

Bezpieczeństwo farmakoterapii w czasie ciąży

David E. Abel, MD

Kobiety w ciąży niechętnie przyjmują leki, których bezpieczeństwo nie zostało definitywnie potwierdzone, zaprzestanie jednak przyjmowania niektórych leków przed ciążą lub w czasie jej trwania może mieć potencjalnie niekorzystne konsekwencje. Aby udzielać odpowiednich porad pacjentkom, lekarze klinicyści powinni dysponować aktualną wiedzą na temat teratogenności nowych farmaceutyków.

Niemal połowa kobiet między 18 a 44 rokiem życia przyjmuje leki wydawane na receptę.¹ Z tego względu lekarze muszą być przygotowani na udzielanie porad dotyczących stosowania leków w okresie okołokoniecznym oraz w czasie ciąży.

Od 1979 roku lekarze w Stanach Zjednoczonych czerpią informacje na temat bezpieczeństwa leków z systemu klasyfikacji opracowanego przez Food and Drug Administration (FDA). System ten klasyfikuje leki do pięciu kategorii (A, B, C, D i X) na podstawie dostępnych danych oraz stosunku korzyści do ryzyka (risk-benefit ratio) (tab. 1).² Klasyfikacji poddano także nowe formy farmakoterapii, które mogą być stosowane przez kobiety w wieku rozrodczym (tab. 2).²

Ostatnio FDA zaproponowała zmiany w systemie klasyfikacji leków stosowanych w czasie ciąży, które miałyby polegać na eliminacji kategorii literowych i włączeniu do ulotki leku krótkiej informacji zawierającej opis ryzyka, uwagi kliniczne pomocne przy udzielaniu porady oraz przegląd dostępnych danych.³ Zaproponowano również, aby do leku dołączać informację o tym, jaki jest wpływ choroby,

z powodu której dany lek jest przyjmowany, na matkę i płód.³ Jest to istotne, ponieważ zaprzestanie leczenia czasami może pociągać za sobą bardziej szkodliwe skutki, co należy wziąć pod uwagę, oceniając potencjalne ryzyko stosowania leku.

Leki przeciwpadaczkowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi American Academy of Neurology dotyczącymi postępowania w przypadku ciąży u pacjentki chorej na padaczkę, należy unikać zarówno politerapii, jak i monoterapii kwasem walproinowym.⁴ Stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych w okresie ciąży związane jest ze zwiększonym ryzykiem powstawania dużych wad wrodzonych.⁵ Kwas walproinowy, należący do starszej generacji leków przeciwpadaczkowych, kojarzony jest ze zwiększonym ryzykiem występowania wad cewy nerwowej oraz rozszczepem wargi i podniebienia.^{5,6} Stopniowo gromadzone są dane na temat teratogenności dwóch leków nowszej generacji – lamotryginy i lewetyracetamu.

International Lamotrigine Pregnancy Registry (ILPR) w okresie od września 1992 roku do 3 czerwca 2009 roku objął ostatecznie 2444 kobiety oraz 2492 ciąże.⁷ Duże wady związane z ekspozycją na lamotryginę w pierw-

szym trymestrze stanowiły 2,2% w przypadku monoterapii oraz 2,8% w przypadku politerapii lekami innymi niż kwas walproinowy.⁷ (Dla porównania częstość wad wrodzonych w populacji ogólnej określana jest na 3%.⁸) Najwyższy wskaźnik dużych wad wrodzonych (10,7%) obserwowano przy stosowaniu w pierwszym trymestrze schematów wielolekowych zawierających lamotryginę i kwas walproinowy.⁷

Warto zauważyć, że wspomniany rejestr ma swoje niedociągnięcia. Zaplanowano go w sposób, który pozwala na wykrycie jedynie dużych zmian w częstości konkretnych wad wrodzonych. Jak w przypadku każdego rejestru, brakowało grupy kontrolnej obejmującej pacjentki niepoddane w czasie ciąży ekspozycji na działanie leków przeciwpadaczkowych. Dobrowolne zgłaszanie się pacjentek wprowadza możliwość błędów doboru (selection bias). Dodatkowo badaniu można zarzucić błąd wynikający ze sposobu gromadzenia danych (ascertainment bias), gdyż pochodziły one z 43 krajów, w których stosowano zróżnicowaną metodologię zbierania informacji.

