

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.09.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 06.09.2009

© Akademia Medycyny

Poniższa praca stanowi rozdział z książki pt. *Anestezjologia w położnictwie i medycynie perinatalnej. Zasady i praktyka* pod red. K.M. Kuczkowskiego i L. Drobnika, wydanej w październiku 2009 r. przez Wydawnictwo MediPage.

Przepływ leków przez łożysko *Transplacental drug transfer*

Claudia L. Fernandez¹, Krzysztof M. Kuczkowski²

¹ Hospital Gral de Agudos Buenos Aires, Argentina

² Texas Tech University Health Sciences Center, El Paso, Texas, USA



Streszczenie

Ludzkie łożysko spełnia niezwykle ważną rolę zarówno jako bariera ochronna, jak i jest niezbędne do normalnego wewnątrzmacicznego rozwoju płodowego. Celem tej pracy jest przedstawienie krótkiego przeglądu przepływu leków przez łożysko i bezpieczeństwa stosowania leków w trakcie leczenia farmakologicznego prowadzonego w czasie ciąży. Pomimo że nasze rozumienie mechanizmów molekularnych i dynamiczności przezłożyskowego transportu leków jest coraz pełniejsze, wciąż jednak staramy się w pełni poznać zachodzące zmiany fizjologiczne i ich wpływ na pacjentki. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 416-439.*

Słowa kluczowe: *cięża, łożysko, przepływ leków, rozwój płodu, toksyczność leków, karmienie piersią, znieczulenie w ciąży, medycyna perinatalna*

Summary

The human placenta serves an important role both as a protective barrier as well as in normal intrauterine fetal development. The purpose of this review is to provide a brief overview of the drug transport across the placenta and safety of various medications in pregnancy. Although our understanding of the molecular mechanics and dynamics of transplacental drug transfer is increasing, much work is still needed to fully appreciate the significance of placental drug transporters in the face of increasing drug administration in pregnancy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 416-439.*

Keywords: *pregnancy, placenta: drug transfer, fetal development, drug toxicity, breast feeding, obstetric anesthesia, perinatal medicine*

„Życie jest tym, co przydarza ci się w momencie, gdy jesteś
zajęty realizowaniem innych przedsięwzięć”.

John Lennon

Pracę tę dedykujemy naszemu synowi
Krzysztofowi M. Kuczkowskiemu Juniorowi
z okazji czwartej rocznicy jego urodzin
Wiedzeni miłością
Claudia i Krzysztof
Buenos Aires, Argentyna, 5 lipca 2009 roku

Istnieje ścisła współzależność pomiędzy matką a jej płodem. Płód otrzymuje odżywienie i utlenienie od swojej matki, jednak naraża go ona na działanie wszystkich substancji, na które sama jest wystawiona. Wszystkie leki podawane w trakcie ciąży mogą oddziaływać na płód [1-3].

Łożysko

Struktura

Łożysko jest narządem o kształcie owalnym; pośredniczy ono między matką a jej płodem. Pełni funkcję płuc oraz układu żołądkowo-jelitowego i wydalniczego płodu [1,4-9]. Pozwala na swobodny przepływ niektórych substancji, a dla innych stanowi barierę. W czasie ciąży rozwija się, tworząc wielką powierzchnię wymiany między matką a płodem. W końcowym okresie osiąga ono wagę około 500 g.

Podstawową strukturę łożyska stanowi płyta kosmkowa. Jest to silnie unaczyniony element tkanki płodu, przykryty przez kosmówkę (zewnętrznie położoną tkankę płodu). Kosmówka składa się z dwóch warstw – syncytium trofoblastycznego (zespólni) i cytotrofoblastu. Poprzez przestrzeń międzykosmkową syncytium trofoblastyczne kontaktuje się bezpośrednio z krwią matki. Substancje przechodzące od matki do płodu wędrują z krwią matki z przestrzeni

międzykosmkowej, przenikają przez warstwy trofoblastu, rodzaj tkanki łącznej płodu, i po ostatecznym przejściu przez ścianę naczyń włosowatych płodu wpadają do jego układu krwionośnego.

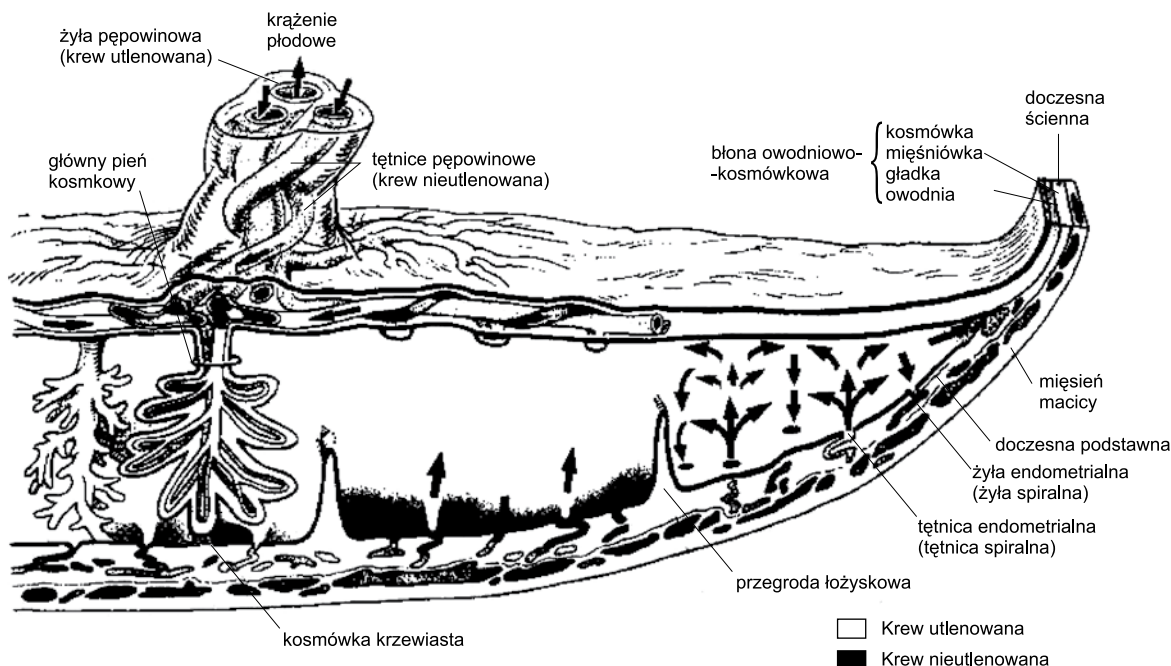
W warunkach prawidłowych nie istnieje żadne trwałe połączenie pomiędzy krążeniem płodu a krążeniem matki.

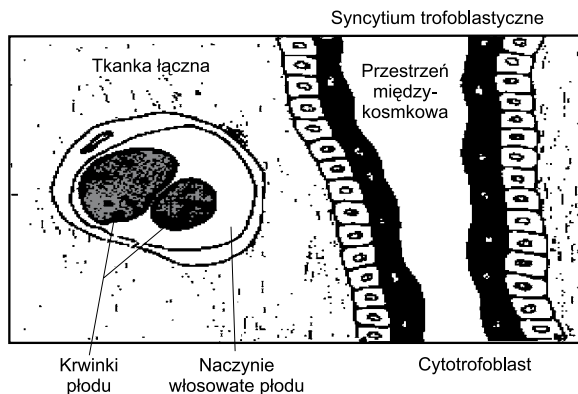
Może się jednak zdarzyć pęknięcie któregoś kosmka, umożliwiające przedostanie się komórek płodowych do przestrzeni międzykosmkowej i do krążenia matki. W takim przypadku może pojawić się uczulenie matki na krew płodu (izoimmunizacja).

Krążenie maciczno-łożyskowe

Przepływ maciczno-łożyskowy w końcowym okresie ciąży dochodzi do około 600 ml/min [1]. Krew matki dociera do łożyska poprzez doczesną podstawową, wlewając się do przestrzeni międzykosmkowej przy każdym skurczu serca matki przez około 120 tętniczek spiralnych położonych prostopadłe do ściany macicy. Ciśnienie krwi powoduje wymuszony przepływ krwi do przodu i na boki, tak że krew omywa płytę kosmkową. Nieustannie dopływająca krew zostaje wtłoczona do przestrzeni międzykosmkowej, a po otwarciu żył wypływa przez żyły maciczne i miednicowe [1-9].

W tętnicach maciczno-łożyskowych znajdują się głównie receptory adrenergiczne. Jakikolwiek czynnik





powodujący zmniejszenie centralnego ciśnienia żylnego bądź systemowego ciśnienia tętniczego (np. ucisk na żyłę główną dolną i aortę brzuszną, hipowolemia, zmniejszenie kurczliwości serca wywołane lekami) może spowodować wyzwolenie katecholamin.

Stymulacja układu współczulnego wywołuje skurcz tętnicy macicznej oraz znaczne zmniejszenie perfuzji łożyska. Ten skurcz naczyń, pomimo utrzymywania się stałego ciśnienia tętniczego, może zmniejszyć krążenie łożyskowe.

W końcowym okresie ciąży krążenie maciczno-łożyskowe odbywa się w stanie największego rozszerzenia naczyń. W tych warunkach przepływ krwi zależy głównie od ciśnienia tętniczego matki [1-9].

Na dopływ krwi do łożyska mogą wpływać również zmiany ciśnienia wewnątrzmacicznego oraz specyfika skurczów macicy.

Można stwierdzić w podsumowaniu, że podstawową przestrzeń wymiany w łożysku stanowi przestrzeń międzykosmkowa, w której krew matczyzna styka się z tkanką płodu. Ciągły ruch krwi w tej przestrzeni zależy od ciśnienia, pod jakim krew w nią wnika. Na perfuzję łożyska wpływa stan kurczliwości naczyń macicy oraz zmiany ciśnienia wewnątrzmacicznego.

Czynności

Synteza i metabolizm

Łožysko posiada systemy enzymatyczne, umożliwiające syntezę różnych hormonów, w tym: estrogenów, progesteronu, gonadotropiny kosmkowej oraz laktogenu łożyskowego (aktualnie zwanego somatomammotropiną kosmkową – *przyp. red.*). Laktogen, występujący obficie u matki, a nie u płodu, poprzez blokowanie wychwytu i obwodowego zużyciwania glukozy przyczynia się do powstania oporności matki na insulinę.

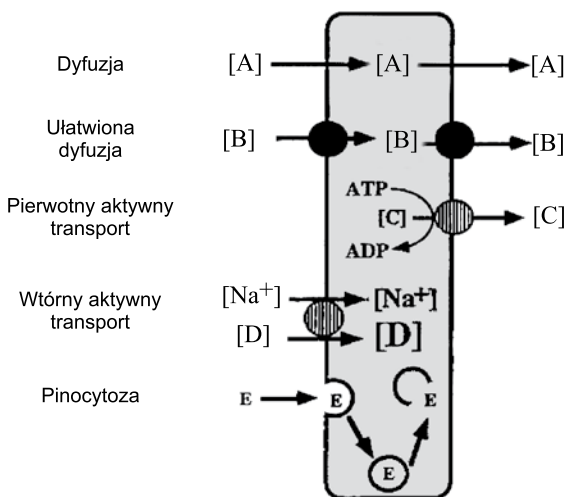
Sprzyja on również mobilizacji i utylizacji wolnych kwasów tłuszczowych. Wymienione efekty zapewniają płodowi szybkie dostarczenie i dostępność glukozy [9].

Łožysko zawiera wyspecjalizowane receptory komórkowe oraz enzymy. Do tych struktur należą receptory beta-adrenergiczne, a także enzymy takie jak cyklaza adenylowa, fosfataza zasadowa czy pseudocholinoesteraza. Pozostałe dwa enzymy: katecholo-O-metylotransferaza i monoaminooksydaza uniemożliwiają przedostawanie się przez łożysko katecholamin.

W badaniach wykazano, że łożyskowe enzymy drugiej fazy, a w szczególności UDP-glukoronylotransferaza (UGT), odgrywają ważną rolę w detoksykacji leków w łożysku; wspomniane badania pozwoliły na określenie z dużą dokładnością, jakie typy leków i w jakich dawkach mogą zminimalizować narażenie płodu na stężenia toksyczne [10-42].

Immunologia

Bariera łożyskowa daje organizmowi matki możliwość akceptacji płodu (który nie stanowi części samej matki). Pełni ona także rolę filtra, pozwalając na selektywny transport przeciwciał do płodu. Niektóre z tych przeciwciał pomagają w osiągnięciu odporności płodu. Inne – przeciwnie: mogą spowodować jego chorobę. W przypadku izoimmunizacji płodu przez Rh przeciwciała matczyne, specyficzne w stosunku do ciałek czerwonych płodu, przechodzą przez łożysko i powodują hemolizę płodu oraz niedokrwistość.



Przeciwciała, będące produktem chorób autoimmunologicznych matki (takich jak nadczynność tarczycy, zakrzepowa plamica małopłytkowa, miastenia, toczeń rumieniowaty układowy), także mogą atakować tkanki płodu [9].

Wymiana łożyskowa

Pod względem czynnościowym łożysko stanowi skomplikowany narząd wzajemnej wymiany. Pod tym względem podobne jest ono do bariery krew-mózg. Bariere tę nieustannie przekraczają różnorodne składniki odżywcze, produkty rozpadu i toksyny. Większość tych substancji przenika poprzez zwykłą dyfuzję. Inne, takie jak substancje polarne rozpuszczalne w wodzie, potrzebują pomocy, aby móc przejść przez lipidowe błony łożyska. Do takich substancji należą m.in. pozostałości metaboliczne, składniki odżywcze oraz niektóre leki.

Wśród bardziej skomplikowanych procesów przechodzenia przez barierę wymienić można dyfuzję ułatwioną, transport aktywny, endocytozę oraz przepływ wymuszony. W odróżnieniu od dyfuzji prostej i ułatwionej wymienione procesy wymagają dostarczenia energii [2,5].

Dyfuzja prosta

Większość leków i gazów oddechowych przenika przez łożysko poprzez zwykłą dyfuzję i nie wymaga dostarczenia energii. Ilość substancji, która przechodzi od matki do płodu, zależy jedynie od różnicy stężeń substancji u płodu i w organizmie matki [2-5,9].

