

FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ

10. 11. 2008

Analgetika a NSAIDs

Analgetika a NSAIDs v těhotenství

- jsou jedny z nejčastěji užívaných léčiv v období těhotenství a jsou podávány pacientkám v několika různých indikacích.
- až ve 40 % případů jejich koupi konzultuje pacientka pouze v lékárně
- v podobných případech by měl farmaceut umět poskytnout odbornou konzultaci

Analgetika a NSAIDs v těhotenství

INDIKACE

- analgetikum
- antipyretikum
- antimigrenikum
- antiflogistikum
- tokolytikum
- specifické indikace v těhotenství

NSAIDs jako tokolytika

Antagonisty prostaglandinů lze použít i jako tokolytika - k oddálení porodu. Mají ovšem některé nežádoucí účinky, které omezují jejich použití.

Nežádoucí účinky na plod :

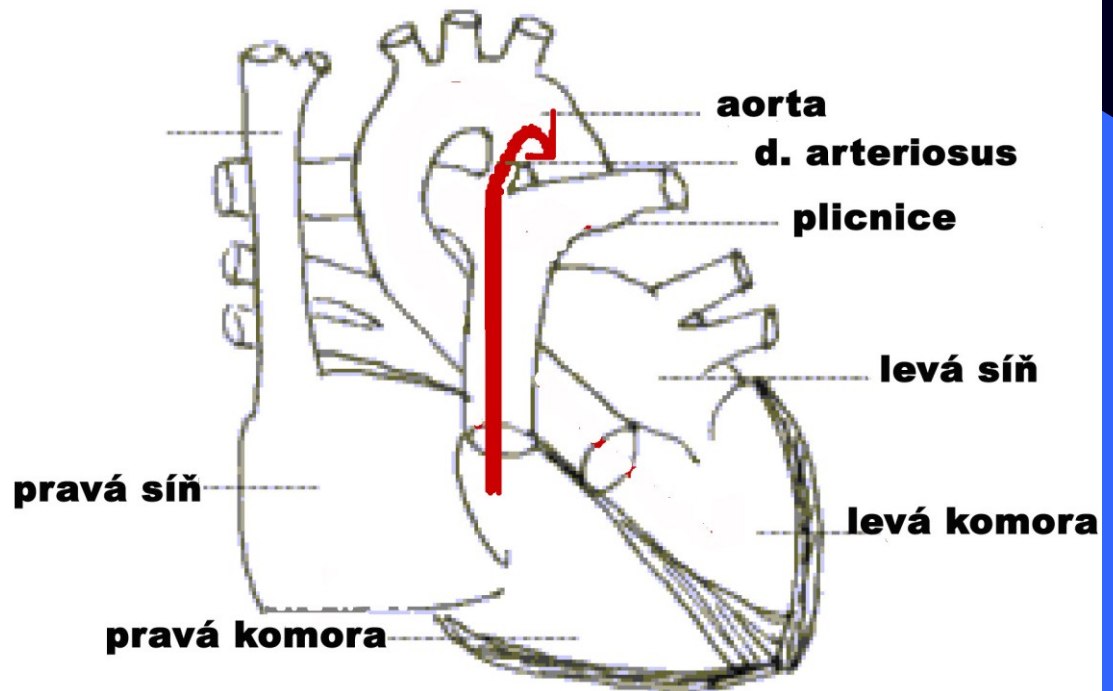
oligohydramnióza

krvácení plodu

předčasný uzávěr ductus arteriosus

Ductus arteriosus

- zajišťuje, že nedochází k proudění krve do ještě nevyvinutých plic plodu
- vede z pravé komory přímo do oblouku aorty
- předčasné uzavření způsobí porušení krevního oběhu a smrt plodu



Analgetika a NSAIDs v těhotenství

Až 20 % těhotných žen má v průběhu těhotenství úporné bolesti hlavy.

