

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 20.12.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 27.12.2022

© Akademia Medycyny

Farmakoterapia w okresie ciąży w Oddziale Intensywnej Terapii, o czym należy pamiętać *Pharmacotherapy during pregnancy in the Intensive Care Unit, what should be remembered*

Jarosław Woron^{1,2,3}, Jerzy Wordliczek⁴

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Farmakologii Klinicznej

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

³ Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie

⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków



Streszczenie

W praktyce klinicznej coraz częściej spotykamy się z błędami jak i powikłaniami farmakoterapii, które związane są z nieznaną profilem farmakokinetycznego występującego w populacji pacjentek ciężarnych jak i w populacji pediatrycznej. Niestety nadal powszechne jest nieprawidłowe dawkowanie leków u kobiet ciężarnych, które w praktyce traktowane są tak samo jak pacjentki nie ciężarne, a to może prowadzić do błędów w farmakoterapii. Ma to istotne znaczenie u pacjentek ciężarnych hospitalizowanych w OIT. W tej szczególnej populacji pacjentek zmiany w farmakokinetyce związane z ciążą nakładają się na zmiany farmakokinetyki, które są związane z ciężkim przebiegiem chorób wymagających hospitalizacji w OIT. W pracy zebrano najistotniejsze informacje dotyczące farmakoterapii prowadzonej u pacjentek ciężarnych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 222-228. doi: 10.53139/AIR.20221625*

Słowa kluczowe: pacjentka ciężarna, farmakoterapia, OIT

Abstract

In clinical practice, we encounter more and more errors and complications of pharmacotherapy, which are related to the ignorance of the pharmacokinetic profile occurring in the population of pregnant patients and in the pediatric population. Unfortunately, incorrect dosing of drugs in pregnant women is still common, and in practice they are treated in the same way as non-pregnant patients, and this can lead to errors in pharmacotherapy. This is important in pregnant patients hospitalized in the ICU. In this particular patient population, changes in pharmacokinetics associated with pregnancy overlap with changes in pharmacokinetics that are associated with severe illness requiring ICU hospitalization. The paper collects the most important information on pharmacotherapy in pregnant patients. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 222-228. doi: 10.53139/AIR.20221625*

Keywords: pregnant patient, pharmacotherapy, ICU

W praktyce klinicznej coraz częściej spotykamy się z błędami jak i powikłaniami farmakoterapii, które związane są z nieznaną profilem farma-

kinetycznego występującego w populacji pacjentek ciężarnych jak i w populacji pediatrycznej. Niestety nadal powszechne jest nieprawidłowe dawkowanie

leków u kobiet ciężarnych, które w praktyce traktowane są tak samo jak pacjentki nie ciężarne, a to może prowadzić do błędów w farmakoterapii. Kobiety ciężarne karmiące oraz pacjenci klasyfikowani do populacji pediatrycznej należą do grup pacjentów o zmiennej farmakokinetyce. Powoduje to konieczność posiadania praktycznej wiedzy w zakresie znajomości zasad prowadzenia farmakoterapii w tych grupach pacjentów. Obserwując praktykę polskiej farmakoterapii szczególnie często błędy zdarzają się w przypadku stosowania leków przeciwbakteryjnych jak i analgetyków [1-3].

Farmakoterapia w okresie ciąży

Warto przypomnieć, że ekspozycja płodu na lek zwiększa ryzyko działania toksycznego czy teratogennego, które jest odpowiedzialne za wady wrodzone. Podczas farmakoterapii kobiety w ciąży należy pamiętać o możliwości, a nawet konieczności zamiany stosowanego dotychczas leku na lek bezpieczniejszy, w celu redukcji ryzyka dla płodu, jeżeli oczywiście jest to możliwe. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kobiety w ciąży są zależne od wielu czynników, do których można zaliczyć zmianę czynności narządów w różnych okresach ciąży, przechodzenie leków przez łożysko, niedojrzałość narządów metabolizujących i wydalających leki u płodu. Zmiany w farmakokinetyce leków u kobiet ciężarnych obejmują etap wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji [1-4].