Równanie Ficka opisuje czynniki wpływające na przebieg procesu:

$$Q/T = k \times A \frac{(C_m - C_f)}{X}$$

gdzie:

Q/T – ilość substancji przenikającej w jednostce czasu

k – stała dyfuzji

A – powierzchnia dyfuzji

C_m – stężenie w organizmie matki

C_f – stężenie u płodu

X – grubość błony

Dyfuzja ułatwiona

Podobnie jak w wypadku dyfuzji prostej substancje przemieszczają się w zależności od gradientu stężeń. Prędkość przenikania jest jednak większa niż wynikałoby to z prawa Ficka; zjawisko to dotyczy sub-

stancji niezbędnych dla płodu, takich jak glukoza czy mleczany. Nie pociąga ono za sobą zużycia energii [9].

Transport aktywny

W tym wypadku transport odbywa się wbrew gradientowi stężeń. Aktywnie przemieszczane są takie substancje jak aminokwasy, wapń, żelazo oraz witaminy A i C [9].

Pinocytoza i endocytoza

Niektóre wielkie cząsteczki zostają otoczone błoną komórkową, przeniesione i uwolnione do płodowego nurtu krwi. W ten sposób przedostaje się immunoglobina G (IgG). W trofoblaście znajdują się specyficzne dla niej receptory.

Niewielkie wakuole owijają tę globulinę, przenosząc ją, a następnie uwalniając.

Filtracja i przepływ wymuszony

Przejście wody z jednego układu do drugiego dokonuje się za sprawą sił hydrostatycznych i osmotycznych; wraz z wodą mogą przedostawać się małe cząsteczki. Zjawisko to nie ma znaczenia w przypadku łożyska ludzkiego.

Wymiana oddechowa

Gazy oddechowe przechodzą poprzez prostą dyfuzję. Na poziomie tkanek wzajemna wymiana oddechowa zależy również od interakcji tlenu i CO₂ z hemoglobiną, a także od charakteru przepływu krwi i tlenu w naczyniach macicznych oraz pępowinowych.

Na proces utleniania płodu wpływają liczne czynniki

Hemoglobina płodowa wiąże się bardzo silnie z tlenem, sprzyjając pobieraniu tlenu z krwi matczynej. Wysokie stężenie hemoglobiny płodowej oraz większy rzut serca na jednostkę masy ciała niż u dorosłych tworzą skuteczny system poboru i dystrybucji tlenu w obrębie organizmu płodu [2,9].

Przekazany tlen przenika łożysko proporcjonalnie do przepływu krwi i nie zależy to od powierzchni ani grubości łożyska. Przepływ gazu jest zdeterminowany przez gradient między parcjalnymi ciśnieniami tlenu u matki i u płodu. Do przechodzenia tlenu do płodu przyczynia się również względna różnica w powinowactwie do tlenu między hemoglobiną matczyną i płodową.

Krzywa dysocjacji hemoglobiny płodowej jest przesunięta w lewo względem krzywej właściwej dla

dorosłych. W efekcie ta sama objętość krwi płodowej o określonym pO_2 zawiera więcej tlenu niż krew osoby dorosłej, a tlen krwi płodu jest silniej związany z hemoglobina.

Dwutlenek węgla

CO_2 szybko przenika przez łożysko. Niewielka różnica pomiędzy stężeniami pCO_2 we krwi płodu i matki może wynikać z przecieków lub nierównomiernego rozdziału przepływu krwi matki i płodu w obrębie unaczynienia łożyska.

Na CO_2 wywiera wpływ metabolizm łożyska. Hemoglobina płodowa ma mniejsze powinowactwo do CO_2 niż hemoglobina matki.

Hiperwentylacja matki prowadzi do zmniejszenia pCO_2 . Oba te czynniki sprzyjają przechodzeniu CO_2 od płodu do matki.

Ponadto tlen i dwutlenek węgla oddziałują na siebie wzajemnie w zależności od stopnia połączenia każdego z nich z hemoglobina.

Przechodzenie łożyskowe jednego z gazów zwiększa wymianę drugiego z nich.

Utlenienie płodu

Dla płodu jedynym źródłem krwi utlenowanej jest jego matka. Żyła pępkowa przenosi krew utlenowaną do płodu, gdzie łączy się z układem żyły wrotnej. Stąd większość krwi przepływa przewodem żylnym (*ductus venosus*) do żyły głównej dolnej, omijając wątrobę. Reszta krwi przechodzi poprzez wątrobę za pośrednictwem żyły wrotnej i żył wątrobowych.

Bogata w tlen krew wypływająca z wątroby osiąga prawy przedsionek i przepływa przez otwór owalny (*foramen ovale*) do lewego przedsionka. Tutaj miesza się ona z krwią z żyły płucnej i poprzez lewą komorę dociera do aorty płodu.

System ten zapewnia dopływ dobrze utlenowanej krwi do krążenia wieńcowego i mózgowego. Krew powracająca z głowy, mózgu i górnej połowy ciała dopływa do prawego przedsionka poprzez żyłę główną górną. W ten sposób łączy się ona z krwią, którą niesie żyła główna dolna z dolnej połowy ciała, przechodząc przez prawą komorę i tętnicę płucną [1,2,9].

Większość krwi z tętnicy płucnej unika przejścia przez płuca za pośrednictwem obejścia przez przewód tętniczy (przewód Botalla), dochodząc bezpośrednio do aorty zstępującej. Tętnice pępowinowe odchodzące od tętnic biodrowych wewnętrznych transportują krew odtlenowaną od płodu do łożyska [9].

Podanie matce leków może wywierać wpływ na płód w dwojaki sposób:

1. Poprzez bezpośrednie oddziaływanie na płód.
2. Pośrednio, wpływając na krążenie maciczno-łożyskowe.

Zmiany, które wywołuje ciąża w fizjologii matki

Zaburzenia hematologiczne

- Zwiększenie objętości osocza (od 40% do 50%)
- Zwiększenie objętości krwi
- Niedokrwistość spowodowana przewodnieniem (hematokryt 35%)

Zmiany sercowo-naczyniowe

- Zwiększenie rzutu serca
- Zespół żyły głównej dolnej (niedociśnienie w leżeniu na plecach)

Zmiany oddechowe

- Zwiększenie wentylacji płucnej (o 70%)
- Zmniejszenie czynnościowej pojemności rezydualnej
- Obrzęk dróg oddechowych
- Zmniejszenie $PaCO_2$ (o 30%)

Zmiany żołądkowo-jelitowe

- Wydłużenie czasu opróżniania żołądka
- Zmniejszenie napięcia zwieracza przełykowego (reflaksu)
- Zmodyfikowana odpowiedź na leki
- Zmniejszenie minimalnego stężenia płucnego (MAC) środków wziewnych
- Zmniejszenie zapotrzebowania na miejscowe środki przeciwbólowe

Czy związane z ciążą zmiany fizjologiczne mogą zaburzać farmakokinetykę leków?

Jedną z najwcześniej pojawiających się zmian w fizjologii matki stanowi wzrost aktywności hormonalnej. W okresie początkowym kosmówkowa gonadotropina łożyskowa zapobiega zanikowi endometrium, podtrzymując ciało żółte – źródło progesteronu i estrogenów, które zapewnia rozwój endometrium [2,5,6,9]. Poczynając od 12 tc. łożysko stanowi podstawowe źródło progesteronu i estrogenów (estriolu).

Co bardzo ważne, wzrost produkcji progesteronu utrzymuje się aż do trzeciego trymestru, w którym jego stężenie w osoczu ponad 20-krotnie przewyższa wartości właściwe dla kobiety nieciążarnej.

Pochodne steroidów wykazują działanie przeciwbólowe; w 1955 roku Laubach wprowadził hydroksydion do stosowania w indukcji.

Z podobnym skutkiem użyto w przeszłości połączenia alfadolonu z alfaksolonom (Althesin, Alfatone; w Europie ten sposób leczenia, stosowany w latach 60. i 70. ubiegłego wieku, zarzucono – *przyp. red.*).

Najsilniejszym działaniem przeciwbólowym z grupy „naturalnych” steroidów wyróżnia się pregnanolon, metabolit progesteronu. Badanie porównujące Althesin z pregnanolonem wykazało, że pregnanolon osiągał 50% mocy anestetyku syntetycznego (Althesinu).

Eksperymenty na szczurach wykazały, że pochodne progesteronu łączą się z receptorami GABA hipokampa i rdzenia, przez co potęgują działania blokujące GABA, zmieniając przewodnictwo chloru. Poza działaniem na receptory GABA anestetyki steroidowe mogą wywierać wpływ na dwuwarstwową błonę lipidową komórek nerwowych. Potwierdza to istniejąca korelacja między siłą znieczulenia steroidów a stabilizacją błony erytrocytów.

Podobne efekty wykazano dla progesteronu (zwiększenie jego stężenia może stanowić zasadniczą przyczynę poprawy działania licznych czynników znieczulających, wytwarzanych w ciąży) [9].

W czasie ciąży zmieniają się również: absorpcja, dystrybucja, łączenie z białkami (wskutek działania estrogenów) oraz eliminacja podawanych matce leków.

Parametry oddechowe zaczynają się zmieniać począwszy od 4 tc.: objętość oddechowa zwiększa się o 40%, wzrost częstości oddechowej zawiera się w przedziale od 10% do 15%, notuje się niewątpliwe zmniejszenie czynnościowej pojemności rezydualnej, objętości rezerwy oddechowej i objętości rezydualnej.

Hiperwentylacja matki (wzrost liczby oddechów na minutę sięgający 50%) oraz zmniejszenie rezydualnej pojemności czynnościowej uwydatniają wychwyty wdychanych anestetyków w trakcie ciąży. Te zmiany – w połączeniu ze zwiększonym rzutem serca – powodują, że czas indukcji przy stosowaniu wziewnego czynnika znieczulającego może być u kobiet ciężarnych krótszy.

Badanie, w którym podawano doustnie paracetamol, mierząc czas opróżniania żołądka, nie wykazało większego opóźnienia aż do ostatniego etapu

porodu; opóźnienie to było większe, kiedy jako analgetyki stosowano w trakcie okresu rozwarcia opiaty. Zmniejszenie perystaltyki żołądkowo-jelitowej w tych przypadkach może zaburzyć wchłanianie leków podawanych doustnie.

W okresie ciąży objętość osocza zwiększa się o około 50%, a całkowita objętość płynu w organizmie o ponad 8 l.

Zwiększenie objętości także może powodować przyspieszenie usuwania leków z osocza. Maksymalne i minimalne osoczowe stężenia leku podanego w tej samej dawce będą istotnie wyższe u pacjentki nieciążarnej niż u kobiety pomiędzy 10 tc. a 40 tc.

Objętość krwi i rzut serca także wzrastają; znacząco zwiększa się również krążenie macica-łożysko; przy końcu ciąży przepływ macica-łożysko wynosi od 500 ml/min do 700 ml/min, z czego 80% przenika do przestrzeni międzykosmkowej, to zaś stanowi od 10% do 20% rzutu serca. Modyfikacja tego przepływu wywiera wyraźny wpływ na przenikanie łożyskowe leków.

W trakcie akcji porodowej skurcz macicy zmniejsza krążenie łożyskowe. Z tego powodu, jeśli w tym momencie dokonuje się iniekcji leku matce, uzyskuje się jego minimalny przepływ do łożyska, zaś wymiana leku między krwią krążącą a tkankami powoduje spadek jego stężenia osoczowego, zanim powtórnie ulegnie stabilizacji krążenie łożyskowe [2,5,9].

Zawartość białek osoczowych ulega zmniejszeniu, dotyczy to w szczególności albuminy. Wolne kwasy tłuszczowe i leki kwaśne (np. salicylany, leki przeciwdrgawkowe, benzodwiazepiny) współzawodniczą w uzyskaniu dostępu do miejsc możliwych połączeń, skoro ich liczba uległa zmniejszeniu. Leki, których dotyczy to zjawisko, z powodu zmniejszonej możliwości połączenia z białkami krążą w osoczu w większej ilości w postaci wolnej, co może nasilać ich działanie.

Leki zasadowe, do których należą: propranolol, anestetyki miejscowe i opiaty, łączą się głównie z kwasną alfa-1-glikoproteiną, której stężenie w osoczu zasadniczo nie ulega zmianie w ciąży niepowikłanej; może ono jednak wzrosnąć w przypadku procesów infekcyjnych, zapalnych, nowotworowych i urazowych [9].

Ponieważ u płodu notuje się niższe stężenie alfa-1-glikoproteiny niż w osoczu matki, może to sprawić, że większa ilość wolnego (niezwiązanego) leku (na przykład propranololu lub lidokainy) będzie występować w osoczu płodu niż w osoczu matki.

Liczba płytek krwi, zawartość czynników I, VII-X i XII oraz stężenie fibrynogenu także zwiększają się w trakcie ciąży za sprawą mechanizmu przeciwdziałającego krwawieniom, którymi zwykle kończą się ciążę.

Metabolizm wątrobowy niektórych leków może nasilić się w trakcie ciąży z powodu indukcji enzymatycznej, związanej z działaniem progesteronu, i dodatkowo może wzrosnąć prędkość eliminacji tych leków.

Estrogeny mogą działać w odwrotnym kierunku, wywołując zmniejszenie aktywności enzymatycznej wątroby. Przepływ osoczowy nerkowy i filtracja kłębuszkowa w czasie ciąży wzrastają [9]. Klirens kreatyniny także wzrasta o prawie 50%. Ponieważ reabsorpcja cewkowa nie zmienia się, należy oczekiwać szybszej eliminacji przez nerki takich leków jak pankuronium.

Kiedy lek podawany ciężarnej przechodzi do łożyska?

Jakie czynniki wpływają na jego stężenie?

Większość leków przenika przez łożysko w mechanizmie prostej dyfuzji.

Łatwość przejścia zależy od rozpuszczalności w tłuszczach. Leki szybko przechodzące przez barierę krew-mózg identycznie zachowują się w odniesieniu do łożyska.

Stężenie leków po matczynej stronie łożyska określa stopień ekspozycji na nie płodu [1-4,9].