Roste počet žen s revmatoidní artritidou, které vyžadují léčbu i během těhotenství.

Zvýšení teploty nad 38 °C již může mít teratogenní efekt pro plod.

acetylsalicylová kyselina (Acylypyrin, Anopyrin, Superpyrin, Aspirin)

- Podezření na teratogenní účinky kyseliny acetylsalicylové podávané ve středně vysokých dávkách v průběhu II. a III. trimestru (500 - 1300 mg / den) se nepotvrdilo
- Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové plynou z inhibice cyklooxygenázy a s následnou sníženou produkcí prostaglandinů
- Při užívání v době III. trimestru může u plodu dojít k předčasnému uzavření ductus arteriosus, k prodloužení těhotenství a zvýšení rizika krvácení během porodu jak u matky, tak u novorozence

acetylsalicylová kyselina

Přísná kontraindikace:

I. trimestr těhotenství
měsíc před plánovaným porodem
podávání dávek vyšších než 1500 mg /den

Možno podávat:

dlouhodobě denní dávku do 100 mg
jednorázové užití dávky 500 mg (mimo výše uvedené
období)

paracetamol (Paralen, Panadol, Medipyrin)

- Paracetamol prochází placentou
- Po jeho podávání nebylo v průběhu I. trimestru zaznamenáno zvýšené riziko malformací ani nežádoucích účinků
- Doporučené bezpečné dávkování 3 x denně 500 mg
- Lze doporučit tablety i čípky
- Riziko hrozí pouze při předávkování matky, protože hrozí selhání jater plodu

ibuprofen (Ibalgin, Nurofen, Brufen)

- Při krátkodobém užívání ibuprofenu v I. a II. trimestru je výskyt nežádoucích účinků i možnost vzniku vývojových vad velmi malá
- Zvýšený výskyt perzistující pulmonární hypertenze u novorozence a vyšší pravděpodobnost potratu pouze při jeho pravidelném a dlouhodobém užívání
- Ve III. trimestru je třeba vyšší opatrnosti, obzvláště pak v období předpokládaného porodu
- Je-li nutné podávat v těhotenství léčivo ze skupiny NSAIDs, je ibuprofen lékem první volby
(doporučuje se upřednostnit jej před kys. acetylsalicylovou)

diklofenak (Diclofenak AL, Voltaren actigo)

V běžných dávkách není teratogenní, ale při podávání vysokých dávek dochází ke kumulaci diklofenaku ve tkáních plodu a teratogenní riziko se významně zvyšuje.

Podávání je kontraindikováno v I. trimestru těhotenství.

Při občasné podání nízkých dávek nebyl zaznamenán teratogenní efekt.

naproxen (Nalgesin)

Ačkoliv bývá primárně používán pro terapii zánětlivých onemocnění, může být v některých případech užíván jako antipyretikum.

Naproxen prochází placentou.

U naproxenu, jako u jediného zástupce ze skupiny NSAIDs, byl prokázán při užívání ženami v těhotenství zvýšený výskyt rozštěpů patra u novorozenců.

Kontraindikace po celou dobu těhotenství.

nimesulid a coxiby

Nejsou zkušenosti s jejich podáváním v období těhotenství.

Pro možný výskyt nežádoucích účinků a nejasné teratogenní působení se nedoporučuje jejich aplikace.

Probíhají studie, zabývající se použitím coxibů k oddálení těhotenství.

Kodein

Opioidní analgetikum, které se používá u silnějších bolestí a jako antitusikum.

Ačkoliv jeho podání kontraindikuje AISLP, ostatní zdroje ho považují za léčivo, jehož užívání v průběhu těhotenství je možné a relativně bezpečné.

!!! Při dlouhodobém podávání retardovaných forem hrozí vznik závislosti jak u matky, tak také u plodu.