Wchłanianie leków z przewodu pokarmowego

Wchłanianie leków u kobiet w ciąży jest zmniejszone przez: zmniejszenie motoryki przewodu pokarmowego, które opóźnia czas opróżniania się żołądka i jelit o ok. 30-50%; przedłużone przebywanie w przewodzie pokarmowym leków, które ulegają efektowi pierwszego przejścia w jelicie, może zmniejszać ich dostępność biologiczną, a więc ułamek dawki leku wchłoniętego do krążenia ogólnego. Upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego wiąże się z wysokimi stężeniami progesteronu we krwi matki, szczególnie w III trymestrze ciąży. Nie będzie to może miało większego znaczenia w przypadku leków podawanych wielokrotnie, ale może istotnie zmienić wchłanianie leków podawanych jednorazowo, np. przeciwbólowych (paracetamol) i przeciwwymiotnych. Redukcja sekrecji kwaśnego soku żołądkowego i wzrost pH w żołądku także nie

pozostaje bez wpływu zarówno na procesy uwalniania jak i wchłaniania różnych leków z przewodu pokarmowego. Zmiany te wpływają na zwiększenie stopnia jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co ogranicza ich wchłanianie. Nie bez znaczenia jest w tym okresie występowanie nudności i wymiotów.

Dystrybucja

Dystrybucja leków jest uzależniona od następujących zmian w składzie ciała kobiety ciężarnej:

- przyrost objętości krwi (35-40%) i osocza (40- 50%). Zwiększenie objętości płynów organizmu (nawet do 8L) przyczynia się do hemodilucji i wpływa na wzrost objętości dystrybucji (V_d) szczególnie leków hydrofilnych i prowadzi do zmniejszenia ich stężenia. W praktyce wymaga to zwiększenia dawki leków hydrofilnych np. antybiotyków beta-laktamowych. Warto, aby pamiętać, że szczególnie po 27 tygodniu ciąży brak zwiększenia dawek leków hydrofilnych, w tym w szczególności antybiotyków może doprowadzić nie tylko do braku skuteczności terapeutycznej, ale równocześnie może być przyczyną presji selekcyjnej kierunku narastania oporności bakterii na antybiotyki;
- zmniejszenie stężenia albumin (ok. 20%) i wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego; jednak jak wynika z pragmatyki farmakoterapii zmiana ta ma małe znaczenie praktyczne;
- przyrost tkanki tłuszczowej zwiększa objętość dystrybucji leków o właściwościach lipofilnych;
- nasilenie procesów lipolizy i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają leki z połączeń z białkami, zwiększa frakcję leku wolnego, który może przechodzić do krążenia płodowego.

Metabolizm leków

Metabolizm leków w okresie ciąży może ulec zmianie na skutek:

- indukcji izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 wywołanej progesteronem i estrogenami,
- inhibicji izoenzymu CYP1A2 wywołanej progesteronem i estrogenami,
- zaburzenia procesów detoksykacyjnych II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem glukuronowym i siarkowym.

W praktyce oznacza to konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na stosowane leki w aspekcie ich metabolizmu jak i wpływu stosowanych leków na izoenzymy cytochromu P450, gdyż brak tej refleksji w praktycznym aspekcie może oznaczać występowanie działań niepożądanych jakie mogą wystąpić u pacjentki ciężarnej. Warto zwrócić uwagę, że działania niepożądane mogą mieć różnorodny obraz kliniczny oraz natężenie co w konsekwencji może mieć istotne znaczenie na przebieg ciąży.

Eliminacja leków

Eliminacja leków u kobiety ciężarnej także ulega zmianie. Nerkowy przepływ osocza zwiększa się o 60-80% podczas I i II trymestru ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze), co przekłada się na większe przesączanie kłębuszkowe o 40-65% i sprawniejsze nerkowe wydalanie leków eliminowanych tą drogą. Wielokierunkowe zmiany w organizmie kobiety ciężarnej utrudniają uproszczenie interpretacji losów leków w ustroju i stworzenie prostych reguł pozwalających przewidywać np. stężenie leku. I znowu trzeba w tym miejscu przypomnieć, że w przypadku stosowania antybiotyków beta-laktamowych, których efekt bakterioobójczy jest czasozależny ($T > MIC$), u ciężarnych, szczególnie w III trymestrze nie tylko musimy zwiększać dawkę beta-laktamów, ale także musimy zawęzić przedział dawkowania, co wynika wprost z przyspieszenia eliminacji antybiotyków w tym okresie.