Po przekroczeniu przez lek bariery łożyskowej jego stężenie w osoczu zależy od: stopnia połączenia z białkami płodowymi, rzutu serca, wychwytu przez tkanki, metabolizmu i wydalania.

Czynniki, które mają znaczenie przy przechodzeniu przez łożysko

1. Metabolizm matki i eliminacja leku
2. Ciężar cząsteczkowy (mniejszy niż 600)
3. Rozpuszczalność w tłuszczach
4. Stopień jonizacji
5. Połączenie z białkami osocza
6. Podana dawka, szybkość podania
7. Łożyskowa biotransformacja leku
8. Powierzchnia przechodzenia i droga dyfuzji
9. Wiek łożyska
10. Dołączenie adrenaliny
11. Interakcje farmakologiczne

Metabolizm matki i eliminacja leku

Estry i ich pochodne, takie jak trimetafan, prokaina i suksametanium, są rozkładane przez cholinesterazę i przez to cechują się krótszym półokresem trwania, zatem docierają do płodu w ilości zbyt małej, żeby wywołać dostrzegalne działanie.

Ciężar cząsteczkowy

Substancje o ciężarze cząsteczkowym mniejszym niż 600 Da szybko przenikają przez łożysko. Jest ono względnie nieprzepuszczalne dla cząsteczek o ciężarze przekraczającym 1000 Da, a ponieważ większość leków podawanych ciężarnej w okresie przedporodowym i w trakcie porodu ma ciężar cząsteczkowy zawierający się w przedziale od 250 Da do 450 Da, łatwo przekraczają one łożysko. Wyjątek stanowią insulina i heparyna, które ze względu na duży ciężar cząsteczkowy nie mogą przekroczyć tej bariery.

Rozpuszczalność w tłuszczach

Związki cechujące się bardzo dobrą rozpuszczalnością w tłuszczach przenikają do łożyska łatwiej niż związki rozpuszczalne w wodzie [27]. Na przykład, ze względu na swoją doskonałą rozpuszczalność w tłuszczach, barierę szybko przekracza tiopental sodu.

Stopień jonizacji

Aby przekroczyć barierę, cząsteczka musi utrzymywać się w całości (nie może być zdysocjonowana ani zjonizowana) – to jeden z warunków koniecznych. Słaba zasada w roztworze kwaśnym będzie w znacznym stopniu zjonizowana ze względu na różnice pH; to samo stanie się ze słabymi kwasami w roztworze zasadowym [9].

Jeżeli umieści się pewną substancję w dwóch przedzielonych błoną roztworach o tym samym pH, stężenia form zjonizowanych i niezjonizowanych po obu stronach błony po osiągnięciu równowagi okażą się takie same. Jednakże, jeśli wartości pH po obu stronach membrany będą się różniły, słabe zasady zgromadzą się po stronie kwaśnej, a słabe kwasy po stronie zasadowej.

Kiedy wartość pKa jakiegoś leku przybliży się do poziomu pH środowiska, które go otacza, lek ten w większości przyjmuje formę *niezjonizowaną*, z czego

wynika, że będzie mógł on łatwiej przenikać przez błony takie jak łożysko [9,22].

Opierając się na znajomości powyższych zjawisk i wiedząc, że wartość pH żyłnej krwi pępowinowej jest niższa od pH krwi matki o wartość zawierającą się w przedziale od 0,10 do 0,15 jednostek, można przeprowadzić następujące rozumowanie:

Leki o odczynie zasadowym są bardziej zjonizowane we krwi płodu aniżeli leki o odczynie kwaśnym we krwi matki.

Pozwala to wysunąć wniosek, że związki zasadowe *niezjonizowane* znajdują się w większym stężeniu we krwi matki, a zatem ma miejsce niezaburzone przechodzenie leków zasadowych od matki do płodu. Ponadto w trakcie akcji porodowej i narodzin następuje wzrost kwasowości płodu, co pociąga za sobą zjawisko gromadzenia się podanych w tym okresie anestetyków miejscowych po stronie płodu, ponieważ są one związkami zasadowymi. Oznacza to, że lek zjonizowany lub zdysocjonowany zostanie schwytyany po stronie płodu, nie mogąc już przekroczyć łożyska (zadziała pułapka jonowa) [9].

Wiązanie z białkami osocza

Zawartość białek osoczowych ulega zmniejszeniu, dotyczy to w szczególności albuminy. Wolne kwasy tłuszczowe i leki kwaśne (np. salicylany, leki przeciwdrgawkowe, benzodwuzepiny) współzawodniczą w uzyskaniu dostępu do miejsc możliwych połączeń, skoro ich liczba uległa zmniejszeniu. Leki, których dotyczy to zjawisko, z powodu zmniejszonej możliwości połączenia z białkami krążą w osoczu w większej ilości w postaci wolnej, co może nasilać ich działanie [2,9].

Leki zasadowe, do których należą: propranolol, anestetyki miejscowe i opiaty, łączą się głównie z kwaśną alfa-1-glikoproteina, której stężenie może wzrosnąć w odpowiedzi na procesy infekcyjne, zapalne, nowotworowe i urazowe. Należy zdawać sobie sprawę, że stężenie kwaśnej alfa-1-glikoproteiny jest niskie – zarówno u matki, jak i u płodu oraz noworodka.

Ponieważ u płodu notuje się niższe stężenie alfa-1-glikoproteiny niż w osoczu matki, może to sprawić, że większa ilość wolnego (niezwiązanego) leku (na przykład propranololu lub lidokainy) będzie występować w osoczu płodu niż w osoczu matki; dotyczy to takich leków, jak propranolol, lidokaina i fenobarbital [2,4,9].

Lek podany ciężarnej wiąże się częściowo z białkami osocza; jedynie lek w postaci wolnej (niepołą-

czony z białkami osocza) przechodzi przez łożysko i działa na płód.

Powyższe różnice w połączeniach leku z białkami osocza we krwi płodu i krwi matki determinują wystąpienie różnych stężeń wolnej (aktywnej) postaci leku po obu stronach błony łożyska. Może to powodować zwiększenie siły działania leku oraz pojawienie się objawów ubocznych [22].

Biotransformacja leków w łożysku

Wiele leków może podlegać metabolizacji w łożysku ludzkim przy udziale enzymów mikrosomalnych, podobnych do istniejących w wątrobie; mają tu miejsce reakcje utleniania, redukcji, hydrolizy oraz koniugacji.

Obecność takich enzymów jak monoaminooksydaza i cholinesteraza stanowi zabezpieczenie przed związkami, których płód nie potrafi metabolizować. Przykładem jest prednizolon, metabolizowany przez łożysko ludzkie, zatem nieprzechodzący przez nie.

Powierzchnia przechodzenia i droga dyfuzji

Barierę macica–łożysko przenika od 180 do 320 tętniczek spiralnych i zmniejszenie przepływu krwi przez nie ogranicza przechodzenie przez łożysko związków w jednym i drugim kierunku.

Oznacza to, że prędkość przechodzenia środka leczniczego będzie zależała od powierzchni przechodzenia.

Droga dyfuzji może się wydłużyć w przypadkach anomalii łożyska, pojawiających się w takich schorzeniach, jak stan przedrzucawkowy [9].

Dołączenie adrenaliny

Dołączenie adrenaliny do roztworu anestetyków miejscowych powoduje spadek ich stężenia w żyłnej krwi matki (działanie naczynioskurczowe zmniejsza absorpcję), w żyłce pępowinowej i w krążeniu płodowym – w ciągu pierwszych 4 godz. po narodzeniu. Ponadto może ono wpływać pośrednio na przejście przez łożysko, modyfikując przepływ macica–łożysko [9,22].

Interakcje farmakologiczne

Podanie ciężarnej kilku leków może zmodyfikować ich przechodzenie przez łożysko, co powodowałoby zmianę stężenia tych leków u płodu. Na przykład podanie diazepam po zastosowaniu anestetyku miej-

scowego może zwiększyć wolną frakcję tego ostatniego – ze względu na rywalizację o wiązania z białkami.

Na podstawie przedstawionych informacji można przyjąć, że:

A) Leki o wysokim współczynniku rozpuszczalności w tłuszczach, niskim stopniu jonizacji, znikomej skłonności do wiązania z białkami osocza i niskim ciężarze cząsteczkowym z łatwością przechodzą przez łożysko.

B) Leki nierozpuszczalne w tłuszczach – pomimo niskiego stopnia jonizacji – słabo i z dużymi trudnościami przenikają przez łożysko.

C) Większość związków stosowanych w anestezji szybko przenika przez łożysko, możliwe jest więc osiągnięcie równowagi pomiędzy krwią matki a płodu. Zależy to od dawki i stężenia leku podanego ciężarnej.

Fizjologia płodu i farmakokinetyka

Różne elementy wychwyty, dystrybucji i eliminacji leków u płodu i noworodka przedstawiają się odmiennie niż u osoby dorosłej. Wychwyt leków przez płód polega na przejściu leku od żyły pępowinowej poprzez łożysko do układu krwionośnego płodu. Już w krążeniu płodu dokonuje się, zależna od różnych czynników, dystrybucja leku [9,27]. Może ją zaburzać znaczący metabolizm w wątrobie, lek może też ominąć wątrobę przez przewód żylny (*ductus venosus*), przechodząc bezpośrednio do tętniczego krążenia płodu.

Pierwszy metabolizm w wątrobie zmniejsza znacznie dostępność leku, który dociera do narządów doskonale ukrwionych: serca lub mózgu. Dystrybucję płodową leków zaburza także obecność w krążeniu płodu przecieków takich jak otwór owalny (*foramen ovale*) czy przewód tętniczy (*ductus arteriosus*).

Stężenie leku we krwi płodu zależy od dawki zaaplikowanej matce oraz od sposobu jego przenikania przez łożysko. Stopień przechodzenia przez łożysko zależy przede wszystkim od stopnia połączenia leku z białkami płodu i matki oraz od jego stanu kwasowości bądź zasadowości. Połączenie z białkami matki ogranicza dostępność leku wolnego (niezwiązanego z białkami), który jest w stanie przeniknąć przez łożysko. Ten mechanizm zmniejsza istotnie ekspozycję płodu na leki, które silnie łączą się z białkami, np. bupiwakainę [9,26].

Na stopień przechodzenia przez barierę substancji o nieznacznej kwasowości bądź zasadowości może również wpływać gradient pH pomiędzy krwią płodu a krwią matki. W warunkach fizjologicznych pomiędzy krwią matki a krwią płodu istnieje niewielki gradient

(0,1 jednostki pH). Barierę lipidową łożyska przekracza jedynie niezjonizowana część leku. W przypadku leków kwaśnych (takich jak salicylany, leki przeciwdrgawkowe, barbiturany) przechodzenie leków ogranicza gradient pH (niższą wartość pH notuje się po stronie płodu).

Odwrotne zjawisko zachodzi w przypadku leków zasadowych (anestetyków miejscowych, opiatów); niższe pH u płodu sprzyja przechodzeniu leków na jego stronę.

Przy spadku wartości pH (z powodu niedotlenienia, dolegliwości) może wytworzyć się po stronie płodowej tzw. „pułapka jonowa”; substancje zasadowe po przekroczeniu łożyska zostają w dużej części zjonizowane pod wpływem zbyt niskiego pH. Ta zjonizowana część nie może przedostać się z powrotem do krążenia matki pomimo korzystnej różnicy stężeń. W wyniku tego procesu w organizmie płodu mogą zostać uwięzione leki takie jak anestetyki miejscowe i meperydyna.

Pamiętać należy, że płód kwaśny to płód nękaný przez niedotlenienie, a uwięzienie leku może sytuację dodatkowo pogorszyć.

Płód i noworodek cechują się większą niż osoba dorosła dostępnością do całych zasobów płynu organizmu oraz lepszym stosunkiem objętości płynów wewnątrzkomórkowych do zewnątrzkomórkowych [9,27].

W stosunku do ciężaru ciała płód posiada mniejszą masę mięśniową, natomiast większą wątrobę i mózg. W mózgu stwierdza się mniejszą ilość mieliny przy dużym przepływie krwi. Cechy te wspólnie wpływają na zwiększenie możliwości oddziaływania podanych leków na ośrodkowy układ nerwowy.

Eliminacja leków z krążenia płodowego dokonuje się za sprawą metabolizmu wątroby, wydalania przez układ moczowy oraz dyfuzji za pośrednictwem matki.

Już w bardzo wczesnym okresie życia wątroba płodu jest w stanie metabolizować niektóre leki. Od trzeciego miesiąca ciąży występuje w wątrobie cytochrom P-450. Wykazano, że może on utleniać pewne leki, a także dokonywać reakcji sprzęgania. Bez wątplenia glukuronizacja przebiega w ograniczonym zakresie zarówno w wątrobie, jak i w nerkach. U płodów ludzkich notuje się krańcowo niską aktywność transferazy glukuronylowej, a wysiłki w celu pobudzenia jej za pomocą steroidów czy fenobarbitalu okazują się skuteczne dopiero w końcowym okresie ciąży [27].

Przy samym końcu ciąży obecna jest już większość enzymatycznych systemów mikrosomalnych wątroby.

Bez wątpienia enzymy te często okazują się mniej skuteczne niż u osoby dorosłej, zarówno w fazie I (hydroksylacji oraz dealkilacji), jak i w fazie II (sprzęgania).

Dziecko przedwczesnie urodzone posiada jeszcze mniejsze możliwości w tym zakresie od dziecka urodzonego w terminie – jest ono bardziej narażone na działanie leków. W efekcie może wykazywać ograniczoną zdolność do metabolizowania pewnych leków, bywa też, że niektóre leki z powodu zbyt długiego przebywania w organizmie przejawiają toksyczność. Za przykład służyć może chloramfenikol i bilirubina.

Chloramfenikol przed wydalaniem powinien być poddany procesowi sprzęgnięcia poprzez glukuronizację; jeśli wątroba nie jest w stanie tego przeprowadzić, a nerki nie zapewniają wydalania, może dojść do śmierci płodu (określa się to jako zespół szarego niemowlęcia).

W momencie narodzin zmniejsza się przesączanie kłębuszkowe, wydalanie i wchłanianie cewkowe, a zatem zdarza się, że leki korzystające z tej drogi eliminacji przebywają ją z opóźnieniem [9].

