leki, które były przyjmowane podczas laktacji przez dużą liczbę matek bez żadnego zaobserwowanego negatywnego efektu u karmionego dziecka. Na lekach z tej grupy były przeprowadzane badania wśród matek karmiących piersią, które nie wykazały ryzyka dla dziecka ani możliwości odległego działania szkodliwego. Obejmuje także produkty lecznicze niedostępne drogą doustną dla dziecka.

L2 „bezpieczniejsze”

Grupa ta obejmuje leki, które były stosowane u ograniczonej liczby matek, które nie wykazały działań niepożądanych u karmionych dzieci. Grupę tą stanowią także leki, dla których istnienie ryzyka po zastosowaniu leku jest mało prawdopodobne.

L3 „prawdopodobnie bezpieczne”

Nie istnieją kontrolowane badania na grupie kobiet karmiących piersią, jednakże ryzyko niepożądanego działania leku u karmionego dziecka jest możliwe. Tyczy się także leków, dla których badania wykazały tylko minimalny niezagrażający efekt niepożądany. Lek należący do tej grupy powinien być podany tylko wtedy, gdy korzystny efekt przewyższa ryzyko, które niesie dla karmionego dziecka. Ponadto wszystkie nowe leki, które nie mają przeprowadzonych odpowiednich badań, są automatycznie kwalifikowane do tej grupy, co jest niezależne od tego, jak bardzo mogą być bezpieczne dla karmionego dziecka.

L4 „prawdopodobnie szkodliwe”

Dla leków z tej grupy istnieją dowody szkodliwego wpływu na karmione dziecko albo wytwarzanie mleka, jednakże korzyści z ich zastosowania u matek karmiących mogą być akceptowalne pomimo ryzyka dla dziecka (np. jeżeli zastosowanie leku jest niezbędne dla ratowania życia albo z powodu zagrażającej poważnej choroby, w sytuacji, w której nie ma możliwości zastosowania innego, bezpieczniejszego preparatu lub jest on nieskuteczny).

L5 „szkodliwe”

Badania na grupie matek karmiących piersią wykazały istotne i udokumentowane ryzyko dla dziecka w oparciu o doświadczenia na ludziach. Grupę tą stanowią także leki o wysokim ryzyku szkodliwości dla dziecka. Ryzyko zastosowania leku z tej grupy u kobiety karmiącej piersią stanowczo przewyższa każdą możliwą korzyść z karmienia. Leki z tej grupy są przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.