Ostatní opioidní analgetika

Nedoporučuje se podávání tramadolu, jelikož s jeho aplikací těhotným ženám není dostatek zkušeností a byl zaznamenán výskyt vážných nežádoucích účinků po jeho podání.

V případě, že jsou tyto látky indikovány, neměly by být po delší dobu podávány v posledním trimestru retardované formy, hrozí vznik závislosti u plodu.

Kofein

Často je obsažen v kombinovaných přípravcích, kombinace kofeinu s analgetiky zvyšuje jejich účinek

Tradí se, že nesmí být užíván v průběhu těhotenství a způsobuje vážné poškození plodu

Užívání vyšších dávek kofeinu může způsobit:

- zpomalení intrauterinního růstu plodu
- zvyšuje riziko potratu
- nízkou porodní hmotnost dětí

Kofein

Bylo potvrzeno, že při denní dávce kofeinu do 150 mg, nedochází k projevům nežádoucích účinků na plod a toto množství se jeví jako bezpečné pro plod těhotné matky.

U některých studií potvrzujících nebezpečnost kofeinu, nebyly do výsledku zahrnuty některé confoundery, které výrazně zkreslují tyto výsledky!

Nedoporučuje se dlouhodobá aplikace.

Je nutné zohlednit, že kofein je obsažen i v kávě, čaji, čokoládě, coca-cole a je nezbytné upozornit pacientku, aby omezila v době léčby tyto potraviny.

Hypertermie v těhotenství

Hypertermie

Hypertermie - stav, kdy dochází k nefyziologickému zvýšení tělesné teploty

U člověka se jedná o stavy, kdy je teplota vyšší než 37°C

Příčiny:

- virové a bakteriální onemocnění (zarděnky, chřipka, nachlazení...)
- vyčerpání organismu (delší cvičení, běh,...)
- pobyt v horkém prostředí (sauna, horká koupel, úpal)

Hypertermie - teratogen

U hypertermie existuje prokazatelná závislost mezi výškou teploty a možným teratogenním efektem.

Při vyšší teplotě a jejím dlouhodobém působení dochází k výraznému zvýšení rizika potratu.

Při mírnějším zvýšení teploty a dojde-li k němu v kritickém období vývoje, může hypertermie způsobit vrozené vývojové vady.

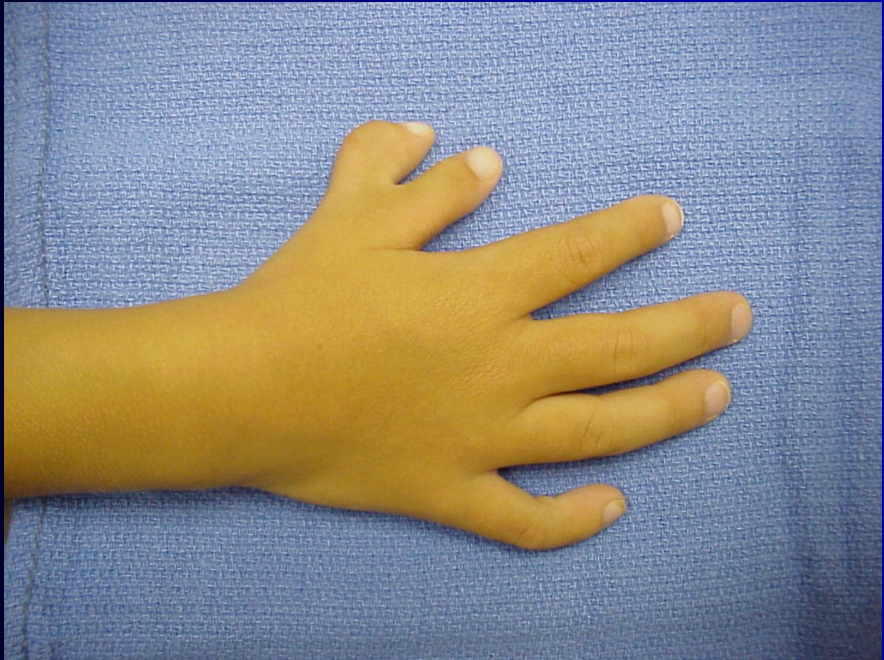
Hypertermie - teratogen

Ke vznikům defektů a poškození dochází při zvýšení tělesné teploty o 2 - 2,5°C nad fyziologickou hodnotu tělesné teploty.