Leki wydalone z moczem płodu przechodzą przez płyn owodniowy i wraz z nim mogą być wciągane do płodu. Połykane leki mogą powtórnie wnikać do płodu, tym razem drogą pokarmową.

Leki w ciąży: ryzyko

Jakie kategorie ryzyka towarzyszącego płodowi wiążą się z podawaniem ciężarnej leków?

Pod względem poziomu ryzyka, jakie określony lek może sprowadzać na płód, podzielono leki na 5 grup – na podstawie kryteriów ustalonych przez Food and Drug Administration (FDA).

Kategoria A

Badania kontrolowane u kobiet nie wykazały zagrożenia płodu w trakcie pierwszego trymestru; nie ma również dowodów ryzyka w kolejnych trymestrach. Możliwość uszkodzenia płodu jest znikoma; np. multiwitaminy.

Kategoria B

1. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały ryzyka towarzyszącego płodowi; nie przeprowadzono jednak tych badań na ludziach.
2. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykryły pewne ryzyko, nie zostało to jednak potwierdzone w badaniach na grupie kontrolnej obejmującej ludzi.

Kategoria C

1. Badania przeprowadzone na zwierzętach ujawniły działania szkodliwe na płód; ale nie przeprowadzono odpowiednich potwierdzających badań kontrolnych u kobiet.
2. Nie doprowadzono do końca badań u zwierząt ani badań u kobiet.

Kategoria D

Eksperymenty na ludziach wykazały związek między użyciem leku a uszkodzeniami przy urodzeniu, jednakże ze względu na korzyści związane z podaniem tego leku można go dopuścić pomimo znanego ryzyka, związanego z jego stosowaniem.

Lek z kategorii D może być stosowany jedynie w sytuacji zagrożenia życia matki lub w chorobie, przy której nie istnieje inna możliwość leczenia; np. jod radioaktywny.

Kategoria X

Po podaniu leku odnotowano patologie płodowe u zwierząt i ludzi, a potencjalne ryzyko wyraźnie przewyższa możliwe korzyści. Lek definitywnie przeciwwskazany w ciąży.

Leki anestetyczne

Leki stosowane w indukcji znieczulenia

Wszystkie podawane dożylnie leki indukujące znieczulenie przekraczają barierę łożyskową, osiągając stężenia w obrębie organizmu płodu wystarczające do wywołania depresji [9].

Tiopental sodu (kategoria D wg FDA). Po podaniu matce przekracza szybko barierę łożyskową, a dzięki swojej wysokiej rozpuszczalności w tłuszczach prawie natychmiast osiąga stan równowagi pomiędzy krwią matki a krwią płodu. Może być wykryty w krwi pępowinowej w 30 s od iniekcji; stężenie maksymalne osiąga w czasie od 2 min do 3 min od chwili podania matce.

Niewątpliwie przechodzenie leku przez łożysko jest ograniczone przez spadek stężenia we krwi matki, wywołany dystrybucją leku [27]. Ze względu na to, im dłuższy czas dzieli podanie tiopentalu od wydania dziecka na świat (czas indukcja–urodzenie), tym mniejsze jest prawdopodobieństwo pojawienia się u noworodka efektów szkodliwych, a w szczególności depresji oddechowej.

W przypadku tego środka uznaje się za właściwe

przyjęcie czasu indukcja–urodzenie równego około 2 min.

Podanie tiopentalu sodu w celu indukowania znieczulenia ogólnego może spowodować spadek ciśnienia tętniczego u matki. Wypada podkreślić, że średni czas półtrwania tego leku u kobiety ciężarnej wynosi od 5 godz. do 26 godz., a u kobiety niebędącej w ciąży od 7 godz. do 11,5 godz. [9,27].

Propofol (kategoria B według FDA). Jest to lek o niskim ciężarze cząsteczkowym, dobrze rozpuszczalny w tłuszczach, zdecydowanie niepoddający się jonizacji i w związku z tym szybko dyfundujący przez łożysko. Różne badania dotyczące przejścia propofolu przez łożysko i działania na noworodka przyniosły podobne wyniki.

W czasie od 5 min do 45 min po podaniu dawki (bolusa) równej od 2 mg/kg do 2,5 mg/kg kobietom ciężarnym poddanym cięciu cesarskiemu identyfikowano ten lek w żyłnej krwi pępowinowej; bez wątpienia stężenie we krwi matczynej jest wyższe niż w sznurze pępowiny.

Ocena noworodków w skali Apgar i według Zdolności do Adaptacji wypadła zadowalająco.

Pomimo to istnieją dane wskazujące, że noworodki, których matki w indukcji znieczulenia otrzymywały propofol, uzyskały niższe oceny w skali Apgar od grupy noworodków, u których matek w indukcji stosowano tiopental sodu.

Po podaniu propofolu w ciągłym wlewie dożylnym, w dawce 6 mg/kg, łącznie z 50% tlenkiem azotu w indukcji i podtrzymaniu anestezji, obserwowano dobry stan matki po znieczuleniu i zadowalającą ocenę noworodków w skali Apgar [9].

Z drugiej strony po zastosowaniu tego leku we wlewie w dawce 9 mg/kg/godz. obserwowano spadki punktacji Apgar i Zdolności Adaptacji noworodka, co bezpośrednio korelowało z dawką podanego propofolu.

Z powodu niewielkich możliwości glukuronizacji w łożysku ludzkim metabolizm propofolu tą drogą ma prawdopodobnie niewielkie znaczenie. Lek ten łączy się w od 97% do 98% przypadków z białkami osocza matki, jednak brak jest danych dotyczących płodu [27].

Bez wątpienia propofol wiąże się istotnie z elementami krwi, jest metabolizowany w wątrobie; znaczny udział w jego metabolizmie mają również płuca. Brak informacji dotyczących metabolizmu tego leku u noworodka, jednakże wydaje się, że klirens jest większy niż u osoby dorosłej.

Podsumowując, liczne badania wskazują, że pro-

pofol podany dożylnie w dawce 2 mg/kg w indukcji znieczulenia przed cięciem cesarskim niezależnie od czasu indukcja–urodzenie pozwala osiągnąć zadowalające wyniki w testach oceny noworodka [9].

Etomidat (kategoria C według FDA). Podany kobietom przed planowanym cięciem cesarskim w pojedynczej dawce równej od 0,2 mg/kg do 0,3 mg/kg, osiąga proporcję stężeń u płodu i u matki wynoszącą około 0,5. Brak doniesień, które wiązałyby stosowanie tego induktora z wadami rozwojowymi płodów ludzkich, pomimo że lek ten, w większych dawkach, powodował śmierć embrionów płodów szczurzych [24,27].

Ketamina (kategoria C według FDA). Jest lekiem bardzo dobrze rozpuszczalnym w tłuszczach, łatwo przenikającym przez łożysko; może wytwarzać u noworodka hipertonię mięśniową i depresję oddechową [9]. Mimo że słabiej rozpuszcza się w tłuszczach niż tiopental, już kilka minut po podaniu matce w dawce 2 mg/kg może osiągnąć stosunek stężenia u płodu do stężenia u matki równy 1,26.

Ketamina, podawana w pierwszych etapach rozwoju embrionalnego, jest w stanie powodować wytworzenie wad wrodzonych – przynajmniej u zwierząt eksperymentalnych.

Benzodwuzepiny

Diazepam. To lek rozpuszczalny w tłuszczach, szybko przechodzący przez barierę łożyskową; po dożylniej aplikacji w dawce równej od 5 mg do 10 mg może powodować u noworodka depresję oddechową, hipotermię i hipotonię mięśniową; można spodziewać się po 5 min równych stężeń leku u matki i u płodu [9,27].

W przypadku diazepamum proporcja stężeń u płodu i u matki osiąga już kilka minut po podaniu leku matce wartość 1/1; po godzinie stosunek ten dochodzi do 2/1, co wskazuje na zdolność leku do kumulowania się.

Różne badania wykazały, że punktacja Apgar po 5 min od przyjścia na świat noworodków, których matkom podawano dożylnie 5 mg diazepamum w czasie od 90 min do 180 min przed porodem, wynosiła średnio około 9; w każdym razie nie zaleca się stosowania diazepamum u kobiet ciężarnych.

Niektórzy autorzy informują, że benzoesan sodu, będący konserwantem diazepamum, współzawodniczy z bilirubiną, zwiększając możliwość pojawienia się u noworodka żółtaczki. W przypadku diazepamum obserwowano także wzrost ryzyka wystąpienia hiperbilirubinemii i hipotermii [9].

Midazolan. Ze względu na lepszą rozpuszczalność w wodzie słabiej przechodzi przez łożysko niż diazepam; ma krótszy średni okres półtrwania. Stosunek stężenia u płodu do stężenia po stronie matki w ciągu 20 min od podania matce leku osiąga wartość 0,76; następnie maleje szybciej niż w przypadku diazepamu [9,27].

Lorazepam. Jest w nieco mniejszym stopniu lipofilny, co przejawia się w tym, że do osiągnięcia proporcji stężeń u płodu i u matki rzędu 1,0 potrzebuje około 3 godz.

Flumazenil. Antagonista benzodwazepin na poziomie receptorów; wiąże się w 50% z białkami osocza, łatwo przekracza barierę łożyskową.

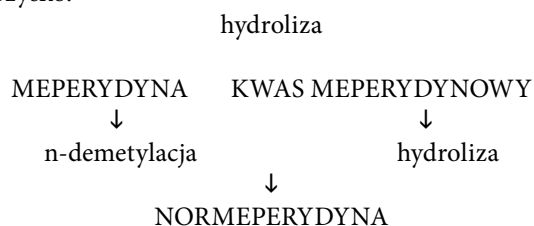
Opioidy (kategoria C według FDA). Są silnie lipofilne, łatwo przekraczają łożysko i mogą wywoływać u noworodka depresję oddechową.

Meperydyna po podaniu dożylnie w jednorazowej dawce wiąże się w 40–60% przypadków z białkami osocza (kwaśną alfa-1-glikoproteiną); pozostała część (frakcja niejonizowana) przekracza błonę łożyskową.

Wynika z tego, że można ją znaleźć w żyłnej krwi pępowinowej w czasie od 30 s do 2 min, w stężeniu równym 70% stężenia leku we krwi matki [9]. W ośrodku zatrudniającym współautorkę jest najczęściej stosowanym w położnictwie opioidem; jak się wydaje, wywołuje mniejsze działanie depresyjne na noworodka niż morfina, w mniejszym stopniu hamując odpowiedź oddechową na wzrost zawartości CO₂.

Meperydyna w znikomym stopniu wiąże się z białkami osocza płodu, ze względu na niewielkie ilości kwaśnej alfa-1-glikoproteiny u płodu i noworodka. Dlatego też lek ten może osiągać wyższe stężenia we krwi płodu niż we krwi matki.

Metabolizowana jest w ludzkiej wątrobie, u osoby dorosłej, a jej aktywne metabolity przechodzą przez łożysko:



Mimo to skuteczność mechanizmu n-demetylacji u płodu i noworodka jest mniejsza niż u osoby dorosłej. Przejawia się to tym, że noworodek do wyeliminowania meperydyny, podanej matce w trakcie akcji porodowej,

potrzebuje 72 godz., a większość normeperydyny, metabolitu przejawiającego toksyczność dwukrotnie większą niż w przypadku związku oryginalnego, lecz wykazującego jedynie połowę jego działania przeciwbólowego, eliminuje przez mocz w trakcie końcowych 24 godz. [9,27].

Bardzo duże znaczenie ma czas między podaniem leku a urodzeniem dziecka, wywiera bowiem krytyczny wpływ na eliminację leku drogami moczowymi przez noworodka, co dokonuje się w ciągu trzech pierwszych dni życia pozamacicznego.

Jeśli okres dawka–urodzenie zawiera się w przedziale od 2 godz. do 3 godz., eliminacja leku jest znacząca; zmniejsza się ona, jeśli czas ten wydłuża się bądź skraca (względem założonego czasu optymalnego).

Średni okres półtrwania beta-meperydyny wynosi 3 godz. u kobiety ciężarnej i dochodzi aż do 22 godz. u noworodka. Lek ten wywołuje u nowonarodzonego depresję oddechową poprzez hamowanie odpowiedzi ośrodkowej na CO₂; efekt ten jest jednak słabszy niż w przypadku dawek morfiny o analogicznej sile działania. Przechodzenie meperydyny przez łożysko maleje przy podaniu domięśniowym.

Obecnie zmniejszeniu dawek anestetyków miejscowych i opanowaniu bólu pooperacyjnego służy stosowanie preparatów morfinopodobnych – zewnątrzoponowo lub podpajęczynówkowo; stało się ono elementem praktyki anestezjologicznej w położnictwie.

Chociaż wymagane dawki są mniejsze niż przy podaniu dożylnym lub domięśniowym, leki te mogą przechodzić przez łożysko – w niewielkim jednak stopniu [9].

Przy podaniu większych dawek meperydyny do przestrzeni zewnątrzoponowej (100 mg) lek może osiągać we krwi matczynej podobne stężenie jak przy podaniu domięśniowym; prawdopodobnie wynika to ze zwiększenia unaczynienia przestrzeni nadtwardówkowej u kobiety ciężarnej.

Fentanyl. Lek ten w 69% wiąże się z białkami osocza matki, co determinuje jego stężenie u płodu po 1 min; dawka fentanylu 1 µg/kg podana w czasie 10 min przed porodem prowadzi do ustalenia proporcji stężeń w żyłach pępowinowej i żyłach matki na poziomie 0,31. Nie obserwuje się spadku punktacji Apgar, modyfikacji proporcji kwasowość–zasadowość ani Zdolności Neuroadaptacyjnych [29].

Po podaniu fentanylu zewnątrzoponowo w jednorazowej dawce od 150 µg do 250 µg odnotowuje się jego niskie stężenie we krwi żyłnej matki po 30 min. Łączy

się on w 69% z białkami osocza i wątpliwe jest, żeby ten lek mógł stanowić przyczynę depresji oddechowej u noworodka.

Fentanyl niezwiązany z białkami szybko przenika przez łożysko.

Wolna frakcja leku jest wyższa u płodu niż u matki, ponieważ u płodu notuje się niższe stężenie kwaśnej alfa-1-glukoproteiny; z nią zaś przede wszystkim łączą się leki zasadowe, takie jak alfentanyl.