Bezpieczeństwo terapii w okresie ciąży jest determinowane czasem trwania leczenia, jak również okresem rozwoju płodu. W okresie embriogenezy, który trwa ok. 3 miesiące, najbardziej krytyczny okres stosowania leków przypada na 14-56 dzień ciąży, okres organogenezy. Wówczas jest największa wrażliwość embriona na działanie teratogenne. Okres płodowy trwa aż do zakończenia ciąży. W tym czasie istnieje mniejsza możliwość powstania wad rozwojowych, ale istnieje ryzyko uszkodzeń narządów płodu [1,3-7].

Podczas szacowania korzyści i ryzyka wynikającego ze stosowania farmakoterapii u ciężarnych należy zawsze przeanalizować farmakokinetykę leków i uwzględnić fakt, że zmienia się ona w trakcie trwania ciąży, z to może mieć konsekwencje dla procesu leczenia, przebiegu ciąży oraz zdrowia zarówno ciężarnej jak i dziecka.

Przenikanie leków przez łożysko i znaczenie tego procesu w farmakoterapii w okresie ciąży Jednym z naj-

ważniejszych aspektów bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest zdolność leków do przechodzenia przez barierę łożyskową. Łożysko jest narządem owalnym, który pośredniczy pomiędzy matką a płodem pełni funkcję fizjologiczną płuc, układu żołądkowo-jelitowego i wydalniczego. Bierze udział w transferze substancji, które są niezbędne dla wzrostu i rozwoju dziecka. Jednocześnie umożliwia przenikanie określonych substancji, które znajdują się we krwi matki i które mogą niekorzystnie oddziaływać na płód. Przy czym dla części związków, łożysko stanowi barierę, która uniemożliwia ich przechodzenie. Stopień przenikania leków przez barierę łożyskową zależy od licznych czynników, w tym od właściwości fizykochemicznych, gdyż większość leków przenika przez łożysko na zasadzie dyfuzji prostej. Przez barierę łożyskową łatwiej przechodzą leki, które:

- występują w osoczu kobiety ciężarnej w formie niezwiązanej z białkami osocza,
- są lipofilne,
- mają małą masę cząsteczkową, przyjmuje się, że związki o masie do 600 Da z łatwością przenikają przez łożysko, natomiast związki o ciężarze powyżej 1000 Da - nie,
- są niezjonizowane i niezdysocjowane,
- są metabolizowane w organizmie kobiety dłużej,
- mają dłuższy biologiczny okres półtrwania lub ulegają kumulacji.

Warto przypomnieć, że niektóre leki np. antybiotyki cefalosporynowe, ulegają przechodzeniu przez łożysko na zasadzie dyfuzji ułatwionej, inne z kolei wymagają transportu aktywnego. Przechodzenie leków przez barierę łożyskową zależy nie tylko od charakteru i właściwości leku, ale jest także zależne od statusu łożyska. Zwiększenie powierzchni łożyska, wynikający z trwania ciąży oraz grubość błony dyfuzyjnej sprawia, że przepuszczalność łożyska dla różnych związków w tym leków wzrasta. W praktyce występują także czynniki, które mogą utrudniać przenikanie leków. Zaliczamy do nich zmiany patologiczne zachodzące w organizmie kobiety ciężarnej (hipotonia, nadciśnienie, cukrzyca, szczególnie kontrolowana suboptymalnie oddzielanie się łożyska). Niekorzystny wpływ w tym zakresie mogą wywierać także niektóre leki i suplementy diety wykazujące działanie wazokonstrykcyjne, nie bez znaczenia są także substancje o działaniu wazodilatacyjnym. Przechodzenie leków, substancji przez barierę łożyskową jest także zależne od charakterystyki organizmu dziecka. Krew płodu