Pokud zvýšení teploty trvá déle než jednu hodinu, riziko vzniku vad se také zvyšuje.

Výskyt vrozených vývojových vad po expozici vyšší teploty v rizikových obdobích těhotenství

| | |
|---------------------|---------------------------|
| Encefalokéla | 3 – 4 týden těhotenství |
| Mikroftalmie | 4 – 7 týden těhotenství |
| Rozštěpy rtu | 4 -7 týden těhotenství |
| Mikrocefalie | 18 – 26 týden těhotenství |
| Srdeční vady | 5 – 6 týden těhotenství |
| Talipes equinovarus | 7 – 20 týden těhotenství |
| Polydaktylie | 7 – 15 týden těhotenství |



© ASPRS

Hypertermie - teratogen

Infekční agens, která jsou prokazatelně teratogenní:

- virus způsobující zarděnky
- cytomegaloviry
- parazit toxoplasma gondii

Agens, u kterých nebylo s určitostí prokázáno, že působí teratogenně:

- chřipkový virus
- nachlazení virového původu

Kdy zahájit léčbu?

Při teplotě organismu vyšší než 39°C by měla být neprodleně zahájena terapie!

Prokázalo se, že daleko větší riziko hrozí při neléčené vysoké teplotě než při podávání antipyretik!

Možnosti léčby

Nejčastěji používaná léčiva:

paracetamol

ibuprofen

kyselina acetylsalicylová

Léčba chřipky a nachlazení

Chřipka a nachlazení

Nepředstavuje pro ženu ani pro dítě extrémně vysoké riziko, ale právě skutečnost že se ženy léčí sami může představovat nebezpečí.

Rizikovým faktorem v těhotenství jsou:

1. hypertermie
2. dlouhotrvající a dráždivý kašel je vyčerpávající faktorem pro celý organismus matky
3. rýma může být komplikována např. záněty vedlejších nosních dutin

Vitamínové přípravky

- denní dávka vitamínu C by v těhotenství neměla překročit 500 mg
- nedoporučují se rozpustné (effervescentní tablety), jelikož mohou vyvolat podráždění žaludku
- měly by být užívány jen ty multivitaminové přípravky, které jsou primárně určeny k užívání v těhotenství

Rostlinné přípravky

Na bolesti v krku často doporučovaná šalvěj se v době těhotenství nesmí užívat! Šalvěj byla shledána jako škodlivá pro plod a může mít teratogenní efekt!!!

Těhotná pacientka by se měla poradit s lékárníkem i při výběru čajové směsi (průduškové nebo proti kašli).

Bezpečné je např. užívání lipového čaje, meduňky, jitrocele.

Echinaceu lze krátkodobě užívat, některé lihové extrakty však obsahují relativně vysoký obsah alkoholu.

??? Kapky a sirup obsahující extrakt z *Hedera helix* (břečťan)

„Léčba“ rýmy

- Nosní dekonescence - lze použít oxymetazolin (Nasivin, Oxamet), xylometazolin (Olynth, Otrivin), nafazolin (Sanorin)
- jakýmkoliv místním přípravkům (nosní kapky, spreje) se dává přednost před celkovou léčbou (tablety)
- přípravky by se neměly používat déle než 1 týden
- přípravkům se musí vyhnout těhotné ženy se zvýšeným krevním tlakem!
- všechny přípravky vysušují nosní sliznici, i když občas je v reklamě uváděn opak!