Dane pochodzące z północnoamerykańskiego rejestru leków przeciwpadaczkowych (North American AED) wskazują na możliwy związek między stosowaniem lamotryginy w czasie

Dr Abel, attending perinatologist, Department of Maternal-Fetal Medicine, Deaconess Perinatal Service, Deaconess Medical Center, Washington.

TABELA 1

Klasyfikacja leków stosowanych w czasie ciąży według FDA

Kategoria	Opis
A	W prawidłowo przeprowadzonych badaniach z grupami kontrolnymi nie wykazano ryzyka dla płodu w pierwszym trymestrze ciąży (i nie ma dowodów na ryzyko w pozostałych trymestrach).
B	Badania nad rozrodem zwierząt nie wykazały ryzyka dla płodu, brak odpowiednich badań u ciężarnych kobiet.
C	Badania nad rozrodem zwierząt wykazały niekorzystny wpływ na płód, brak odpowiednich, kontrolowanych badań u ludzi, ale potencjalne korzyści uzasadniają zastosowanie leku u ciężarnych mimo potencjalnego ryzyka dla płodu.
D	Istnieją dowody na ryzyko dla płodu ludzkiego oparte na danych dotyczących działań niepożądanych pochodzących z obserwacji doświadczalnych i uzyskanych podczas wprowadzania leku na rynek lub badań przeprowadzonych u ludzi, jednak potencjalne korzyści uzasadniają zastosowanie leku u ciężarnych mimo potencjalnego ryzyka dla płodu.
X	Badania u ludzi lub zwierząt wykazały nieprawidłowości u płodu i/lub istnieją dowody na ryzyko dla płodu oparte na danych dotyczących działań niepożądanych pochodzących z obserwacji doświadczalnych i uzyskanych podczas wprowadzania leku na rynek, a ryzyko związane ze stosowaniem leku u ciężarnych jednoznacznie przewyższa potencjalne korzyści.

Informacja FDA.²

cięża a rozszczepem wargi i podniebienia.⁹ Takiego związku nie potwierdzono w dużym, kliniczno-kontrolnym badaniu będącym częścią ILPR, w którym spośród 629 dzieci, których matki przyjmowały lamotryginę w pierwszym trymestrze ciąży, tylko u dwójga wystąpił rozszczep podniebienia.^{7,10}

Z kolei rejestr brytyjski dostarcza prospektywnych danych na temat 117 pacjentek stosujących w pierwszym trymestrze lewetyracetam, w tym 39 przypadków monoterapii i 78 schematów wielolekowych.¹¹ W przypadku trzech pacjentek (2,7%) wystąpiły duże wady wrodzone u płodu, wszystkie przyjmowały też w czasie ciąży leki inne niż lewetyracetam.¹¹ Ostatnio opublikowane badanie, obejmujące 147 pacjentek przyjmujących w czasie ciąży lewetyracetam, nie wykazało istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia dużych wad wrodzonych u dzieci.¹² Należy jednak przypomnieć, że ze względu na zwiększony klirens tego leku, zwłaszcza w trzecim trymestrze, należy monitorować jego stężenie w surowicy ciężarnej.¹³

W przypadkach, w których kontrola napadów padaczkowych możliwa jest jedynie dzięki stosowaniu leków

przeciwpadaczkowych, preferowana jest monoterapia lekiem innym niż kwas walproinowy. Optymalnie zmiana schematu leczenia powinna nastąpić przed planowaną ciążą, gdyż największe ryzyko teratogenezy przypada na początek pierwszego trymestru. Skuteczność i ewentualne działania niepożądane nowego schematu leczenia powinny być ocenione odpowiednio wcześniej przed poczęciem.⁴

Leki przeciwdepresyjne

Częstość stosowania leków przeciwdepresyjnych w czasie ciąży wzrosła z 5,7% ciężarnych w 1999 roku do 13,7% w 2003.¹⁴ W dużej części odpowiedzialne za to jest narastające stosowanie inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI). Z wyjątkiem paroksetyny ogólnie uważa się, że SSRI nie są lekami o dużej teratogenności.¹⁵