ma niższe pH od krwi matki. Występuje zatem efekt pułapki jonowej dla leków będących słabymi zasadami (antybiotyki beta-laktamowe, lidokaina), dochodzi do kumulacji w organizmie dziecka. Natomiast leki zasadowe łatwiej przenikają w organizmie dziecka barierę krew-mózg, co może z kolei wiązać się także z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Nie bez praktycznego znaczenia jest także fakt, że płód ma ograniczone możliwości metabolizowania leków, co może doprowadzać do ich kumulacji i zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Omawiając wpływ farmakoterapii na przebieg ciąży nie wolno zapominać o procesie, który zachodzi przed zapłodnieniem, a jakim jest gametogeneza (spermatogeneza, oogeneza), czyli rozwój gamet męskich i żeńskich. W tym szczególnym okresie, narażenie na potencjalnie szkodliwe czynniki, które mogą prowadzić do wystąpienia zaburzeń rozwojowych w tym aberracji chromosomalnych. Po zapłodnieniu rozpoczyna się okres blastogenezy, który trwa do 18 dnia ciąży i jest związany z intensywnymi podziałami komórkowymi, które prowadzą do powstawania kolejnych stadiów moruli i blastocysty, w której to wykształca się embrioblast, trofoblast, jama owodni i pierwotny pęcherzyk żółtkowy. W tym szczególnym okresie, jeżeli występuje ekspozycja na leki, mogą wystąpić zaburzenia rozwojowe, które klasyfikowane są jako blastopatie. W praktyce ich występowanie może prowadzić do obumarcia zarodka lub wystąpienia wad wrodzonych. Po zakończeniu blastogenezy zachodzi okres embriogenezy i trwa od 19 dnia ciąży do 8 tygodnia ciąży, w tym czasie z listków zarodkowych powstają narządy i układy oraz tworzy się łożysko. W tym okresie potencjalne zaburzenia jakie mogą powstać w wyniku stosowania niektórych przeciwwskazanych w tym okresie leków nazywamy embriopatiami, które w konsekwencji mogą być związane z powstaniem wad rozwojowych takich jak: rozszczep kręgosłupa, przepuklina oponowa, przepuklina oponowo-rdzeniowa, wady serca i naczyń. Z praktycznego punktu widzenia należy pamiętać, że jest to najbardziej niebezpieczny i krytyczny okres. Ostatnim etapem rozwoju płodowego jest fetogeneza. Trwa ona od 3 do 9 miesiąca ciąży i następuje wtedy różnicowanie, wzrost i dojrzewanie płodu. W tym okresie niepożądane efekty działania leków mogą prowadzić do fetopatii, które obejmują zaburzenia rozwoju, zaburzenia endokrynne, wodogłowie, zapa-

lenie opon mózgowo-rdzeniowych i wiele innych. Oczywiście kontakt z lekiem o potencjalnym efekcie teratogennym wiąże się z około 30% ryzykiem wystąpienia wad, natomiast w 70% przypadków zaburzenia te nie wystąpią [2]. Co nie oznacza, że można zlecać pacjentce w ciąży leki o potencjale teratogennym. Leki mogą także wpływać na przebieg porodu. Wynika to z faktu, że stosowana farmakoterapia poprzez zwężanie naczyń krwionośnych może zaburzać funkcję łożyska i w tym mechanizmie wpływać na przebieg ciąży. Leki mogą także indukować skurcz mięśni macicy i w ten sposób mogą prowadzić do przedwczesnego porodu. Nie bez praktycznego znaczenia są także substancje czynne występujące w produktach leczniczych, które mogą zmniejszać przepływ krwi a wraz ze zmniejszonym przepływem krwi mogą powodować zaburzenia w dostarczaniu tlenu i składników odżywczych do płodu.