„Léčba“ rýmy

ANO

Bezpečnou léčbu rýmy představují různé spreje s mořskou vodou (např. Sterimar), vincentkou (Vncentka spray), nebo Pinosol nosní kapky a mast s obsahem silic.

NE

Existují také léky dostupné v tabletové formě. Příkladem jsou přípravky Modafen, Nurofen stopgrip, Paralen plus, Coldrex apod. Tyto obsahují kombinace několika látek tlumících rýmu, kašel a vysokou teplotu. Používání kombinací více látek se v těhotenství nepovažuje za ideální a obecně se nedoporučují.

Léčba kašle - antitusika

- lze použít dextromethorphan (obsažen v přípravku Humex sirup, Robitussin antitusikum sirup)
- kodein je považován v této indikaci také za bezpečné léčivo
- přípravky s obsahem butamirátu (Tussin, Sinecod) lze krátkodobě používat s výjimkou I. trimestru, kdy jejich podání kontraindikováno
- u ostatních léčiv neexistuje dostatek zkušeností a výrobci je nedoporučují pro těhotné ženy

Léčba kašle - expektorancia

ANO

Při závažnějších projevech kašle a silném zahlenění představuje poměrně bezpečnou variantu léčby podávání acetylcysteinu (ACC long, ACC 200, NAC AL 600)

Na doporučení lékaře lze po omezenou dobu užívat také přípravky obsahující ambroxol

NE

Naopak guajfenesin (např. Codrex broncho sirup, Guajacuran tbl.) se nesmí používat v I. trimestru a nedoporučuje se ani v dalších obdobích těhotenství

Bolest v krku

ANO

- lze doporučit tridekanamin adipát (Septisan pastilky), chlorhexidin (Septofort pastilky)
- vhodný a u silnějších bolestí často používaný je fusafungin (Bioparox sprej), který aplikuje čtyřikrát denně do dutiny ústní
- salinická kloktadla (Vincentka, práškové kloktadlo)

NE

- vyhýbat se přípravkům obsahujícím lokální anestetikum, což jsou látky znečítlivující, používané k tlumení silnějších bolestí v krku (Drill pastilky, Strepsils plus pastilky, Orofar pastilky, Septolete)
- nesmí se používat přípravky s jodovaným povidonem (Jox, jodglycerin)
- přípravky obsahující šalvěj

Antihypertenzní léčba v těhotenství

Léčba hypertenze v těhotenství je jedním z nejkontroverznějších léčebných postupů navzdory jejímu poměrně častému výskytu (až 10% těhotných pacientek).

Hypertenze v těhotenství

1. absolutní hodnoty: systolický TK > 140 mmHg
 diastolický TK > 90 mmHg
 2. vzestup TK: v průběhu druhého trimestru vzestup systolického TK o >25 mmHg nebo diastolického TK o >15 mmHg proti hodnotám před početím nebo v prvním trimestru.
- ! Systolický krevní tlak > 169 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 109 mmHg u těhotných musí být považován za emergentní situaci a okamžitá farmakologická intervence je nezbytná.**

Komplikace hypertenze v těhotenství

- u matky :
hypertenzní encefalopatie
selhaní ledvin
selhání jater
abrupce placenty

- u plodu :
růstová retardace
předčasný porod
fetální úmrtí

Komplikace hypertenze v těhotenství

preeklampsie - multisystémové onemocnění, neznámé etiologie, projevující se hlavně hypertenzí a vysokou proteinurií

eclampsie - výskyt křečí v důsledku hypertenzní encefalopatie
- léčba síranem hořečnatým, diazepamem, a antihypertenzivy podávanými i.v.