Ryzyko powstania wad wrodzonych po ekspozycji na SSRI w pierwszym trymestrze oceniono w dwóch szeroko zakrojonych badaniach kliniczno-kontrolnych.^{16,17} W pierwszym

w ogóle nie stwierdzono istotnego zwiększenia częstości wad wrodzonych przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych, włączając różne SSRI (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, cytalopram i escitalopram), bupropion, wenlafaksynę oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.¹⁶ Okazało się jednak, że stosowanie sertraliny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przepukliny pępowinowej oraz ubytków w przegrodzie serca, a paroksetyna z ryzykiem zwężenia drogi wypływu z prawej komory.¹⁶

Analiza danych zebranych w ciągu 5 lat przez National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) wykazała częstsze występowanie takich wad, jak bezmózgowie, przedwczesne kostnienie szwów czaszkowych i przepuklina pępowinowa w przypadku stosowania cytalopramu lub paroksetyny, chociaż przy tak nielicznej grupie przedział ufności okazał się bardzo szeroki.¹⁷

Z kolei w dwóch niezbyt licznych, prospektywnych badaniach poświęconych cytalopramowi nie wykazano, aby jego stosowanie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem występowania wad wrodzonych.^{18,19} W jednym z badań stwierdzono natomiast związek cytalopramu z zaburzeniami adaptacyjnymi noworodków, które obserwowano również po ekspozycji na inne SSRI w trzecim trymestrze ciąży.^{15,19}

Zaburzenia adaptacji noworodków stanowią zespół objawów obejmujący pobudliwość, żółtaczkę, problemy z karmieniem, drgawki i wzmożone napięcie mięśniowe. Noworodki narażone wewnątrzmacicznie na działanie SSRI w terminie porodu powinny być pod tym kątem ściśle monitorowane.

Wydaje się, że ryzyko wynikające ze stosowania atypowych leków przeciwdepresyjnych jest niewielkie. Prospektywne, kontrolowane badanie 150 ciężarnych przyjmujących w pierwszym trymestrze wenlafaksynę nie wykazało zwiększonego ryzyka powstania dużych wad wrodzonych w porównaniu z ekspozycją na SSRI lub inne leki o potwierdzonym braku teratogenności.²⁰

W analizie badania NBDPS zauważono możliwy związek z przyjmowaniem bupropionu w pierwszym

TABELA 2

Klasyfikacja nowych leków według FDA

Klasa	Lek	Klasyfikacja w ciąży
Leki przeciwpadaczkowe	Kwas walproinowy	D
	Lamotrygina, lewetyracetam	C
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	Paroksetyna	D
Leki przeciwdepresyjne inne niż SSRI	Cytalopram, fluoksetyna, sertralina, escitalopram	C
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	Wenlafaksyna, bupropion	C
	Klozapina	B
	Olanzapina, aripiprazol, rysperydon, kwetiapina, zyprazidon	C
Inhibitory pompy protonowej	Lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol	B
DMARD	Rytuksymab	C
	Etanercept, infliksymab, adalimumab	B
Pochodne sulfonilomocznika (leki przeciwcukrzycowe)	Glibenklamid (DiaBeta)	C
	Glibenklamid (Micronase, Glynase)	B
Biguanidy (leki przeciwcukrzycowe)	Metformina	B
Długodziałające analogi insuliny	Glargina	C
Antagoniści receptora leukotrienowego	Zyleuton	C (niezalecany)
	Montelukast, zafirlukast	B
Przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu raka piersi	Trastuzumab	D

DMARD – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby.

Informacja FDA.²

trymestrze ciąży i wadami drogi odpływu z lewej komory serca (skorygowany OR 2,6), przy niewielkim ryzyku całkowitym.²¹ W prospektywnym badaniu 136 ciężarnych leczonych bupropionem nie wykazano jednak zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, ale odnotowano większy wskaźnik samoistnych poronień w porównaniu z kobietami przyjmującymi leki o potwierdzonym braku teratogenności (14,7 vs 4,5%, $p=0,009$).²²

Co więcej, metaanaliza obejmująca 1774 ciężarne leczone przeciwdepresyjnie, w porównaniu z populacją ogólną, nie wykazała zwiększonego ryzyka wad wrodzonych po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży na którykolwiek z 12 przebadanych leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, włączając różne SSRI, wenlafaksynę, bupropion, trazodon, nefazodon oraz mirtazapinę.²³ Podobne wyniki uzyskano w nowszym badaniu kohortowym, przeprowadzonym wśród 928 pacjentek leczonych przeciwdepresyjnie. Żaden z 11 badanych leków stosowanych w pierwszym trymestrze nie wykazywał zwiększonej teratogenności.²⁴ Aktualne dane potwierdzają

tezę, że ryzyko malformacji w przypadku stosowania w czasie ciąży większości nowych leków przeciwdepresyjnych jest małe. W przeciwnym razie do tego ryzyko nawrotu depresji po odstawieniu leczenia w czasie ciąży wzrasta pięciokrotnie.²⁵