Jak aktualnie klasyfikujemy bezpieczeństwo stosowania leków w okresie ciąży

W praktyce podejmując decyzję o stosowaniu leków w okresie ciąży musimy wziąć pod uwagę wiele istotnych parametrów w tym profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leku, cechy rezydualne pacjentki oraz okres ciąży w jakim ma być stosowana farmakoterapia. Musimy także uwzględnić fakt, że ciągle pojawiają się nowe publikacje i doniesienia naukowe dotyczące stosowania leków w czasie ciąży. Dlatego też opracowano różne klasyfikacje, które mogą być pomocne w określaniu tego, czy dany lek może być bezpiecznie stosowany w czasie ciąży. Najbardziej znaną i najchętniej stosowaną była klasyfikacja FDA.

Klasyfikacja FDA (*Food and Drug Administration*)

Klasyfikacja ta została opracowana w 1979 roku w Stanach Zjednoczonych przez *Food and Drug Administration* (FDA) i obowiązywała do 2015 roku. Obecnie nie jest ona aktualna i nie powinno się z niej korzystać. W zamian za to FDA wydała odpowiednie rekomendacje jak należy opisywać i analizować bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży.

Według klasyfikacji FDA substancje lecznicze były zaliczane do 5 różnych kategorii: A, B, C, D, X w zależności od wyników badań przeprowadzonych

na zwierzętach i ewentualnie dostępnych badań na kobietach.

Kategoria A

- **Definicja kategorii:** do tej kategorii zaliczane były substancje lecznicze, dla których w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u kobiet w ciąży nie wykazano szkodliwego wpływu na płód (w I trymestrze). Uznawało się, że leki tej kategorii są bezpieczne w czasie ciąży. Nie istnieją dowody na występowanie ryzyka w kolejnych trymestrach.
- **Przykłady substancji leczniczych zaliczanych do danej kategorii:** witaminy rozpuszczalne w wodzie w dawkach zalecanych, witamina D i E w dawkach zalecanych.

Kategoria B

- **Definicja kategorii:** do tej kategorii zaliczane były substancje lecznicze, dla których w badaniach przedklinicznych na zwierzętach nie wykazano ryzyka szkodliwego wpływu na płód, ale nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży i nie potwierdzono tego. Badania na grupie kobiet nie potwierdziły ryzyka dla płodu.

Kategoria C

- **Definicja kategorii:** do tej kategorii zaliczane były substancje lecznicze, dla których w badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano działanie szkodliwe na płód, ale nie przeprowadzono kontrolnych badań klinicznych u kobiet w ciąży i nie potwierdzono tego. Leki tej kategorii mogły być stosowane u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z ich stosowania u matki przewyższały ryzyko działań niepożądanych na płód.

Kategoria D

- **Definicja kategorii:** do tej kategorii zaliczane były substancje lecznicze, dla których wykazano ryzyko szkodliwego działania na płód. Leki tej kategorii mogły być stosowane w stanach zagrażających życiu matki – jeżeli inne, bezpieczniejsze leki nie mogły być podane lub były nieskuteczne.

Kategoria X

- **Definicja kategorii:** do tej kategorii zaliczane były substancje lecznicze, dla których wykazano

i udokumentowano działanie szkodliwe na płód. Ryzyko stosowania u kobiety w ciąży przewyższało korzyści wynikające z zastosowania tego leku. Leki tej kategorii były bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży.