Alfentanyl. Cechuje się większym powinowactwem do białek osoczowych (88,7%), co ogranicza jego przechodzenie do płodu; powoduje szybką analgezję przy krótkim średnim czasie półtrwania. Te właściwości wskazują, że powinien on być znakomitym analgetykiem w akcji porodowej [27].

Szybka eliminacja leku powinna zapobiegać możliwości przedłużonego działania na noworodka; badania na zwierzętach i ludziach nie potwierdzają jednak tych zalet.

Farmakokinetyka alfentanylu jest podobna u kobiet ciężarnych i u kobiet niebędących w ciąży.

Po podaniu dawki 30 µg/kg proporcja stężeń alfentanylu w żyłę pępowinową i w żyłę maciczną osiąga wartość 0,31.

Sufentanyl. Podanie nadtwardówkowe sufentanylu w dawce wysycającej równej 15 µg z kontynuacją w ciągłym wlewie (tą samą drogą) roztworu zawierającego 1,5 µg/ml sufentanylu z prędkością 10 ml/godz. wykazało, że pomimo lepszego przechodzenia tego leku przez łożysko w porównaniu z fentanylem w żyłnej krwi matki występowało niższe stężenie sufentanylu. Wynika stąd mniejsze narażenie płodu na sufentanyl, bez efektów ubocznych dla płodu i noworodka.

Ma on większe od fentanylu powinowactwo do receptorów opioidowych oraz dłuższy czas działania.

Jest w znacznym stopniu rozpuszczalny w tłuszczach, szybko przemieszcza się w obrębie rdzenia kręgowego, osiągając bardzo niskie stężenie w PMR. W efekcie jest mało prawdopodobne, by mógł on powodować opóźnioną depresję oddechową. Można podawać go nadtwardówkowo w dawce 20 µg w połączeniu z dawką 0,125 bupiwakainy [27].

Stosowano go w analgezji w okresie akcji porodowej zewnątrzoponowo. Pierwsze prace przeprowadzano przy dawce 20 µg, gdy konieczna była natychmiastowa analgezja. Przy tej dawce – poza typowymi objawami mdłości i wysypki u matki – u 10% ciężarnych obserwowano umiarkowaną hipotensję, przemijającą depresję oddechową oraz trudności przy połykaniu. Chociaż

nie da się wyczerpująco wytłumaczyć tych powikłań, można przypisać je miejscowemu anestetycznemu działaniu sufentanylu. Obecnie podejmuje się wysiłki w celu ustalenia najniższej dawki, która mogłaby zapewnić analgezję bez efektów ubocznych [9].

Remifentanyl

Badanie nad remifentanylem, podawanym dożylnie w dawce 0,1 µg/kg/min jako koadiuwant wraz z 2% lidokainą i epinefryną w anestezji nadtwardówkowej objęło 19 kobiet ciężarnych przed planowanym cięciem cesarskim. Dokonano ilościowej analizy przejścia leku przez łożysko oraz jego działania na płód.

Proporcja stężeń w żyłę pępowinową i w żyłę maciczną w momencie narodzenia dziecka wynosiła 0,88, a proporcja stężeń w tętnicy pępowinowej i tętnicy matki w tym samym czasie równała się 0,29. Natomiast w odniesieniu do kwaśnego metabolitu remifentanylu uzyskano proporcję stężeń w żyłę pępowinową i żyłę maciczną wynoszącą 1,23 i proporcję stężeń w tętnicy pępowinowej i tętnicy macicznej równą 0,56.

W 5. min po wstrzymaniu wlewu opioidu, pomimo że matki utrzymywały się w stanie sedacji, oceny w skali Apgar były **wyższe** od 7.

Po godzinie od narodzin zarówno wskaźniki Apgar, jak i wyniki badania Zdolności Neuroadaptacyjnej noworodka były prawidłowe.

Powyższe dane świadczą o szybkim przechodzeniu przez łożysko tego opiatu [9,33].

Remifentanyl metabolizowany przez estry osocza łatwo przechodzi przez łożysko; płód metabolizuje lek w 50%.

Proporcja stężeń leku w żyłę pępowinową i w żyłę maciczną wynosiła 0,88, a proporcja jego stężeń w tętnicy pępowinowej i w tętnicy macicznej równała się 0,29. Natomiast w odniesieniu do kwaśnego metabolitu remifentanylu uzyskano proporcje odpowiednio 0,56 i 1,23.

W 5. minucie po wstrzymaniu wlewu opioidu kontynuowano sedację; szacunkowe oceny w skali Apgar były **wyższe** od 7; w godzinę od narodzin odnotowano wszystkie wartości prawidłowe [9].

Antagoniści opioidów. Zarówno **nalbufina** (agonista/antagonista opioidów) w dawce rewersyjnej od 0,02 mg/kg do 0,05 mg/kg, jak i **nalokson** (antagonista) łatwo przechodzą przez łożysko.

Nalokson można więc podawać ciężarnej pozbawionej pod wpływem środków morfinopodobnych w celu zmniejszenia depresji oddechowej noworodka [33]. Ze względu jednak na swoją charakterystykę far-

makokinetyczną (średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 60 min) powinien być on stosowany bezpośrednio przed porodem; należy wziąć pod uwagę, jako alternatywę, możliwość podania go przez żyłę pępowinową noworodka.

Anestetyki miejscowe (kategoria B według FDA)

Mimo iż anestezja miejscowa jest korzystna dla matki i płodu ze względu na to, że powoduje zmniejszenie zawartości katecholamin osoczowych, należy wziąć pod uwagę, iż utlenienie płodu stanowi efekt równowagi pomiędzy łożyskowym i pępowinowym przepływem krwi, zaś anestezja nadtwardówkowa i podpajęczynówkowa może wywołać spadek ciśnienia tętniczego, zatem jest w stanie równowagę tę znacząco zaburzyć [9,24,26].

Wykazano konieczność stosowania niższych dawek (wymaga się zaaplikowania 2/3 dawki) już w pierwszym trymestrze ciąży, kiedy to mechaniczna przyczyna spadku ciśnienia nie stanowi problemu. Obserwowano, że system nerwowy, zarówno na poziomie centralnym, jak i obwodowym, jest bardzo wrażliwy na miejscowe anestetyki. Z tego powodu kobieta ciężarna wymaga mniejszych dawek miejscowych anestetyków niż kobieta niebędąca w ciąży; przypisuje się to wyższym stężeniom progesteronu, także w PMR [9].

Przechodzenie miejscowych anestetyków przez łożysko zależy od różnych czynników:

Matczyne

- Dawka
- Stopień wiązania z białkami
- pH krwi

Łożyskowe

- Łożyskowa powierzchnia wymiany
- Grubość łożyska

Płodowe

- Gradient pH matka-płód
- Metabolizowanie anestetyków miejscowych przez wątrobę płodu
- Może być upośledzone w przypadku niedotlenienia płodu

Lidokaina i bupiwakaina

Miejscowe anestetyki i ich metabolity szybko przechodzą przez łożysko, mogą więc oddziaływać depresyjnie na płód i noworodka.

Rzeczywiście, dożylnie podanie kobiecie ciężarnej lidokainy w dawce 2 mg/kg pozwala na stwierdzenie w czasie od 2 min do 3 min niskiego stężenia leku we krwi żyłnej. Maksymalną wartość obserwuje się po 6 min od podania; po czasie od 30 min do 45 min stężenie się zmniejsza [9,27].

Po podaniu tych leków zewnątrzoponowo można stwierdzić ich obecność we krwi matki i płodu w czasie od 3 min do 5 min, a wartości maksymalne po 15 min. W każdym razie po podaniu lidokainy bądź bupiwakainy podpajęczynówkowo lub zewnątrzoponowo ich stężenie w osoczu matki jest niewielkie. Pomimo to miejscowe anestetyki bądź ich metabolity można znaleźć w moczu i soku żołądkowym noworodka. Zmniejszenie pH w żołądku noworodka, odnotowywane kilka godzin po jego przyjściu na świat, sprzyja gromadzeniu się tych leków w żołądku noworodka [27].

Podanie bupiwakainy lub lidokainy do przestrzeni nadtwardówkowej w ciągłym wlewie w trakcie akcji porodowej może powodować gromadzenie się leku w układzie matki oraz zwiększenie przechodzenia przez łożysko. W przypadku bupiwakainy zjawisko to jest słabiej wyrażone – z dwóch powodów:

1. Bupiwakaina silniej wiąże się z białkami.
2. W większym stopniu ulega ona jonizacji w fizjologicznym pH.

Podanie 20 ml lidokainy (wodorowęglanu lidokainy) w stężeniu 2,2% z epinefryną w rozcieńczeniu 1/200 000 do przestrzeni nadtwardówkowej – w porównaniu z aplikacją lidokainy (chlorowodoru lidokainy) – nie zmienia przechodzenia przez łożysko ani nie szkodzi noworodkowi.

Te oceny zostały dokonane za pomocą testu Zdolności do Adaptacji (po 15 min, po 2 godz. i po 24 godz.) oraz pomiaru stężeń miejscowych anestetyków w żyłę pępowinową i we krwi matki [1,9,27].

Z jednej strony dołączenie epinefryny do roztworu lidokainy wiąże się ze spadkiem stężenia miejscowego anestetyku we krwi matki (efekt naczynioskurczowy zmniejsza absorpcję), żyłę pępowinową i krążeniu płodowym w okresie czterech pierwszych godzin życia pozamacicznego.

Z drugiej strony epinefryna w roztworach miejscowych anestetyków może opóźniać pierwszą fazę akcji porodowej (wywoływać efekt beta-tokolityczny), narażając w ten sposób płód na dłuższe oddziaływanie przechodzących leków. Ponadto adrenalina, ze względu na podwyższone stężenie, może przedostawać się do

krążenia matki, zmniejszając przepływ łożyskowy i wywołując opóźnienie w przechodzeniu leków z płodu do matki oraz asfiksję [9,25].

Miejscowy anestetyk	Matka	Płód
Lidokaina	55–65	15–25
Bupiwakaina	85–95	50–70
Wiązanie miejscowych anestetyków z białkami w %		

Wypada przypomnieć, że bupiwakaina i lidokaina łączą się głównie z kwaśnymi alfa-1-glikoproteinami i beta-2-globulinami, czyli białkami osocza, które w niewielkiej ilości znajdują się w płodzie i organizmie noworodka [9].

Kwasica płodu może zmniejszyć stopień wiązania anestetyków miejscowych z białkami, podobny efekt wywiera kwasica matki.

Ponadto, nawet jeżeli w końcowym okresie ciąży w wątrobie płodu znajdują się enzymy mikrosomalne zdolne do metabolizowania tych leków, brak obecnie dowodów, które by potwierdzały, że zachodzi ten proces metaboliczny.

Nie można ponadto udowodnić dokonywania inaktywacji anestetyków miejscowych przez łożysko i pomimo niskich stężeń tych leków we krwi matki płód i noworodek mogą być wystawione na działanie znacznych ilości leku wolnego.

W warunkach kwasowych miejscowe anestetyki okazują się znacznie bardziej toksyczne; przyczyną tego jest zmniejszenie ich wiązania z białkami osocza zarówno po stronie matki, jak i płodu [9,25,27].

Wymaga podkreślenia, że u ciężarnych w stanie przedrzucawkowym notuje się mniejszy klirens lidokainy niż u kobiet zdrowych.

Niektóre anestetyki miejscowe wywierają działanie szkodliwe – w dodatku skomplikowane – na układ sercowo-naczyniowy oraz ośrodkowy układ nerwowy płodu i noworodka, wywołując głównie depresję nerwową i bradykardię.

Te efekty szkodliwe zależą od wzrostu stężenia tych leków w osoczu, a także – w wysokim stopniu – od frakcji wolnej, stopnia zjonizowania oraz kwasicy płodu [9].

Badania wykazały, że u pacjentek, którym podawano nadtwardówkowo lidokainę z epinefryną, częściej występowały incydenty hipotensji u matki niż u pacjentek, u których stosowano bupiwakainę.

Średni okres półtrwania Anestetyków miejscowych (godz.)	Matka	Płód
Lidokaina	1-2,2	2,9-3,3
Bupiwakaina	9	6-22

Na podstawie charakterystyki przechodzenia bupiwakainy przez łożysko można sądzić, że odbywa się ono nie na zasadzie transportu aktywnego, a poprzez bierną dyfuzję; prawdopodobnie zależy ona od stopnia wiązania z białkiem osocza u matki i u płodu, od pH płodu oraz od wydajności łożyska.

W każdym razie lidokaina i bupiwakaina, stosowane w klinicznych dawkach dooponowo lub zewnątrzoponowo, rzadko mogą oddziaływać na wyniki testu Apgar czy Zdolność do Adaptacji noworodka – z wyjątkiem sytuacji, kiedy podaje się je przy szkodliwych zaburzeniach fizjopatologicznych (kwasicy itp.), względnie drogą okołoszyjkową [9].

Powinno się także zwracać uwagę na wpływ hipotensji matki i pozycję ciała ciężarnej (należy unikać pozycji na plecach), przepływ macica–łożysko, z którym wiąże się modyfikacja farmakokinetyki leków przechodzących przez łożysko, a zwłaszcza wymianę płód–matka [27].

Ropiwakaina. Do syntezy tego leku doprowadziły prace badawcze w celu znalezienia miejscowego anestetyku o właściwościach zbliżonych do bupiwakainy, jednakże o mniejszej kardiotoxyczności.

Wykazuje ona działanie zbliżone do bupiwakainy, zapewnia dobrą blokadę czuciową przy słabej blokadzie motorycznej, odznacza się toksycznością pośrednią między toksycznością bupiwakainy a lidokainy; podobnie jak w przypadku lidokainy, toksyczność ropiwakainy nie wzrasta w ciąży.

Analgezja wynosząca od 0,5% do 0,75% jest porównywalna z efektem podania bupiwakainy.

Badanie wykazało, że przy cięciu cesarskim w znieczuleniu ropiwakainą podaną nadtwardówkowo stężenie wolnej postaci tego środka anestetycznego w osoczu jest zbliżone do stężenia bupiwakainy – zarówno w żyłę pępkową, jak i we krwi żyłnej matki; podobnie kształtował się w przypadku obu leków wskaźnik proporcji zawartości w żyłę pępowinowej i żyłę maczynej: wynosił 0,7.