Látky s přímým vazodilatačním účinkem

hydralazin, dihydralazin – aplikuje se u těžkých stavů hypertenze, většinou i. v., je doporučován v kombinaci jako lék třetí volby

Hypotenziva s centrálními účinky

doxazosin - nebyl prokázán teratogenní účinek, ale s podáváním v těhotenství nejsou dosud zkušenosti

prazosin - existují velmi rozporuplné informace, většinou uváděna kontraindikace v těhotenství, někteří autoři jej naopak doporučují

Betablokátory

Nemají teratogenní účinky, ale jejich podávání zvláště na konci III. trimestru způsobuje hypotenzi, bradykardii u plodu, cyanózu plodu.

Skupina léčiv, která vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem má účinky na plod, ale nezpůsobuje malformace.

Pokud je jejich podávání indikováno, je výhodnější podávat betablokátory s ISA (pindolol, celiprolol).

Betablokátory

Pravidla pro užívání beta blokátorů v praxi:

- a) pokud je to možné, vyhnout se podávání v I. trimestru, při podávání po druhé půli těhotenství nebyla pozorována retardace růstu plodu
- b) užívat co možná nejnižší dávky
- c) 2-3 dny před porodem jejich podávání přerušit, nebo snížit na minimum

Betablokátory

Acebutolol, propranolol, metoprolol, trimepranol

- u těchto betablokátorů nebyla prokázána teratogenita, ale jejich podávání může způsobit vážné nežádoucí účinky (zpomalení intrauterinárního růstu, hypoglykémii...)

atenolol - betablokátor u nějž bylo zaznamenáno několik případů malformací

pindolol (betablokátor s ISA) - doporučován jako lék druhé volby (u *celiprololu* není k dispozici dostatek studií)

oxprenolol - doporučován jako lék druhé volby

Alfa i beta blokátory

labetalol (u nás registrován pouze v injekcích)

- uváděn jako lék volby pro léčbu u těhotných
- je všeobecně doporučován k léčbě v ČR, Kanadě, Austrálii

Briggs a kol. však před jeho podáváním varuje?!

karvediol - nebyla prokázána teratogenita

- relativně bezpečné je jeho užívání ve II. polovině těhotenství

Léčiva interferující s alfa adrenergním systémem

methyldopa

- centrálně působící antihypertenzivum
- lék první volby u hypertenze
- je bez nepříznivého vlivu na uteroplacentární nebo fetální hemodynamiku při krátkodobém i dlouhodobém podávání

klonidin

- jeho podávání v těhotenství se jeví jako bezpečné, nebyly zaznamenány teratogenní účinky u zvířat ani u člověka
- může však způsobit hypotenzi u novorozence.

ACE inhibitory

!!! Všechny ACE inhibitory jsou kontraindikovány v těhotenství a jejich podávání vede k vážným poškozením plodu a k úmrtí plodu.

Angiotensin II antagonisté

!!! Podávání ve druhém a třetím trimestru je přísně kontraindikováno, mohou způsobit hypotenzi a renální selhání plodu. O podávání v I. trimestru není dostatek relevantních informací.

Diuretika

Řada autorů nedoporučuje užívání diuretik pro možnost redukce cirkulujícího objemu plazmy.

Obecně je ale jejich užívání v těhotenství doporučováno, pokud byla užívána k léčbě hypertenze i předtím.

Jsou doporučována pro léčbu sůl – senzitivní hypertenze.

Diuretika

Furosemid – není teratogenní a jeho užívání neovlivňuje tvorbu ani složení amnionální tekutiny. Může však způsobovat hypokalémii, hyperurikémii...

Indapamid – nemá teratogenní účinky, ale neexistuje dostatek zkušeností s jeho užíváním

Hydrochlorothiazid –užívání v prvním trimestru těhotenství je kontraindikováno pro možný vznik kongenitálních deformací (pozorován pouze v jedné studii).

Při užívání ve II. a III. trimestru již nebyly pozorovány teratogenní účinky.