Klasyfikacja FDA dotycząca bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży była wykorzystywana od 1979 roku. Od początku jej istnienia wzbudzała ona kontrowersje i wielokrotnie zgłaszano do niej uwagi praktyczne. W szczególności głównym zarzutem i wadą tej klasyfikacji było to, że przynależność określonej substancji leczniczej do kategorii opierała się w większości na badaniach na zwierzętach, a tylko w bardzo małym stopniu na badaniach na kobietach ciężarnych. A to jak wiadomo, nie zawsze można odnosić bezpośrednio do praktyki. Nie zawsze coś, co jest bezpieczne u zwierząt, jest i będzie bezpieczne u człowieka, a niestety w omawianej klasyfikacji tak wnioskowano. Badania na zwierzętach dostarczają wielu cennych informacji, natomiast samo bezpieczeństwo stosowania danego leku u zwierząt nie jest i nie powinno być jedyną przesłanką wskazującą na możliwość stosowania leku u człowieka, a w szczególności w tak bardzo wrażliwym okresie jakim jest okres ciąży. Co więcej klasyfikacja FDA była klasyfikacją w formie literowej i poprzez to sprawiała wrażenie klasyfikacji hierarchicznej, czyli klasyfikacji ułożonej od kategorii A (leków najbezpieczniejszych) do kategorii X (leków przeciwwskazanych). Nie jest to do końca prawda, ponieważ w różnych kategoriach znajdowały się leki o zróżnicowanym poziomie ryzyka. W klasyfikacji FDA znajdowały się leki, które nie miały i nie mają zastosowania w czasie ciąży np. leki antykoncepcyjne. W przyporządkowywaniu leków do poszczególnych kategorii nie uwzględniano ryzyka przenikania substancji leczniczej przez łożysko, nie brano pod uwagę wieku ciąży czy zmian farmakokinetyki leków w czasie ciąży.

Problemy i wątpliwości dotyczące klasyfikacji FDA zgłaszano od bardzo dawna, dlatego też FDA od 1997 roku prowadziła prace nad uaktualnieniem klasyfikacji i dopracowaniem jej do aktualnych realiów. W wyniku tych prac, w 2014 roku FDA ogłosiła, że opracowano nowy system informacji dotyczący bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży, w okresie laktacji i w wieku rozrodczym *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR). System ten był przez kolejne lata dopracowywany i ostatecznie w 2020 FDA opublikowała jego finalną wersję.

Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) - nowe zasady doboru leków bezpiecznych w ciąży

FDA opracowała i opublikowała nowy system opisywania bezpieczeństwa stosowania leków w czasie ciąży, w okresie laktacji w okresie rozrodczym. Jest to system *Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)*. System ten nie klasyfikuje leków/substancji leczniczych. Daje jedynie wskazówki i wytyczne co do tego, jak bezpieczeństwo danego leku należy opisywać w ulotkach i w charakterystykach produktów leczniczych, tak, aby specjalistom łatwiej było przeanalizować aktualne bezpieczeństwo stosowania danego i podjąć właściwą decyzję. W tym systemie porzucono klasyfikację literową na korzyść dokładnego opisu bezpieczeństwa stosowania leku w czasie ciąży.

Według nowego systemu PLLR bezpieczeństwo każdej substancji leczniczej w czasie ciąży, karmienia piersią i stosowania w okresie rozrodczym powinno być opisane w ulotce w 3 punktach. W każdej z tych części powinny znajdować się konkretne, wskazane przez

FDA zagadnienia dotyczące danej substancji leczniczej.

W części „ciąża” powinny znajdować się informacje zawierające dane dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem danej substancji leczniczej w czasie ciąży, wraz z określeniem ryzyka i stopnia powikłań w zależności od wieku ciąży, czasu ekspozycji i dawki danego leku. Ponadto muszą się tam także znajdować wskazówki kliniczne dotyczące postępowania, w przypadku konieczności podania leku kobiecie w ciąży oraz informacje dotyczące jakości dostępnych danych/badań wraz z odniesieniem się do określonych rejestrów ciążyowych.

Część „karmienie piersią” powinna zawierać informacje o prawdopodobieństwie przenikania danej substancji leczniczej do mleka kobiecego wraz z określeniem stopnia przenikania leku do pokarmu kobiecego i wpływu tego leku na zdrowie dziecka karmionego piersią i na proces laktacji. Dodatkowo w tej części powinny być podane wskazówki kliniczne dotyczące postępowania, sposobu dawkowania i syn-