Metaanaliza obejmująca 391 kobiet, od których zebrano dane w trakcie akcji porodowej, potwierdziła wysokie oceny zdolności neuroadaptacyjnych tych noworodków, których matki otrzymywały ropiwa-

kainę, w porównaniu z noworodkami, których matki przyjmowały bupiwakainę [25].

Prokaina. Lek ten nie ustępuje innym anestetykom miejscowym. Wraz ze swoimi metabolitami łatwo przekracza łożysko przez prostą dyfuzję i dociera do płodu. Wykazano, że prokaina podana dożylnie matce w dawkach nieprzekraczających 4 mg/kg, nie przechodzi przez układ matka–łożysko–płód; zachodzi to jednakże przy wyższych dawkach.

Wyjaśnieniem mogłoby być wysokie powinowactwo tego anestetyku miejscowego do białek osocza i jego szybka metabolizacja, głównie w osoczu, poprzez cholinesterazę. Niewątpliwie podczas ciąży enzym ten zmniejsza swą aktywność do wartości zawierającej się w przedziale od 15% do 25% [9].

W każdym razie ilość prokainy i jej metabolitów docierających do płodu nie wystarcza, aby wywrzeć działanie na płód i wpłynąć niekorzystnie na ocenę w skali Apgar i ocenę Zdolność do Adaptacji noworodka.

Mepiwakaina (kategoria D według FDA). Jest jedynym miejscowym anestetykiem kojarzonym z teratogennością.

Środki halogenowe i tlenek azotu

Przy przeprowadzaniu znieczulenia ogólnego u kobiety ciężarnej przyjęło się stosować środki wziewne. Wśród nich **środki halogenowe** bez wątpienia cieszą się największą popularnością.

Ze względu na swoją bardzo dobrą rozpuszczalność w tłuszczach i niski ciężar cząsteczkowy sewofluran, izofluran, desfluran, enfluran i halotan szybko przekraczają łożysko od matki do płodu.

Izofluran osiąga proporcję stężeń u płodu i u matki równą 0,7, natomiast w przypadku halotanu i enfluranu zawartość leku we krwi płodu stanowi odpowiednio 60% i 80% stężenia matki [14,15].

W niektórych badaniach wykazano teratogenność halotanu u zwierząt – jednak nie u ludzi. W przypadku izofluranu, sewofluranu i desfluranu nie stwierdzono teratogenności ani u ludzi, ani u zwierząt

Tlenek azotu (kategoria D według FDA). Stosuje się go często w podtrzymywaniu znieczulenia ogólnego [9].

Tlenek azotu także przechodzi przez łożysko. W ciągu 3 min osiąga on proporcję stężeń u płodu i u matki równą 0,83.

Jest jedynym anestetykiem wziewnym, którego teratogenność wykazano przekonująco w eksperymen-

cie na zwierzętach – jednak wyłącznie w warunkach ekstremalnych. Po stosowaniu przez 24 godz. wysokich stężeń N_2O (zawierających się w przedziale od 50% do 75%) u szczurów w okresie organogenezy zaobserwowano wzrost liczby wad szkieletowych i trzewnych. Nie wykazano tego u ludzi. Problem ten wymaga rozważenia.

Wpływ środków halogenowych na płód jest możliwy, jeśli stosować je w momencie urodzenia. Wydłużenie czasu między indukcją a przyjściem na świat płodu powoduje obniżenie oceny w skali Apgar u noworodka [9].

Leki o działaniu zwiotczającym (kategoria C według FDA)

Leki zmniejszające napięcie mięśniowe to czwartorzędowe sole amoniowe, doskonale zjonizowane, a przez to bardzo słabo rozpuszczalne w tłuszczach [9,27]. Zgodnie z tą charakterystyką strukturalną przejście przez łożysko tych leków jest minimalne.

Sukcynylocholina (suksametonium). To depolaryzujący lek zwiotczający mięśnie, stosowany z wyboru podczas intubacji kobiety ciężarnej z powodu krótkiej latencji przy rozpoczęciu działania i krótkiego czasu działania.

Lek ten odznacza się minimalnym przejściem przez łożysko; do potwierdzenia jego obecności w osoczu płodu konieczne byłoby stosowanie dawki przekraczającej 300 mg.

Odnotowano jedynie blokadę mięśniową płodu po podaniu suksametonium w dawkach powtarzanych oraz w sytuacji, kiedy u noworodka występował niedobór pseudocholinoesterazy.

W przypadku niedepolaryzujących leków zwiotczających odnotowywano proporcje stężenia leku u płodu do jego stężenia w krążeniu matki równe 0,26 (pankuronium), od 0,056 do 0,12 (wekuronium) [41,42] oraz 0,07 (atrakurium).

W żadnym z tych badań nie obserwowano u noworodka klinicznych objawów relaksacji mięśniowej.

Rokuronium. Jest to nowy lek zwiotczający mięśnie, który miałby stanowić alternatywę dla suksametonium.

Stosowanie tego niedepolaryzującego leku zwiotczającego – przynajmniej u zwierząt eksperymentalnych – nie wywoływało żadnego efektu u noworodka, jednakże w jednym badaniu nie określono osiąganych stężeń leku we krwi.

Leki wspomagające anestezję

Leki antycholinergiczne

Atropina. Przechodzi przez łożysko; jest mało prawdopodobne, aby w dawkach klinicznych wywierała wpływ na płód, w większych dawkach może jednak wywoływać tachykardię u płodu.

Glikopirolinian. Jest to związek amonowy czwartorzędowy, dlatego uważa się, że nie przechodzi przez łożysko.

Środki przeciwwymiotne

Metoklopramid (kategoria C według FDA). Lek ten jest dobrze rozpuszczalny w tłuszczach, ma niski ciężar cząsteczkowy. Badania na zwierzętach wykazały jego szybkie przechodzenie przez łożysko; po 1 min średnia wartość stosunku stężeń u płodu i u matki wyniosła 0,6.

Metoklopramid ma podwójny mechanizm działania: centralny – jako antagonistą dopaminy lek posiada właściwości przeciwwymiotne, oraz obwodowy – jako agonista cholinergicznego przyspiesza on opróżnianie żołądka [9].

Metoklopramid w układzie żołądkowo-jelitowym i moczowym jest w stanie zmniejszyć skurcz mięśniowy, podobnie jak i perystaltykę. Powinno się brać pod uwagę, że podanie go matce przed cięciem cesarskim w typowej dawce 10 mg w celu przyspieszenia opróżniania żołądka może spowodować przedłużenie czasu zwiótnienia aż o 50% czasu do ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej, powodowanej przez suksametonium.

Wynika to z hamowania zależnej od cholinesterazy osoczowej i acetyl cholinesterazy erytrocytarnej hydrolizy suksametonium – przez blokując te enzymy metoklopramid [27].

Ondansetron (kategoria C według FDA). Jest to selektywny antagonistą receptorów 5-hydroksytryptaminy (5-HT), działający zarówno na poziomie obwodowym (w zakończeniach nerwu błędnego, jak i na poziomie centralnym w chemoreceptorach strefy spustowej wymiotów w *area postrema*); z tego powodu farmaceutyk ten antagonizuje wymiotne działanie serotoniny zarówno centralnie, jak i obwodowo.

Ondansetron z łatwością przechodzi przez łożysko, wydzielając się w mleku i sianie; bardzo ostrożnie można go stosować u kobiet ciężarnych i u karmiących.

Leki beta-adrenolityczne (kategoria C według FDA)

Nie są zaliczane do leków teratogennych.

Propranolol (kategoria C według FDA). Po podaniu jednorazowej dawki lek ten osiąga stosunek stężeń u płodu i u matki równy 0,26; wartość ta może wzrosnąć do 1,0 przy leczeniu przewlekłym. Dawki propranololu dziesięciokrotnie przewyższające dawki lecznicze u ludzi są toksyczne dla embrionów zwierzęcych, natomiast u ludzi stosowanie propranololu wiąże się z opóźnieniem wzrostu wewnątrzmacicznego, porodem przedwczesnym, hipoglikemią oraz zaburzeniem niestresującego monitorowania płodu [9].

Atenolol. Działa podobnie jak propranolol; opisywano odchylenia u płodu, takie jak opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego. **Labetalol** i **esmolol** (oba z kategorii C według FDA) wykazywały się pewnymi porównywalnymi zaletami, np. osiągnięcie u płodu jedynie 40% stężenia matki; po podaniu labetalolu odnotowywano rzadsze objawy bradykardii u płodu.

W przypadku atenololu i labetalolu brak doniesień o efektach szkodliwych. Z pewnością noworodki matek, które otrzymywały te leki, powinny być obserwowane przez 48 godz. z powodu ryzyka pojawienia się bradykardii, hipotensji albo innego objawu blokady alfa- lub beta-adrenergicznej [27].

Esmolol (kategoria C według FDA). Jest to lek beta-2-adrenolityczny, rozpuszczalny w wodzie, o działaniu szybkim i krótkim; czas dystrybucji wynosi 2 min, a średni czas do eliminacji 9 min u kobiet nieciężarnych. Przy ciągłym wlewie dożylnym esmololu zmniejsza się częstość akcji serca płodu i matki; lek przechodzi szybko przez łożysko, a podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne może wywoływać blokadę odpowiedzi adrenergicznej z hipoksją i stresem płodu [9].

Inne badanie wykazało zależną od dawki odpowiedź w postaci blokady beta-adrenergicznej u matki i dziecka.

Diuretyki (kategoria C według FDA)

Diuretyki tiazydowe. Przekraczają one barierę łożyskową; proporcja ich stężeń u płodu i matki wynosi 1,045. Ich stosowanie nie wiąże się z wadami płodu. Niewątpliwie diuretyki tiazydowe, podobnie jak diuretyki pętłowe (furosemid), zmniejszają wewnątrzmaczyniową objętość płynów w krążeniu matki, z czego wynika upośledzenie przepływu krwi przez łożysko.

Stosowanie tiazydów łączyło się więc z małą masą urodzeniową, możliwością wywoływania objawowej

hiponatremii noworodka, hipokaliemii, hipoglikemii i trombocytopenii.

W przypadku furosemidu nie opisywano takich zaburzeń u ludzi, chociaż wykazywano przypadki śmierci i poronień u królików [9].

Leki hipotensyjne (kategoria C według FDA)

W grupie leków hipotensyjnych najczęściej stosowanych w ciąży wyróżnia się **hydralazyna**, która z łatwością przekracza barierę łożyskową i osiąga u płodu stężenie równe stężeniu u matki lub wyższe. Jej stosowanie nie wiąże się z teratogennością; niewątpliwie może ona wywoływać u noworodka trombocytopenię.

Metildopa. Nie uważa się jej za lek teratogeny, ale jej podanie w pierwszym trymestrze może powodować zmniejszenie obwodu głowy noworodka – nie wpływa to jednak na rozwój fizyczny i umysłowy [9].

Nifedypina. Odnośnie do tego leku opisano przypadki działania teratogennego u zwierząt po zaaplikowaniu dawek toksycznych. Ze względu na brak większych szkodliwych efektów po stosowaniu jej w dawkach leczniczych u ludzi uważa się ten lek za wystarczająco bezpieczny, aby stosować go w okresie ciąży [27].

Glikozydy naparstnicy (kategoria C według FDA)

Digoksyna. Łatwo przekracza ona barierę łożyskową, uzyskując w ciągu 30 min stężenie po stronie płodu równe 0,36 stężenia po stronie matki. Glikozydów nie zalicza się do leków teratogennych; jednakże opisano przypadek zatrucia (intoksykacji) ze śmiercią noworodka po zaaplikowaniu matce nadmiernej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, zwiększa się szybkość eliminacji digoksyny; stwarza to konieczność precyzyjnej kontroli stężenia leku w osoczu matki.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)

Zaliczane do kategorii C według FDA w pierwszym trymestrze, natomiast w drugim i trzecim trymestrze do grupy D – ze względu na ich związek ze śmiercią płodu.

Sympatykomimetyki (kategoria C według FDA)

Dopamina nie wykazała działania szkodliwego na płód i noworodka. Jej stosowanie w końcowym okresie ciąży wiąże się ze znaczącym wzrostem przepływu krwi przez łożysko.

Stosowanie **efedryny**, **izoproterenolu** i **epinefryny** w pierwszym trymestrze ciąży wiązano z działaniami szkodliwymi, takimi jak pojawienie się przepukliny pachwinowej i anomalii skórnych, brak jednak kontrolowanych badań na ludziach, które by to potwierdzały.

Beta-agoniści łatwo przekraczają barierę łożyskową i osiągają znaczące stężenia. Może to przejawiać się zwiększeniem u płodu lub noworodka częstości akcji serca (tachykardią) [9].

Leki przeciwdepresyjne (kategoria B według FDA)

Fluoksetyna. To jeden z najczęściej stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych.

Jest on bardzo silnym swoistym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny. Jego stosowanie nie wiąże się z większymi anomaliami strukturalnymi w okresie ciąży. Przeprowadzono liczne badania na szczurach i królikach, którym aplikowano fluoksetynę w dawkach od 9 do 11 razy przewyższających dawki zalecane dla osób dorosłych, i nie stwierdzono uszkodzeń płodów. (Dostępna jest aktualna publikacja na ten temat [13].)

Przy stosowaniu w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się fluoksetynę z gorszą adaptacją noworodka, której towarzyszy mniejsza masa ciała i długość urodzeniowa.

W okresie karmienia piersią odnotowano stężenia leku w osoczu płodu odpowiadające od 20% do 30% stężenia matki, bez szkodliwych efektów u noworodka.

Istnieją doniesienia o wadach wrodzonych u dzieci matek, które stosowały w ciąży przeciwdepresyjne leki trójcykliczne (klomipraminę), jednak informacje te nie zostały potwierdzone. W badaniu na zwierzętach, przeprowadzonym przez autorów rozdziału, nie wystąpiły efekty teratogenne u szczurów, którym zaaplikowano dawki 20-krotnie większe od dawek zalecanych dla ludzi. W tym badaniu po podaniu dawki od 5 do 10 razy przekraczającej dawkę zalecaną w leczeniu przeciwdepresyjnym ludzi wystąpiły jedynie nieznaczne efekty embriotoksyczne i fetotoksyczne [13].