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

Powszechnie stosowane leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, nazywane również atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, to olanzapina, klozapina, rysperydon, kwetiapina, zyprazidon oraz aripiprazol. Prospektywne badanie 151 ciężarnych przyjmujących w pierwszym trymestrze rysperydon, kwetiapinę lub klozapinę nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości wad wrodzonych, poronień, wewnątrzmacicznego obumarcia płodu czy porodów przedwczesnych.²⁶ Z drugiej strony w artykule przeglądowym porównującym leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji zasugerowano zwiększenie ryzyka wystąpienia cukrzycy ciążyowej i ma-

krosomii płodu u kobiet przyjmujących leki drugiej generacji.²⁷

Znanym działaniem niepożądanym atypowych leków przeciwpsychotycznych, z wyjątkiem zyprazidonu, jest przyrost masy ciała.²⁸ Otyłość wiązana ze zwiększonym ryzykiem powstania wad cewy nerwowej niezależnych od kwasu foliowego, a związek ten został potwierdzony w ostatnich metaanalizach.²⁹⁻³¹

W przypadku otyłych pacjentek, jak również ciężarnych leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozważyć wykonanie badania przesiewowego w kierunku wrodzonych wad cewy nerwowej z wykorzystaniem oceny stężenia α -fetoproteiny w surowicy. Wskazana jest szczegółowa ocena anatomii płodu w badaniu ultrasonograficznym.

Klozapina jest jedynym lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, który należy do kategorii B (pozostałe są sklasyfikowane w kategorii C). Światowa baza danych dotycząca bezpieczeństwa klozapiny zawiera 22 przypadki nieprawidłowości u płodu wśród 523 ciężarnych (4,2%), przyjmujących ten lek, bez wyróżnie-

nia konkretnego zespołu wad, które byłyby typowe dla tego leku.³² W jednym z opisów przypadków przedstawiono noworodka z wrodzoną wadą serca oraz jednostronną stopą końsko-szpotawą, którego matka przyjmowała w czasie ciąży olanzapinę.³³ Na podstawie danych retrospektywnych i prospektywnych producent klopazyny nie stwierdził zwiększonego ryzyka wad u potomstwa 242 pacjentek przyjmujących lek w czasie ciąży.³²

Po szczegółowym przeglądzie ponad 700 przypadków kobiet leczonych w czasie ciąży rysperydonem (głównie retrospektywnych opisów przypadków) nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania wad wrodzonych.³⁴ Opierając się na danych retrospektywnych i prospektywnych, producent leku donosi o 8 przypadkach wad wśród 250 przypadków ekspozycji (3,2%), ostateczne wyniki perinatologiczne wielu z tych ciąż nie są jednak znane.³²

Mimo że dane na temat stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w czasie ciąży są wciąż nieliczne, korzyści z kontrolowania objawów psychotycznych w tym czasie często przewyższają potencjalne ryzyko. Otyłość u ciężarnych przyjmujących tego rodzaju leki może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia otwartych wad cewy nerwowej u płodu.

Inhibitory pompy protonowej

Inhibitory pompy protonowej stosowane w leczeniu choroby refluksowej, zapalenia przełyku oraz choroby wrzodowej ogólnie uważane są za bezpieczne w czasie ciąży.³⁵ W przeprowadzonej ostatnio metaanalizie, w której porównano 1530 ciężarnych leczonych w ten sposób z ciężarnymi bez ekspozycji na leki, nie wykazano teratogenności, zwiększonego ryzyka porodu przedwczesnego czy poronienia.³⁶ Co więcej, w badaniu kliniczno-kontrolnym oceniającym najstarszy z inhibitorów pompy protonowej, omeprazol ($n=295$), oraz dwa nowsze leki, lanzoprazol ($n=62$) i pantoprazol ($n=53$), w żadnym przypadku nie stwierdzono wzrostu ryzyka wad wro-

dzonych w porównaniu z 868 ciężarnymi z grupy kontrolnej.³⁷

Dane na temat innego nowego inhibitora pompy protonowej,esomeprazolu, będącego S-izomerem omeprazolu, są ograniczone.

