

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 29.02.2023 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2023

© Akademia Medycyny

### Farmakoterpia w okresie ciąży, o czym należy pamiętać w praktyce

### *Pharmacotherapy during pregnancy, what should be remembered in practice*

Jarosław Woroń<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Gabinet Konsultacyjny Farmakologii Klinicznej

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego UJ CM Kraków

<sup>3</sup> Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie



### Streszczenie

Ponad 50% ciężarnych przyjmuje dostępne bez recepty środki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) czy paracetamol. Ze względu na dobrze znane ryzyko fetotoksyczne NLPZ nie należy ich stosować w III trymestrze ciąży. Ponadto istnieje kilka doniesień opisujących działania niepożądane u płodu po terapii NLPZ III trymestrze ciąży. Jednak skala tego ryzyka nie została jeszcze wystarczająco zbadana. W pracy dokonano oceny aktualnej wiedzy na temat stosowania NLPZ w okresie ciąży. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 127-131. doi:10.53139/AIR.20231717*

*Słowa kluczowe: NLPZ, ciąża, terapia, bezpieczeństwo*

### Abstract

More than 50% of pregnant women take over-the-counter painkillers, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or paracetamol. Due to the well-known fetotoxic risk, NSAIDs should not be used during the third trimester of pregnancy. In addition, there are several reports describing adverse effects in the fetus after NSAID therapy in the third trimester of pregnancy. However, the scale of this risk has not yet been sufficiently explored. The paper assesses the current knowledge on the use of NSAIDs during pregnancy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2023; 17: 127-131. doi:10.53139/AIR.20231717*

*Keywords: NSAIDs, pregnancy, therapy, safety*

### 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.

### Wchłanianie leków z przewodu pokarmowego

Wchłanianie leków u kobiet w ciąży jest zmienione 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. Ma to szczególne znaczenie w przypadku konieczności stosowania leków z grupy NLPZ, gdyż są to pochodne słabych kwasów organicznych i niskie pH jest kluczowe dla ich efektu klinicznego. 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. Warto aby pamiętać, że szczególnie po 27 tygodniu ciąży brak zwiększenia dawek leków hydrofilnych może doprowadzić do braku skuteczności terapeutycznej. 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, a taką charakterystykę posiadają leki z grupy NLPZ. Co więcej nasilenie procesów lipolizy

i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych, które wypierają leki z połączeń z białkami, zwiększają 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.

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.

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 najważniejszych aspektów bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży jest zdolność leków do przechodzenia przez barierę łożyskową. Łožysko 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 niezdysonowane,
- są metabolizowane w organizmie kobiety dłużej,
- mają dłuższy biologiczny okres półtrwania lub ulegają kumulacji.

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 i 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, zapalenie 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.

Warto przypomnieć, że aktualnie posługujemy się nowym sposobem opisu wpływu leków w tym NLPZ na płód. 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 „Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)” bezpieczeństwo każdej substancji leczniczej w czasie ciąży, karmienia piersią i stosowania w okresie rozrodczych 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.

Ból, gorączka i stany zapalne nie należą do rzadkości w czasie ciąży. Nielezione mogą upośledzać zdrowie zarówno matki, jak i dziecka. Dlatego, oprócz opcji nefarmakologicznych, często wymagane są odpowiednie leki. Ponad 50% ciężarnych przyjmuje dostępne bez recepty środki przeciwbólowe, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) czy paracetamol. Ze względu na dobrze znane ryzyko fetotoksyczne NLPZ nie należy ich stosować w III trymestrze ciąży. Ponadto istnieje kilka doniesień opisujących działania niepożądane u płodu po terapii NLPZ w III trymestrze ciąży. Jednak skala tego ryzyka nie została jeszcze wystarczająco zbadana. Jest wiele pytań otwartych, m.in. od którego tygodnia ciąży i czasu trwania narażenia zwiększa się ryzyko oraz czy niektóre NLPZ wiążą się z większym ryzykiem. FDA zaleca unikanie stosowania NLPZ po 20 tygodniu ciąży lub później, z wyjątkiem małej dawki aspiryny stosowanej we wskazaniach przeciwplatekcyjnych. Zalecenie to opiera się na fakcie, że ekspozycja na NLPZ może zmniejszać ilość płynu owodniowego. Należy jednak wziąć pod uwagę specyfikę leku, w tym dawkę, czas trwania i wskazanie do leczenia. Warto przypomnieć, że w grupie NLPZ nie istnieje efekt klasy, a poszczególne NLPZ różnią się pomiędzy sobą profilem farmakokinetycznym – farmakodynamicznym (PK/PD) co może być istotne w zakresie oceny ryzyka zarówno dla ciężarnej jak i dla płodu. Z aktualnie dostępnych badań wynika, że ryzyko zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na NLPZ w II trymestrze ciąży wydaje się być bardzo niskie. Jednak niektóre przypadki mogą pozostać niewykryte z uwagi na fakt, że echokardiografia przewodu tętniczego nie jest rutynowo wykonywana po ekspozycji na NLPZ w II trymestrze ciąży, w związku z czym częstość występowania może być niedoszacowana. Stosowanie NLPZ w okresie ciąży powoduje nieznaczny wzrost częstości występowania małowodzia (3,8% w porównaniu z 2,5%) w kohorcie poddanej ekspozycji w drugim/trzecim trymestrze ciąży. Wśród innych przyczyn dobrze znanym czynnikiem ryzyka małowodzia jest stosowanie NLPZ w III trymestrze ciąży, dotyczy to w szczególności leków z grupy NLPZ o długim obwodowym okresie półtrwania. Hamowanie syntezy prostaglandyn przez NLPZ może upośledzać czynność nerek płodu. Istnieją również

doniesienia o małowodzie po zastosowaniu metamizolu w III trymestrze ciąży. Po ekspozycji na NLPZ zaobserwowano również wzrost ryzyka późnych poronień i martwych urodzeń jako najgorszych scenariuszy dekompensacji serca po wewnątrzmacicznej niedrożności przewodu tętniczego jako niepożądanego działania NLPZ. Wydaje się, że stosowanie leków przeciwbólowych lub przeciwgorączkowych należących do grupy NLPZ ograniczone do kilku dni w drugim trymestrze ciąży nie wiąże się z istotnym ryzykiem. Jednak stosowanie przez dłuższy czas w zaawansowanym drugim trymestrze ciąży lub narażenie w trzecim trymestrze może spowodować niekorzystne skutki dla płodu. Warto zauważyć, że wczesna ekspozycja na selektywne inhibitory COX-2 (celekoksyb lub etorykoksyb) nie zwiększała ryzyka porodu przedwczesnego. Stwierdzono także, że nieselektywne NLPZ w ciągu pierwszych 22 tygodni ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wcześniactwa,

a zwłaszcza skrajnego wcześniactwa. Jednak ryzyko wcześniactwa różniło się w zależności od NLPZ.

#### Źródło finansowania / Source of funding

Opracowanie stanowi materiał do wykładu *Farmakoterpia w okresie ciąży, o czym należy pamiętać w praktyce*, wygłoszonego w ramach XXX Jubileuszowej Konferencji "Anestezjologia i Intensywna Terapia III Dekady", Jachranka 2023.

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron  
Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 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, et al. 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](http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp).
13. <http://www.reprotox.org/>.