W okresie karmienia leki te powinno się stosować ostrożnie, ponieważ przedostają się one do mleka.

W badaniu obejmującym kobiety ciężarne, którym podawano sertralinę, paroksetynę, fluoksetynę i citalopram, najniższe wskaźniki łożyskowe odnotowano w odniesieniu do sertraliny i paroksetyny, wyższe zaś do fluoksetyny i citalopramu [9,13].

Leki przeciwdrgawkowe

Teratogenność leków przeciwdrgawkowych wyrażnie wiąże się z działaniem na metabolizm kwasu foliowego [27]. Interferują one ponadto z metabolizmem witaminy D i mogą powodować osteomalację, niedożywienie i przedłużoną hipokalcemię u noworodków, których matki leczono fenytoiną lub fenobarbitem.

U dzieci tych matek, którym podawano leki przeciwdrgawkowe (**fenobarbital** lub **fenytoinę**), wady występują dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej. Nie stwierdzono dotąd w sposób ostateczny, czy za zmiany odpowiada lek, czy też istniejąca choroba matki.

Prawidłowa ciąża powoduje spadek stężenia leków przeciwdrgawkowych w osoczu. Z tego powodu, w celu osiągnięcia zawartości leczniczej, konieczne staje się zwiększenie dawki i częsta kontrola stężenia leku w osoczu.

U dzieci matek przyjmujących fenytoinę opisano płodowy zespół hydantoinowy, który obejmuje patologie twarzowoczaszkowe, hipoplazję paznokci i palców, mikrocefalię, opóźnienie fizyczne i umysłowe, wrodzone wady serca oraz podniebienia [9]. Lekowi temu przypisuje się także efekt karcynogeny przezłożyskowy; zachodzi korelacja z występowaniem nowotworów, takich jak nerwiak niedojrzały i zwojak złośliwy.

Karbamazepina w małym stopniu łączy się z wadami, jednakże nie jest od tego wolna, w szczególności podana w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Obserwowano deformacje twarzoczaszki i kończyn [27].

Kwas walproinowy i trimetadion (kategoria X według FDA). Ze względu na działanie teratogenne są one przeciwwskazane; w szczególności powodują uszkodzenia cewy nerwowej; z częstością od 1% do 2% zdarzają się przypadki rozszczepienia kręgosłupa.

Środki przeciwmigrenowe. Pochodne sporyszu (kategoria X według FDA)

Ergotamina należy do leków typowo przepisywanych w ciąży. Małe dawki pochodnych sporyszu wiążą się z ryzykiem wystąpienia istotnych efektów teratogennych, zaś większe dawki wiążą się ze skurczami macicy i poronieniami. Lek ten w trakcie karmienia piersią może wywołać u noworodka drgawki i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Kofeina. Należy do grupy metyloksantyn, występuje w całej gamie pokarmów, takich jak kawa, herbata, czekolada i napoje w rodzaju coca-coli.

Stosuje się ją jako środek przeciwbólowy w migrenach naczyniowych [34].

Spożywanie kofeiny w ilościach typowych, tzn. poniżej 300 g w ciągu doby, nie powoduje zaburzeń u płodu. Większe dawki kofeiny kojarzy się z małą urodzeniową masą ciała oraz nielicznymi przykładami zaburzeń częstości pracy serca płodu.

Badania prowadzone w latach 1980–1990 wykazywały związek zażywania kofeiny z opóźnieniem rozwoju wewnątrzmacicznego; w badaniach tych nie uwzględniano jednak działania czynników współistniejących, takich jak nałogowe palenie papierosów. Spożywanie umiarkowanych dawek kofeiny w czasie karmienia piersią nie wpływa na noworodka; do mleka matki przedostaje się mniej niż 1% dawki matczynej, zaś maksymalne wartości stężenia tego alkaloidu (w mleku) obserwuje się w godzinę po spożyciu przez matkę.

Nadmierna dawka może powodować u noworodka stan rozdrażnienia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe [32,42].

Sumatryptan. Jest to swoisty agonista serotoninergiczny; jego podanie łączy się z występowaniem wad u zwierząt, jednakże nie obserwowano ich w ograniczonym doświadczeniu obejmującym ludzi. Częstość wad przy urodzeniu szacuje się dotąd na 4%, jest to wartość bardzo zbliżona do odsetka wad w populacji ogólnej.

Lek powinien być zaliczany do kategorii C według FDA. Jego stosowania w okresie karmienia nie przebadano w sposób wyczerpujący. Zgodnie z zaleceniami nie należy stosować go w tym okresie [9].

Leki antyhistaminowe i prokinetyczne (kategoria C według FDA)

Cymetydyna (kategoria B według FDA). Lek ten, podobnie jak famotydyna i ranitydyna, wychodzi już z użycia w wielu krajach. Przekracza on barierę łożyskową i osiąga u płodu jedną trzecią stężenia u matki.

Omeprazol. Jak wykazano w badaniu na owcach, lek ten szybko przekracza barierę łożyskową i osiąga połowę wartości stężenia matki. U królików, którym zaaplikowano dawki od 17 do 172 razy przewyższające dawki stosowane u ludzi, wykazano zależny od dawki wzrost śmiertelności płodu. Działanie to ulega wzmocnieniu przez współdziałanie z lekami hamującymi cytochrom P-450 3A4, który pełni podstawową rolę w eliminacji cizaprydu [9]. Do leków o znanym współdziałaniu należą makrolidy, leki przeciwwrzu-

bicze, niektóre leki przeciwdepresyjne, inhibitory proteaz, amiodaron, cymetydyna, blokery kanałów wapniowych i wiele innych.

Kortykoidy (kategoria B według FDA)

Kortykoidy. Mają one silne działanie przeciwzapalne i dlatego stanowią zwykle podstawowy składnik leczenia patologii reumatoidalnych w trakcie ciąży. Zazwyczaj stosuje się preparaty o krótkim średnim czasie półtrwania, metabolizowane przez łożysko, co powoduje, że płód narażony jest jedynie na mniej niż 10% dawki matki. Podawanie steroidów nie wpływa na płodność.

Przy stosowaniu większych dawek opisywano u zwierząt objętych eksperymentem zaburzenia w obrębie podniebienia (rozzszczep podniebienia) oraz małą masę urodzeniową. Nie ma dowodów na teratogenne działanie leku u ludzi [9,27].

U pacjentek ciężarnych notuje się takie same powikłania jak u kobiet niebędących w ciąży – z wyjątkiem przedwczesnego przerwania błon płodowych, zaostrzenia cukrzycy ciążowej oraz zespołu nadciśnienia ciążowego.

Noworodki matek, które przewlekłe zażywają kortykosteroidy, należy monitorować ze względu na możliwość przejściowej supresji adrenergicznej i/lub zakażeń [9].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Większości niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie kojarzono dotąd z wadami wrodzonymi u ludzi. Do najlepiej przebadanych leków z tej grupy zaliczają się: aspiryna, naproksen, indometacyna i ketorolak.

NLPZ należą do kategorii B według FDA; wyjątek stanowi ketorolak, po którego podaniu opisywano śmierć embrionów szczurzych po 17 dniach ciąży. Istnieją pewne wątpliwości odnośnie do stosowania NLPZ – analogiczne jak w przypadku indometacyny, której używa się do powstrzymywania przedwczesnej akcji porodowej, gdyż umożliwia ona hamowanie syntezy prostaglandyn, należących do czynników odpowiedzialnych za rozpoczęcie akcji porodowej [9].

Za efekt współlistniejący uważa się przedurodzeniowe zamknięcie przewodu tętniczego, którego przepuszczalność zależy od prostaglandyn. Z tego powodu, a także ze względu na fakt, iż wszystkie NLPZ hamują syntezę prostaglandyn, należy unikać ich stosowania w trzecim trymestrze ciąży.

NLPZ indukują skurcze naczyń tętniczki doprowadzającej do kłębuszka płodu, co może prowadzić do niedoboru płynu owodniowego (małowodzia) [27].

NLPZ mogą ponadto przedłużać ciążę lub też zakłócać normalny jej przebieg, gdyż prostaglandyna odgrywa aktywną rolę w dynamice macicy w czasie akcji porodowej.

Na specjalną wzmiankę zasługuje **aspiryna** (kwas acetylosalicylowy). Z powodu właściwości antyagregacyjnych bywa stosowana w dużych dawkach w okresie okołoporodowym, kiedy to istnieje prawdopodobieństwo powstania krwiaka nadtwardówkowego po znieczuleniu podpajęczynówkowym, krwawienia wewnątrzczaszkowego u wcześniaków, bądź wystąpienia hiperbilirubinemii; aspirynę podaje się, aby współzawodniczyła w wiązaniu się bilirubiny z albuminą [9,27].

W okresie karmienia większość NLPZ przechodzi do mleka matki, ale uzyskuje w nim stężenie odpowiadające zaledwie 4% zawartości w osoczu matki. Ponadto, ze względu na niską pokarmową biodostępność tych leków, ilość, która w rzeczywistości dociera do noworodka, stanowi mniej niż 0,5% dawki zaaplikowanej matce.

Paracetamol (kategoria B według FDA). Ten lek nie był zaliczany do NLPZ, ponieważ pomimo wspólnych z NLPZ właściwości przeciwbólowych i przeciwgorączkowych nie posiada właściwości przeciwzapalnych. Paracetamol nie jest teratogeny, nie hamuje syntezy prostaglandyn, nie zaburza czynności płytek; natomiast stosowany w większych dawkach, okazuje się hepatotoksyczny. Jednak, pomimo że przechodzi on do mleka matki, maksymalne połykanie przez noworodka może pozwolić na przyjęcie tylko mniej niż 2% dawki matki.

Biorąc pod uwagę wszystkie znane właściwości paracetamolu, uznaje się go za lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy pierwszej linii stosowania w okresie ciąży i karmienia [9].

Antybiotyki (kategoria B według FDA)

W naszej farmakopei istnieje szeroka gama różnorodnych antybiotyków. Mechanizmy ich działania pozwalają wyobrazić sobie możliwy wpływ tych leków na ciążę [29,32]. Otóż tetracykliny łączą się z wapniem zębów i mogą wywoływać zmiany w ubarwieniu, chinoliny są inhibitorami syntezy kwasów nukleinowych, zaś aminoglikozydy można kojarzyć z wrodzoną głuchotą.

Stosowanie wymienionych powyżej leków jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że korzyści płynące z ich użycia przewyższą ryzyko; zalicza się je zatem do kategorii D według FDA.

Istnieją antybiotyki, które można bezpiecznie stosować w ciąży („kompatybilne” z ciążą); należą do nich m.in. penicyliny, cefalosporyny i erytromycyna.

Antykoagulanty

Pochodne kumaryny podaje się przy przedłużonym stosowaniu antykoagulacji. Przyjmowanie tych leków przez matkę w pierwszym trymestrze ciąży wiąże się z powikłaniami, które określa się mianem płodowego zespołu warfarynowego. Charakteryzuje się on zaburzeniami kostnienia, niedorozwojem nosa i chondrodysplazją punktową, którym towarzyszy opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, zanik nerwu wzrokowego, wady wrodzone serca, opóźnienie umysłowe oraz śmierć płodu.

Spżywanie pochodnych kumaryny w drugim i trzecim trymestrze ciąży wywołuje nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego, takie jak mikrocefalia, opóźnienie umysłowe, katarakta (zaćma), zanik nerwu wzrokowego i ślepotę, prawdopodobnie spowodowane przez mikrokrwawienia mózgowe.

W przypadku, kiedy ekspozycja na lek następuje krótko przed narodzinami, częste stają się objawy krwawienia u płodu czy u noworodka; wynika to z niskiego stężenia czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

Wymienionych leków nie powinno się stosować u pacjentek mogących zajść w ciążę. Pacjentki będące w ciąży są obciążone zwiększonym ryzykiem śmiertelnych krwotoków płodu w macicy [27]. Leki, o których tu mowa, zalicza się do kategorii X według FDA.

Heparyna (kategoria C według FDA). Nie przechodzi przez łożysko z powodu swojego znacznego ciężaru cząsteczkowego. Z tego powodu lek ten po podaniu matce nie wywołuje żadnych objawów u płodu ani noworodka. W niektórych opracowaniach sugeruje się wzrost ryzyka spontanicznego poronienia i przedwczesnego porodu. Ponadto heparyna stosowana w formie przedłużonej może wywoływać u matki osteoporozę [9].

Jeśli chodzi o heparyny o niskim ciężarze cząsteczkowym, brak doniesień o szkodliwych efektach ich zastosowania w czasie ciąży. Po podaniu matce podskórnie lub dożylnie w formie ciągłej nie stwierdzano obecności leku w osoczu płodu.

Leki hipoglikemizujące (kategoria D według FDA)

Pochodne sulfonilomocznika łatwo przekraczają barierę łożyskową. Brak pełnej zgody, czy można je uznać za teratogenne, chociaż istnieją doniesienia o przypadkach wystąpienia wad płodu związanych ze stosowaniem tych leków [16].

Ponieważ wywierają one bezpośrednie działanie stymulujące na płód, stosowanie ich pod koniec ciąży prowadzi do hiperinsulinizmu, a w konsekwencji do hipoglikemii noworodka, która może się przedłużać.

Ze względu na możliwe szkodliwe działanie doustnych leków hipoglikemizujących, lekiem z wyboru u ciężarnych chorujących na cukrzycę jest nieprzekraczająca bariery łożyskowej insulina [9,16].

Cyklosporyna

Cyklosporyna to lek immunodepresyjny, stosowany często po to, by zapobiec odrzuceniu przeszczepionych narządów, a także w niektórych przypadkach schorzeń reumatoidalnych. Ze względu na jego duży ciężar cząsteczkowy do płodu dociera poniżej 5% dawki matki. Nie odnotowano wystarczająco wielu przypadków, aby uznać ją za lek teratogeny, istnieją jednak doniesienia o licznych poronieniach i wadach płodu związanych z jej stosowaniem; z tego też powodu nie zaleca się podawania jej w czasie ciąży [27].