Inhibitory konwertazy angiotensyny

Inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme, ACE), ze względu na zwiększone ryzyko fetopatii w drugim i trzecim trymestrze ciąży, w tym małowodzia, ograniczenia wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, hipoplazji kości czaszki oraz niewydolności nerek płodu, należą do leków kategorii D. Swego czasu uważano, że nie są one teratogenne, jeśli są stosowane tylko w pierwszym trymestrze, jednak nowsze dane nakazują ponowne rozpatrzenie bezpieczeństwa inhibitorów ACE we wczesnej ciąży.³⁸

Dane pochodzące z badań obserwacyjnych oceniających wpływ ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ($n=209$) zgromadzone są w pokażnej bazie danych Medicaid obejmującej około 29 000 ciąż i okres obserwacji przekraczający 15 lat.³⁸ Ryzyko względne wad wrodzonych w przypadku stosowania inhibitora ACE w pierwszym trymestrze wyniosło 2,7 w porównaniu z dziećmi nieeksponowanymi wewnątrzmacicznie na leki przeciwnadciśnieniowe. Ekspozycja na leki hipotensyjne należące do innych klas nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem. Istnieją doniesienia na temat wad serca, ośrodkowego układu nerwowego oraz nerek, badacze zwrócili jednak uwagę na małe liczebnie badane grupy i brak jednoznacznie spójnego zespołu wad kojarzonych z tymi lekami. Kiedy w czerwcu 2006 roku opublikowano opisywane badanie, FDA zareagowała wydaniem oświadczenia dotyczącego zdrowia publicznego, w którym poinformowała o pozostawieniu bez zmian obowiązującej kategorii C bezpieczeństwa leków w czasie ciąży, podpierając się niewielką liczbą opisanych przypadków oraz faktem, że wyniki nie zostały potwierdzone w innych badaniach.³⁹ FDA zaznacza jednak, że

zgodnie z zapisem rejestracyjnym zaleca się przerwanie leczenia za pomocą inhibitorów ACE w chwili stwierdzenia ciąży u pacjentki.

Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby

Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) stosowane są w leczeniu wielu różnorodnych chorób autoimmunologicznych, włączając reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę Leśniowskiego-Crohna, łuszczycowe zapalenie stawów oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Nowsze DMARD obejmują etanercept – antagonistę czynnika martwicy nowotworów α (tumor necrosis factor, TNF α), infliksymab oraz adalimumab i rytuksymab, dla których komórkami docelowymi są limfocyty B z ekspresją antygenu CD20.

Po przeanalizowaniu ponad 120 000 dobrowolnie zgłaszanych do bazy FDA działań niepożądanych w ciągu 6 lat wykryto 61 wad wrodzonych u 41 dzieci urodzonych przez matki przyjmujące etanercept ($n=22$) i infliksymab ($n=19$).⁴⁰ Opisane wady są podobne do asocjacji VACTERL (wady kręgow, zarośnięcie odbytu, wady serca, wady tchawicy i przełyku, nerek oraz kończyn) i występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Należy jednak zauważyć, że w przypadku danych zgłaszanych dobrowolnie istnieje możliwość popełnienia błędów doboru i raportowania danych, zatem związek ten nie jest ostatecznie potwierdzony.⁴¹

Decyzje dotyczącą postępowania z pacjentkami przyjmującymi DMARD powinny być podejmowane po indywidualnym rozważeniu każdego przypadku. Należy wziąć pod uwagę zwiększoną zachorowalność oraz ryzyko reprodukcyjne, jakie może być konsekwencją nieleczenia choroby autoimmunologicznej.