Farmakoterapia w ciąży aspekty praktyczne

Profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny stosowanych leków (PK/PD)	W przypadku konieczności stosowania farmakoterapii w okresie ciąży należy tak dobrać leki, aby w jak najmniejszym stopniu zmiany farmakokinetyki leków obserwowane w ciąży miały wpływ na profil PK/PD stosowanych leków. Jeżeli to możliwe powinniśmy wybierać leki o farmakokinetyce liniowej
Wskazania do stosowania leków	Farmakoterapia w tym szczególnym okresie powinna być stosowana tylko w przypadku jednoznacznych wskazań
Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych	Wybór leku musi uwzględniać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, także w aspekcie zmian w profilu PK/PD jakie zachodzą u kobiet ciężarnych
Ryzyko wystąpienia interakcji	Jeżeli to możliwe w okresie ciąży wskazane jest stosowanie monoterapii, z uwagi na zachodzące zmiany w profilu PK/PD w okresie ciąży konsekwencje praktyczne interakcji leków w okresie ciąży są trudne do przewidzenia
Czas działania leku	W okresie ciąży należy zachować ostrożność w przypadku stosowania leków o kontrolowanym uwalnianiu, z uwagi na zmiany w zakresie propulsji w przewodzie pokarmowym. Także w przypadku stosowania leków o długim okresie półtrwania należy zachować ostrożność z uwagi na potencjalne ryzyko kumulacji
Okres stosowania leku	Czas stosowania farmakoterapii powinien być maksymalnie krótki
Jednoczesowe stosowanie suplementów diety	W ciąży nie należy stosować żadnych suplementów diety, które nie są niezbędne do prawidłowego przebiegu ciąży, należy określić ryzyko interakcji leki – suplementy diety
Stosowanie przez pacjentkę ciężarną używek, w szczególności palenie papierosów, spożywanie alkoholu	Zarówno palenie tytoniu jak i spożywanie alkoholu mogą mieć istotny wpływ na zachodzące zmiany w profilu farmakokinetycznym stosowanych leków
Cechy rezydualne kobiety ciężarnej	Otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz zaburzenia funkcji wątroby i nerek mogą mieć istotny wpływ zarówno na skuteczność jak i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii
Przebieg ciąży	Choroby współistniejące w ciąży mogą dodatkowo wpływać na zmiany profilu PK/PD stosowanych leków w okresie ciąży

chronizacji przyjmowania leku z przystawianiem dziecka do piersi.

W części „kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym” powinny znajdować się informacje o konieczności wykluczenia ciąży przed podjęciem leczenia jak również dane o potrzebie stosowania antykoncepcji w trakcie farmakoterapii. W tej części również powinny znajdować się informacje o ewentualnym wpływie danej substancji leczniczej na płodność.

PLLR – gdzie znaleźć dane według tego systemu

Obecnie, na podstawie rekomendacji FDA tworzone są wszystkie Charakterystyki Produktów Leczniczych, dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. W charakterystyce produktu leczniczego każdej substancji leczniczej w punkcie 4.6 znajduje się opis wpływu danej substancji leczniczej na płodność, ciążę i karmienie piersią. Ten punkt powinien być przygotowywany zgodnie z rekomendacjami FDA (PLLR).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Grzegórzecka 16, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

1. Woron J. Leczenie farmakologiczne w ciąży i po porodzie. Bezpieczeństwo matki i dziecka. w red. Andres J, Kobylarz K, Zając K. Matka i dziecko odrębności odpowiedzi ustrojowej, CEEA, Kraków 2021.
2. Ed. Mattison D, Halbert AL. Clinical Pharmacology During Pregnancy, Elsevier Academic Press, 2022.
3. Al.-Zidan RN. Drugs in Pregnancy, CRC Press, Burlington, Canada 2021.
4. Kmieciak-Kołada K, Tomala J. Farmakoterapia w okresie ciąży. Warszawa: PZWL;1998.
5. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. Clin Pharmacol Ther 2008;83(1):184-7. Epub 2007 Sep 19.
6. Thürmann PA, Steioff A. Drug treatment in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39(5):185-91.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
8. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, McPhillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(2):398-407.
9. <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>.
10. <http://www.motherisk.org/prof/drugs.jsp>.
11. <http://www.obfocus.com/resources/medications.htm>.
12. http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp.
13. <http://www.reprotox.org/>.