Leki przyspieszające poród i opóźniające poród

Oksytocyna. Przechodzi przez łożysko, a podawana w dużych dawkach, może wywołać u matki znaczący spadek ciśnienia tętniczego oraz hipertonię macicy.

Izoksupryna oraz **izoproterenol** przekraczają łożysko i wywołują u płodu tachykardię.

Używki

Tytoń. Używanie tytoniu w czasie ciąży może prowadzić do spontanicznego poronienia. Opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, przedwczesne przerwianie błon, przedwczesny poród, a w przypadkach krańcowych odklejenie łożyska – wymienione zjawiska bezpośrednio wiążą się z liczbą wypalanych papierosów, czasem i z okresem ciąży [34].

W niektórych badaniach opisywano istnienie w łożysku kobiet palących w okresie ciąży zmian anatomicznych, takich jak pogrubienie podstawowej błony trofoblastu i ogniskowa martwica z przerostem.

Inne badania wykazywały również fizjologiczne zaburzenia czynnościowe: skurcz naczyń i zmniejszenie

szenie perfuzji maciczno-łożyskowej, wpływającej na rozwój płodu oraz ewolucję ciąży [34].

Bierna ekspozycja na dym z papierosa może także rzutować na wewnątrzmaciczny rozwój płodu. Ekspozycja przedurodzeniowa na tytoń wiąże się ze znacznym wzrostem prawdopodobieństwa: deficytu poznawczego, braku koordynacji przy poruszaniu się, zaburzeń koncentracji oraz pewnej predyspozycji do uzależnień. W mózgu płodu nikotyna może aktywować receptory nikotynowe, które odgrywają bardzo ważną rolę w rozwoju mózgu w trakcie pierwszego trymestru.

Etanol. Przekracza łatwo barierę łożyskową, ma działanie teratogenne, powoduje zespół alkoholowy płodu, charakteryzujący się zaburzeniami wieloukładowymi, takimi jak patologie ośrodkowego układu nerwowego (hipotonia, opóźnienie umysłowe i drażliwość), wady serca (przeciek międzyprzedsionkowy, przeciek międzykomorowy, tetralogia Fallota), zaburzenia urologiczne (uszkodzenie nerek, spodziectwo) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (przepukliny, skoliozy).

Nie istnieje bezpieczny poziom dziennego spożycia alkoholu, gwarantujący, że nie rozwinie się zespół alkoholowy [34,40].

Ekspozycja płodu na neurotoksyczne działanie etanolu pociąga za sobą patologie mieliny, hipoplazję nerwu wzrokowego – te efekty wiążą się z działaniem na receptor neuroprzekaźnika hamującego (GABA).

Współczynnik śmiertelności noworodków związany ze spożywaniem alkoholu w okresie ciąży sięga 18%.

Pacjentka w ciąży nie powinna spożywać alkoholu ze względu na jego szkodliwe działanie przez cały okres ciąży.

Marihuana. Aktywnym składnikiem marihuany jest tetrahydrokanabinol (THC), który swobodnie przechodzi przez barierę łożyskową i dociera do płodu; ponieważ wiadomo, że większość osób uzależnionych od marihuany nadużywa także innych substancji, takich jak tytoń, kokaina i alkohol, trudno identyfikować specyficzne działanie na płód właśnie marihuany [37].

Przewlekłe zażywanie marihuany wywołuje zmniejszenie perfuzji maciczno-łożyskowej i opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego; może także wpływać na oś przysadkowo-nadnerczową, zaburzając produkcję hormonów, oddziałując na płodność i ciążę [37].

Palenie konopi wywołuje brak owulacji; może też zostać zaburzona łożyskowa produkcja estrogenów i progesteronu.

Opisywano przypadki, w których przewlekłe spożywanie marihuany wywoływało czynnościowe zmiany w mózgu, upośledzając funkcje poznawcze.

Substancja ta powoduje również takie zmiany w układzie oddechowym jak zapalenie oskrzeli, metaplasja łuskowata i rozedma.

Wiadomo, że dym marihuany hamuje odpowiedź hormonalną i immunologiczną [37].

Kokaina. Przechodzi przez łożysko na zasadzie dyfuzji prostej. Pożądane efekty jej zażycia: euforia, poprawa stanu uwagi i podniecenie seksualne zostają osiągnięte przez pobudzenie układu dopaminergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego.

Te neuroprzekaźniki działają wspólnie poprzez zahamowanie wychwyty zwrotnego presynaptycznego, blokowanie mechanizmów wiązania katecholamin oraz stymulację osi sympatyczno-nadnerczowej [36].

Stosowanie kokainy może wywołać silny skurcz naczyń, gdyż oddziałuje ona na naczynia krwionośne płodu, co z kolei wywiera pośrednio wpływ na sam płód, gdyż zmniejsza przepływ krwi macica-łożysko, wywołując hipoksję płodu i kwasicę.

Zażywanie kokainy w pierwszym trymestrze ciąży wywołuje wady wrodzone, natomiast przyjmowanie jej w pozostałych okresach ciąży może powodować spontaniczne poronienie, poród przedwczesny, odklejenie prawidłowo implantowanego łożyska, stres płodu, zaburzenia rytmu serca płodu, okołourodzeniowy zawał mózgu oraz zaburzenia rozwoju pourodzeniowego [36,42].

Amfetaminy. W licznych badaniach, przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i u kobiet narażonych na spożywanie amfetaminy w pierwszym trymestrze ciąży, obserwowano anomalie sercowe, rozszczep wargi (tzw. zajęczą wargę), opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego, atreję dróg żółciowych. Stres płodu, podobnie jak odklejenie płodu, łączył się z koniecznością pilnej interwencji położniczej.

Rozpuszczalniki. Wdychany często toluen w okresie ciąży przyczynia się do opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego, porodu przedwczesnego i wzrostu śmiertelności przedurodzeniowej. Skojarzony z innymi substancjami, takimi jak alkohol, potęguje objawy płodowego zespołu alkoholowego.

Można wymienić inne środki farmakologiczne niewątpliwie teratogenne: propylotiouracyl, jod, rtęć,

androgeny, estrogeny (dietylbestrol), izotretinoina i talidomid. Spośród nich dokonuje się wyboru w leczeniu rumienia guzowego, trądu, tocznia i innych schorzeń.

Przeprowadzono badanie ciężarnych szczurów, u których dokonano jednego, dwóch lub czterech wypełnień zębów amalgamatem; obserwowano u nich różne stężenia rtęci, zarówno w narządach płodu, jak i matki. Wykazano w ten sposób, że opary rtęci z wypełnień amalgamatowych przemieszczały się bardzo szybko do narządów płodu i matki, a ilość przeniesionej substancji zależała od liczby wypełnień amalgamatem.

Wśród leków przeciwwskazanych w okresie laktacji wymienić należy: ergotaminę, lit, leki psychotropowe (przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne), metronidazol oraz leki radioaktywne. Te ostatnie mogą być podawane pod warunkiem, że wstrzyma się karmienie piersią na określony czas i później je wznowi; należy dokonywać pomiarów promieniowania w mleku.

Wnioski

Zasady znoszenia czucia bólu u pacjentki ciężarnej, poddanej operacji (położniczej lub niepołożniczej):

1. Należy zrozumieć zmiany fizjologiczne i ich wpływ na pacjentkę.
2. Należy utrzymać odpowiednią perfuzję maciczo-łożyskową.
3. Trzeba unikać spadku ciśnienia tętniczego spowodowanego uciskiem na żyłę główną dolną i aortę brzuszną (w Polsce najczęściej wskazuje się na zespół żyły głównej dolnej).
4. Wybierane powinny być te techniki i leki znieczulające, które mają dobre rekomendacje odnośnie do ich bezpieczeństwa.
5. Należy stosować znieczulenie miejscowe, jeśli jest to możliwe.
6. Zapewnić trzeba stałe monitorowanie czynności serca matki i stanu płodu.

Adres korespondencyjny:

Claudia L. Fernandez,
Department of Anaesthesiology Intensive Therapy and Pain Treatment
Juan A. Fernández Hospital Gral de Agudos
Buenos Aires, Argentina
Tel.: (+48 22) 627 39 86
E-mail: fclaudia@fibertel.com.ar

Piśmiennictwo

1. Kuczkowski KM. The safety of anaesthetics in pregnant women. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:251-64.
2. Marin JJ, Briz O, Serrano MA. A review on the molecular mechanisms involved in the placental barrier for drugs. *Curr Drug Deliv* 2004;1:275-89.
3. Brownbill P, Sibley CP. Regulation of transplacental water transfer: the role of fetoplacental venous tone. *Placenta* 2006;27:560-7. Epub 2005 Oct 25.
4. Fresno L, Andaluz A, Moll X, Cristofol C, Arboix M, García F. Placental transfer of etomidate in pregnant ewes after an intravenous bolus dose and continuous infusion. *Vet J* 2008;175:395-402. Epub 2007 Apr 10.
5. Evseenko D, Paxton JW, Keelan JA. Active transport across the human placenta: impact on drug efficacy and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006;2:51-69.
6. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:57-63.
7. Siu SS, Yeung JH, Pang MW, Chiu PY, Lau TK. Placental transfer of Zidovudine in first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:824-7.
8. Moisés EC, de Barros Duarte L, de Carvalho Cavalli R, Lanchote VL, Duarte G, da Cunha SP. Pharmacokinetics and transplacental distribution of fentanyl in epidural anesthesia for normal pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:517-22. Epub 2005 Jul 15.
9. Kuczkowski KM, Fernández CL, Pérez PT. Pasaje Transplacentario de Drogas (Transplacental Drug Transfer). In: Aldrete JA, Paladino MA, editors. *Farmacología para Anestesiólogos, Intensivistas, Emergentólogos y Medicina del Dolor. Textbook of Pharmacology for Anesthesiologists, Critical Care Physicians, Emergency Medicine Physicians and Pain Medicine Physicians*. 1st ed. Chapter 55. Corpus, Buenos Aires, Argentina; 2006. p. 629-47.
10. Volikas I, Butwick A, Wilkinson C, Fleming A, Nicholson G. Maternal and neonatal side-effects of remifentanyl patient-controlled analgesia in labour. *Br J Anaesth* 2005; 95:504-9. Epub 2005 Aug 19.

11. Malek A, Obrist C, Wenzinger S, von Mandach U. The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:6170.
12. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1247-55.
13. Rampono J, Simmer K, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Elliot R, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:95-100. Epub 2009 May 18.
14. Hovinga CA, Pennell PB. Antiepileptic drug therapy in pregnancy II: fetal and neonatal exposure. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:241-58.
15. Garland M, Abildskov KM, Kiu TW, Daniel SS, Weldy P, Stark RI. Placental transfer and fetal elimination of morphin-3-beta-glucuronide in the pregnant baboon. *Drug Metab Dispos* 2008;36:1859-68. Epub 2008 Jun 19.
16. Klieger C, Pollex E, Koren G. Treating the mother-protecting the unborn: the safety of hypoglycemic drugs in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:191-6.
17. Behravan J, Piquette-Miller M. Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2007;3:819-30.
18. Feig DS, Briggs GG, Koren G. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? *Ann Pharmacother* 2007;41:1174-80. Epub 2007 May 29.
19. Mölsä M, Heikkinen T, Hakkola J, Hakala K, Wallerman O, Wadelius M, et al. Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:123-31.
20. Montalbetti N, Li Q, González-Perrett S, Semprine J, Chen XZ, Cantiello HF. Effect of hydro-osmotic pressure on polycystin-2 channel function in the human syncytiotrophoblast. *Pflugers Arch* 2005;451:294-303. Epub 2005 Jul 16.
21. Pacifici GM. Sulfation of drugs and hormones in mid-gestation human fetus. *Early Hum Dev* 2005;81:573-81. Epub 2004 Dec 8.
22. Pacifici GM. Transfer of antivirals across the human placenta. *Early Hum Dev* 2005;81:647-54.
23. Bailey DN, Briggs JR. Valproic acid binding to human serum and human placenta in vitro. *Ther Drug Monit* 2005;27:375-7.
24. Gokhale SG, Panchakshari MB. Maternal medication causing drug dystonia in a newborn: placental transfer of drugs. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16:215-7.
25. Cavalli Rde C, Lanchote VL, Duarte G, Dantas EC, de Prado MF, de Duarte LB, et al. Pharmacokinetics and transplacental transfer of lidocaine and its metabolite for perineal analgesic assistance to pregnant women. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:569-74. Epub 2004 Sep 7.
26. Ala-Kokko TI, Alahuhta S, Arvela P, Vähäkangas K. Maternal, fetal and placental distribution of lidocaine-epinephrine and bupivacaine after epidural administration for cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 1998;7:82-7.
27. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:487-514.
28. Myllynen P, Vähäkangas K. An examination of whether human placental perfusion allows accurate prediction of placental drug transport: studies with diazepam. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2002;48:131-8.
29. Holberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. *Isr Med Assoc J* 2003;5:873-6.
30. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
31. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:303-13.
32. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000;107:770-5.
33. Kopecky EA, Simone C, Knie B, Koren G. Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone. *Life Sci* 1999;65:2359-71.
34. Kuczkowski KM. Social drug use in the parturient: implications for the management of obstetrical anaesthesia. *Med J Malaysia* 2003;58:144-51.
35. Kuczkowski KM, Benumof JL. Amphetamine abuse in pregnancy: anesthetic implications. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003;54:161-3.
36. Kuczkowski KM. The cocaine abusing parturient: a review of anesthetic considerations. *Can J Anaesth* 2004;51:145-54.
37. Kuczkowski KM. Marijuana in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:336-9.
38. Kuczkowski KM, Le K. Substance use and misuse in pregnancy: peripartum anesthetic management of a parturient with recent methanol, toluene and isopropanol intake. *Acta Anaesthesiol Belg* 2004;55:53-5.
39. Kuczkowski KM. Cesarean section in a cocaine-intoxicated parturient: regional vs. general anaesthesia? *Anaesthesia* 2003;58:1042-3.
40. Kuczkowski KM. Anesthetic implications of drug abuse in pregnancy. *J Clin Anesth* 2003;15:382-94.
41. Kuczkowski KM. Solvents in pregnancy: an emerging problem in obstetrics and obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:1036-7.
42. Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:578-85.