Leki przeciwcukrzycowe

Doustne leki przeciwcukrzycowe (np. glibenklamid i metformina) oceniano w badaniach jako alternatywę dla

stosowania insuliny w leczeniu cukrzycy ciąży. W metaanalizie 10 badań (471 przypadków) poświęconych ekspozycji na doustne leki hipoglikemizujące w pierwszym trymestrze ciąży nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania dużych wad wrodzonych czy zgonów okołoporodowych w porównaniu z grupą nieeksponowaną na leki.⁴²

Glibenklamid w minimalnym stopniu przechodzi przez łożysko.⁴³ Metaanaliza badań porównujących wyniki położnicze u pacjentek stosujących glibenklamid lub insulinę w czasie ciąży nie wykazała różnic w ocenianych parametrach (masa urodzeniowa, makrosomia, wiek ciążowy w chwili porodu, przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej, hipoglikemia), należy jednak zaznaczyć, że większość z analizowanych badań przeprowadzono bez randomizacji.⁴⁴ Zamiennik glibenklamidu oraz dwa oryginalne preparaty (Micronase

i Glynase) należą do leków kategorii B. Czwartym preparatem, DiaBeta, sklasyfikowano w kategorii C ze względu na wpływ na dojrzewanie kości długich obserwowany u szczurów w przypadku stosowania ekstremalnie dużych dawek.⁴⁵ W randomizowanym badaniu porównującym metforminę z insuliną w leczeniu cukrzycy ciąży stosowanie metforminy nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka powikłań okołoporodowych (hipoglikemia u noworodka, zaburzenia oddychania, konieczność fototerapii, uraz okołoporodowy, ocena w skali Apgar w 5 minucie <7 czy wcześniactwo).⁴⁶

U kobiet chorych na cukrzycę przed ciążą nierzadko zdarza się, że we wczesnym okresie ciąży dochodzi do ekspozycji na glarginę, długodziałający analog insuliny. Retrospektywne badanie 107 kobiet chorych na cukrzycę typu 1, które przed oraz w czasie ciąży stosowały glarginę, nie wykazało zwiększonej częstości wad wrodzonych u potomstwa.⁴⁷

W niewielkim, retrospektywnym badaniu ciężarnych chorych na cukrzycę typu 1 porównano glarginę ($n=15$) z obojętną insuliną protaminową Hagedorn (neutral protamine Hagedorn, NPH) ($n=15$), tradycyjną, długodziałającą postacią insuliny stosowaną w czasie ciąży. Grupę kontrolną stanowiły 43 zdrowe ciężarne.⁴⁸ Nie obserwowano różnic między leczonymi glarginą a otrzymanymi insuliną NPH w zakresie potencjalnych powikłań, włączając stan przedrzucawkowy, progresję retinopatii cukrzycowej, epizody ciężkiej hipoglikemii i ketozę. Istotną statystycznie różnicę stwierdzono natomiast w długości kości udowej u płodów (więcej przypadków poniżej 50. centyla w drugim i trzecim trymestrze) w przypadku pacjentek przyjmujących glarginę (odpowiednio $p=0,033$ oraz $p=0,013$), chociaż przy tak małych liczebnie grupach znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jasne.

Kluczowe zagadnienia

- Stosowanie niektórych leków przeciwdepresyjnych w czasie ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania wad wrodzonych u płodu.
- Nie wykazano, aby nowsze leki antydepresyjne zwiększały ryzyko wad wrodzonych.
- Zaprzestanie przyjmowania leków przeciwdepresyjnych w czasie ciąży wiąże się z pięciokrotnym zwiększeniem ryzyka nawrotu depresji.
- Stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy ciążowej.
- Otyłość u kobiet przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w czasie ciąży może zwiększać ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu.
- Inhibitory pompy protonowej uważane są za leki bezpieczne w czasie ciąży.
- Stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby w czasie ciąży powinno być zalecane przez lekarza po indywidualnym rozpatrzeniu każdego przypadku.
- Glibenklamid w minimalnym stopniu przechodzi przez łożysko.
- Stosowanie głarginy wiąże się ze skróceniem długości kości udowej płodu w II i III trymestrze ciąży.
- Stała kontrola glikemii w czasie ciąży jest niezbędna u pacjentek chorych na cukrzycę pierwotną i cukrzycę ciążową.
- Leczenie astmy antagonistami receptora leukotrienowego, z wyjątkiem zyletonu, powinno być w czasie ciąży kontynuowane.

Hiperglikemia związana jest z gorszymi wynikami położniczymi, w tym z większą masą urodzeniową noworodków oraz zwiększonym stężeniem peptydu C we krwi pępowinowej.⁴⁹ Stąd ciągła kontrola stężenia glukozy w okresie ciąży – za pomocą insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych – jest standardowym postępowaniem w przypadku ciężarnych zarówno z cukrzycą pierwotną, jak i ciążową.

