

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej we wczesnym okresie ciąży



prof. dr hab. med. Marek Hartleb
Katedra i Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii, ŚUM, Katowice

Podczas ciąży na skutek zmian hormonalnych zmniejsza się napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku (LES – *lower esophageal sphincter*). W jej późniejszym okresie przyczyną refluksu żołądkowo-przełykowego jest także wzrost ciśnienia śródbrzusznego i uniesienie odźwiernika przez powiększoną macicę. W związku z powyższym u ciężarnych występują objawy choroby refluksowej przełyku (GERD – *gastroesophageal reflux disease*). Jej główny objaw – pieczenie zamostkowe – stwierdza się aż u ok. 2/3 ciężarnych.¹ Podczas ciąży rzadko dochodzi do powikłań GERD, jednak zdarzały się przypadki aspiracji soku żołądkowego do dróg oddechowych z wtórną reakcją bronchospastyczną, zachłystowym zapaleniem płuc, a nawet niewydolnością oddechową. Ryzyko wystąpienia tych powikłań jest największe podczas porodu i bezpośrednio po nim, a to z powodu uruchomienia tłoczni brzusznej, horyzontalnej pozycji ciała i stosowania analgesodacji. W terapii GERD u ciężarnych oprócz modyfikacji trybu życia najchętniej stosuje się leki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego (np. sukralfat), z wyłączeniem soli bizmutu, które są bezwzględnie przeciwwskazane.

Najskuteczniejszą grupą leków w terapii GERD są inhibitory pompy protonowej (PPI – *proton pump inhibitor*). Ekspozycja na nie w okresie poczęcia i w I trymestrze ciąży jest wysoce prawdopodobna, ponieważ leki tej grupy są dostępne bez recepty (w Polsce omeprazol 10 mg, pantoprazol 20 mg), natomiast ciąża w wielu przypadkach jest zdarzeniem nieplanowanym. Wiedza na temat bezpieczeństwa stosowania PPI w I trymestrze ciąży nie jest wystarczająca. Co prawda w badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby PPI miały właściwości teratogenne, lecz skąpe doświadczenia ze stosowaniem ich u ludzi nie upoważniają do rekomendowania podawania tych leków w okresie ciąży. Amerykańska Food and Drug Administration zakwalifikowała PPI do klasy bezpieczeństwa B, a omeprazol nawet do klasy C. W metaanalizie 7 badań z udziałem 1530 ciężarnych, które stosowały PPI w I trymestrze

ciąży (głównie omeprazol), nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych płodu.²

Ogólnonarodowe, kohortowe badanie duńskie³ objęło 5082 kobiety z ekspozycją na PPI (3,32 razy więcej niż we wszystkich dotychczasowych badaniach). W ciągu 13 lat na podstawie rejestrów wizyt lekarskich i zrealizowanych recept identyfikowano kobiety z ekspozycją na PPI w przedziale czasowym od 4 tygodni przed poczęciem do 12. tygodnia ciąży (koniec I trymestru). Badanie ujawniło, że ekspozycja na PPI w I trymestrze rosła – w 1996 r. wynosiła 0,25%, a w 2008 r. – 2,5%.

Skrupulatność metodologiczna badania budzi podziw, jednak jego retrospektywny charakter wiąże się z kilkoma wadami. Po pierwsze, ocena może być obciążona wieloma czynnikami zakłócającymi, dotyczącymi zarówno samych ciężarnych (np. późny wiek, duża liczba porodów, wady rozwojowe płodu w poprzednich ciążach, choroby infekcyjne w ciąży, przewlekłe choroby, używki, stosowanie innych leków), jak i uwarunkowań środowiskowych (np. status ekonomiczny, miejsce zamieszkania). Rozkład większości znanych czynników ryzyka wad rozwojowych był podobny w grupach z ekspozycją na PPI i bez niej, jednak nie wszystkie były monitorowane, a trzeba także pamiętać o możliwym występowaniu nieznanymi czynnikami ryzyka. Poza tym ekspozycja na PPI oznacza w tym badaniu jedynie dostęp do leku, a nie to, że go stosowano. Co więcej, w grupie „bez ekspozycji” mogło się zdarzyć, że ciężarne stosowały PPI, ponieważ w Danii leki te są dostępne bez recepty od 2006 r. (badanie zakończono we wrześniu 2008 r.).

Wiek płodu obliczano na podstawie informacji o ostatnim krwawieniu miesięcznym i badaniach ultrasonograficznych, które są przeprowadzane u prawie wszystkich ciężarnych w Danii. Aby wykluczyć obecność wady rozwojowej, niemowlęta obserwowano do ukończenia 1. r.ż. W pierwszej kolejności analizowano częstość występowania wszystkich wad rozwojowych w grupie badanej i kontrolnej (832 031 ciężarnych bez ekspozycji na PPI), a następnie przedstawiono podział wad według dotkniętych narządów i ekspozycji na poszczególne PPI (5 leków). Końcowa analiza wyników nie wykazała zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych u noworodków matek z ekspozycją na PPI w I trymestrze ciąży. Dość nieoczekiwanie wady rozwojowe serca i układu moczowego występowały znamienne częściej u kobiet z ekspozycją na PPI wyłącznie przed poczęciem, jednakże autorzy nie wiążą tej obserwacji ze stosowaniem leków tej grupy.

Czy wyniki tego badania będą miały istotny wpływ na praktykę lekarską? Z pewnością nie zmieniają generalnej zasady unikania w I trymestrze ciąży leków działających ogólnoustrojowo. W tym

okresie ciąży trzeba mieć dobry powód do jej złamania, istnieją bowiem genetycznie uwarunkowane anomalie metabolizmu wątrobowego leków, które mogą narażać płód na wysokie stężenia PPI. Tego typu zdarzeń nie można uchwycić w obliczeniach statystycznych dotyczących dużych kohort. Ogólnie PPI wydają się lekami bezpiecznymi, które można stosować nawet w I trymestrze

ciąży w przypadku dużego nasilenia objawów GERD lub powikłań tej choroby. Trzeba jednak pamiętać, że ich przewlekła podaż w ciąży może prowadzić do niedoboru żelaza. Zastosowanie PPI jest lepszym rozwiązaniem od antagonisty receptora H_2 (również należącego do klasy bezpieczeństwa B), który przy dłuższej terapii jest nieskuteczny (zjawisko tachyfilaksji).

Piśmiennictwo:

1. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:235-61.
2. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1541-5.
3. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *NEJM* 2010;363:2114-23.