Diuretika

Spironolakton - nemá teratogenní účinky, ale neexistuje dostatek zkušeností s jeho užíváním

Amilorid - není teratogenní pro zvířata, u lidí dosud nebyly provedeny studie
- lze jej s opatrností používat

Torasemid - lze jej s opatrností používat
- neexistuje dostatek údajů o jeho teratogenitě

Blokátory Ca^{2+} kanálu

Obecně je lze podávat, mohou ale způsobit hypoxii plodu.

!! Při současném podávání **blokátorů Ca^{2+} kanálů** se síranem hořečnatým (podáván při terapii preeklampsie a eklampsie) dochází k výraznému prohloubení hypotenze a neurosvalové blokádě.

Potenciálně perspektivní skupina léčiv. Po dlouhodobějším ověření účinnosti a bezpečnosti budou pravděpodobně patřit mezi léky volby.

Blokátory Ca²⁺ kanálu

Diltiazem – podávání dávek do 240 mg/den bylo dle studií bez vlivu na plod, lze použít i u kojících matek

Amlodipin – nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí se jeho podávání nedoporučuje

Isradipin – nemá teratogenní účinek u lidí, s jeho používáním ale není dostatek zkušeností

Felodipin – byly popsány případy vážných nežádoucích účinků na plod po jeho podání

Blokátory Ca²⁺ kanálu

Verapamil - nemá teratogenní účinky, v těhotenství lze používat
- lze požit i u kojících matek

Nifedipin - rozporuplné informace o teratogenitě a užívání
v těhotenství
- používat lze pouze v retardované formě

- *AISLP – teratogenita ?!*

- *V Kanadě používaný jako lék druhé volby*

- *Doporučen k léčbě hypertenze Českou společností pro léčbu hypertenze*

- *Dle citace Magee LA, Schick B, Donnefield AE at al: The safety of calcium blockers in human pregnancy: a prospective multicenter cohort study. Am J Obstre Gynecol 1996, 17*

Antikoagulancia

Enoxaparin, Dalteparin, Danaparoid, Heparin

- nejsou teratogenní
- v případě potřeby jsou léky první volby

Warfarin - snadno přestupuje placentou, má teratogenní účinek
- není však sekretován do mateřského mléka a lze jej užívat u kojících pacientek

Antitrombotika

Kyselina acetylsalicylová - podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (60-80 mg) se doporučuje u žen s vysokým rizikem rozvoje gestační hypertenze. Ve studiích nebyl prokázán teratogenní efekt ani při pravidelném podávání 30 – 80 mg denně.

SHRNUTÍ - léky používané v našich podmínkách

Lék první volby - *methyldopa* (Dopegyt[®])

Léky druhé volby - *metoprolol* (Vasocardin[®])

- *nifedipin* (Cordipin[®], Cordafen[®])

- *acebutolol* (Sectral[®], Acecor[®])

Léky podávané při hypertenzní krizi

- *dihydralazin* i.v.

- *síran hořečnatý*

SHRNUTÍ - léky používané v zahraničí (USA, Austrálie)

Lék první volby – *methyldopa*

Léky druhé volby - *labetalol*
pindolol
oxprenolol
nifedipin

Léky třetí volby - *klonidin + hydralazin*
(kombinace) *metoprolol + hydralazin*
methyldopa + léčivo ze skupiny léků 2. volby

SHRNUTÍ

REDUKCE HMOTNOSTI

Redukce hmotnosti může být účinná při snižování krevního tlaku u negravidních žen, není doporučována v těhotenství a to ani u obézních žen! (Restrikce kalorií vede ke snížení tuku, ale i ke snížení porodní hmotnosti. Může být také spojena s následným pomalejším růstem dětí obézních matek, které držely dietu v těhotenství).

RESTRIKCE SOLI

U těhotných žen s hypertenzí se nedoporučuje omezit příjem soli.

Více informací naleznete na:

www.safebryo.cz

www.teratology.org

www.motherisk.org

www.fetal-exposure.org

www.perinatology.com

www.acog.org