Antagoniści receptora leukotrienowego

Szacuje się, że częstość występowania astmy wśród ciężarnych w wieku 18–44 lat wynosi 8,4–8,8%.⁵⁰ Leki z grupy antagonistów receptora leukotrienowego (leukotriene receptor antagonist, LTRA) – montelukast, zafirlukast i zyleuton – stosowane są w celu osłabiania reakcji, w których pośredniczą leukotrieny, takich jak skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk dróg oddechowych oraz zmiany w aktywności komórek. Dane pochodzące z badań na zwierzętach dotyczące montelukastu i zafirlukastu nie wskazują na teratogenność tych leków, natomiast w przypadku zyletonu stosowanego w dużych dawkach stwierdzono mniejszą masę urodzenio-

wą noworodków, zaburzenia budowy szkieletu oraz rozszczep podniebienia.^{51–53} W badaniu kohortowym oceniającym bezpieczeństwo kortykosteroidów stosowanych w postaci wziewnej w czasie ciąży znalazły się również dane na temat 96 kobiet stosujących montelukast lub zafirlukast.⁵⁴ Częstość występowania dużych wad genetycznych była większa wśród leczonych LTRA (5,95%) w porównaniu z ciężarnymi niechorującymi na astmę (0,3%, $p=0,007$), ale nie była istotna statystycznie w porównaniu z pacjentkami chorymi na astmę stosującymi wyłącznie β -mimetyki (3,9%, $p=0,524$).

W niedawnej publikacji zawierającej dane z sześciu międzynarodowych badań dotyczących teratogenności leków nie odnotowano zwiększonego ryzyka występowania dużych wad wrodzonych u dzieci 180 pacjentek przyjmujących w czasie ciąży montelukast.⁵⁵ Grupy kontrolne obejmowały pacjentki niechorujące na astmę oraz ciężarne chore na astmę leczone innymi preparatami.

Główną przyczyną pogarszania się przebiegu astmy w czasie ciąży jest niestosowanie się pacjentek do zaleceń przyjmowania leków. Kontrolowanie choroby w czasie ciąży jest równie istotne jak poza nią i należy przypomi-

nać pacjentkom, że dobrostan ich dzieci bezpośrednio zależy od samopoczucia ich matek w czasie ciąży. Warto przypomnieć, że zyleuton nie powinien być stosowany w czasie ciąży, natomiast leczenie pozostałymi LTRA może być kontynuowane, jeżeli jest konieczne w celu optymalnej kontroli objawów choroby.⁵⁶

Leczenie raka piersi

Uważa się, że w miarę odsuwania w czasie decyzji o posiadaniu potomstwa częstość rozpoznawania raka piersi w czasie ciąży będzie wzrastać. Około 13% przypadków raka piersi dotyczy kobiet poniżej 45 roku życia.⁵⁷

Trastuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (human epidermal growth factor receptor, HER-2) jest obecnie szeroko stosowany w leczeniu raka piersi wykazującego nadekspresję HER-2. W badaniach przeprowadzonych na makakach dawki 25-krotnie większe niż stosowane u ludzi nie wykazywały działania uszkadzającego płód, wobec czego trastuzumab wstępnie został zaklasyfikowany jako lek kategorii B. Opisy przypadków małowodzia, które ukazały się już po rejestracji leku, zmusiły jednak FDA do przesunięcia trastuzumabu do kategorii D. W połowie tych przypadków indeks płynu owodniowego wzrastał, jeżeli przerywano leczenie trastuzumabem, a w jednym przypadku małowodzie wystąpiło ponownie po powrocie do leczenia.⁵⁶

Leczenie raka piersi w czasie ciąży wymaga podejścia wielodyscyplinarnego i powinno być prowadzone przy udziale specjalisty medycyny matczyno-płodowej, onkologa i chirurga.

Ciągły nadzór

Ekspozycja na farmaceutyki w czasie organogenezy następuje często zanim kobieta zorientuje się, że jest w ciąży. Nawet jeśli ciąża jest planowana, pacjentki często wymagają pomocy w wyważeniu ryzyka i korzyści kontynuacji stosowanego dotychczas

leczenia. Możliwość przeprowadzania badań na ludziach jest obecnie mocno ograniczona, jednak nie można zakładać, że brak danych jest równoznaczny z brakiem bezpieczeństwa. W podejmowaniu decyzji dotyczących przyjmowania danego leku w czasie ciąży należy wziąć pod uwagę chorobę podstawową ciężarnej i jej stan oraz potencjalne konsekwencje przerwania leczenia. Powinny być stosowane jedynie te leki, które są niezbędne dla zdrowia i bezpieczeństwa matki i płodu.

Contemporary OB/GYN, Vol. 51, No. 10, October 2010, p. 30. Medication safety during pregnancy.

PIŚMIENNICTWO

- Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States. The Slone Survey. *JAMA*. 2002;287(3):337-344.
- US Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. Federal Register. 1979;44:37434-37467.
- US Food and Drug Administration. Summary of proposed rule on pregnancy and lactation labeling www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093310.htm. Accessed September 2, 2010.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):133-141.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformations risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193-198.
- Depakote [package insert]. North Chicago, IL: Abbott Laboratories; 2009.
- GlaxoSmithKline International. The Lamotrigine Pregnancy Registry. Final report: 1 September 1992 through 31 March 2010. Wilmington, NC: GlaxoSmithKline; 2009. <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html>. Accessed September 3, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. Birth defects: frequently asked questions (FAQs). www.cdc.gov/ncbddd/bd/faq1.htm#chanceofBD. Accessed September 3, 2010.
- Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 pt 2):2152-2158.
- Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jon-van den Berg LT, EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*. 2008;71(10):714-722.
- Hunt S, Craig J, Russell A, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2006;67(10):1876-1879.
- Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1692-1695.
- López-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav*. 2009;15(3):372-375.
- Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(6):544.e1-e5.
- Way CM. Safety of newer antidepressants in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):546-552.
- Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675-2683.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective-serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2684-2692.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):184-191.
- Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(6):2004-2009.
- Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1728-1730.
- Alwan S, Reefhuis J, Botto LD, Rasmussen SA, Correa A, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010(1);203:52.e1-36.
- Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayezi I, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):932-936.
- Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):823-827.
- Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(4):242-246.
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):444-449.
- Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36(3):518-544.
- Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain—a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(6):416-432.
- Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA*. 1996;275(14):1089-1092.
- Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-650.
- Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and the risk of neural tube defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008(6);198:611-619.
- Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009;15(3):183-192.
- Yeshayahu Y. The use of olanzapine in pregnancy and congenital cardiac and musculoskeletal abnormalities. *Am J Psychiatry*. 2007;164(11):1759-1760.
- Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmitter J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf*. 2007;30(3):247-264.
- Thukral C, Wolf JL. Therapy insight: drugs for gastrointestinal disorders in pregnant women. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(5):256-266.
- 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(6):1541-1545.
- Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):269-275.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443-2451.
- US Food and Drug Administration. Information for health-care professionals: angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) drugs and pregnancy. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm083944.htm. Accessed September 2, 2010.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasy FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36(3):653-641.
- Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol*. 2009;36(3):465-466.
- Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol*. 2003;10(4):179-183.
- Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Pridhoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):653-660.
- Moret ti ME, Rezvani M, Koren G. Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):483-490.
- Diabeta [package insert]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis; 2009.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Bat tin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2003-2015. Erratum in: *N Engl J Med*. 359(1):106.
- Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, et al. Perinatal outcomes associated with the use of gliclazide during pregnancy. *Diabet Med*. 2008;25(8):993-996.
- Imbergamo MP, Amato MC, Sciortino G, et al. Use of gliclazide in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *Clin Ther*. 2008;30(8):1476-1484.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
- Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):29-62.
- Merck Pregnancy Registries. Singulair (montelukast sodium). www.merckpregnancyregistries.com/singulair.html. Accessed September 2, 2010.
- Accolate [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals; 2010.
- Zyflo [package insert]. Cary, NC: Cornerstone Therapeutics; 2009.
- Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, et al; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):618-625.
- Sarkar M, Koren G, Kalra S, et al. Montelukast use during pregnancy: a multicenter, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(12):1259-1264.
- Powrie RP, Larson L, Miller M. Managing asthma in expectant mothers. *Treat Respir Med*. 2006;5(1):1-10.
- National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: breast. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed September 2, 2010.
- Hercceptin [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech; 2009.