

Farmakoterapia ciąży

Anna Cyganek
Tomasz Kaczmarzyk

Zagadnienia omówione w rozdziale:

- ◆ Farmakodynamika leków w okresie ciąży.
- ◆ Bezpieczeństwo stosowania leków w okresie ciąży i podczas karmienia piersią.
- ◆ Bezpieczne i skuteczne znieczulenie ciężarnej do zabiegu stomatologicznego.
- ◆ Leczenie przeciwbólowe.
- ◆ Sedacja w gabinecie stomatologicznym.
- ◆ Leczenie infekcji zębopochodnej – kiedy i jaka antybiotykoterapia?

Farmakodynamika leków w okresie ciąży

Zapewne każda procedura medyczna przeprowadzana u kobiety w ciąży stanowi duże wyzwanie dla przeprowadzającego ją lekarza i wymaga nie tylko wiedzy na temat zmian fizjologicznych w organizmie ciężarnej, lecz także najczęściej występujących stanów patologicznych charakterystycznych dla tego okresu. Sumiennie przeprowadzone badanie podmiotowe pacjentki ciężarnej jest podstawą prawidłowego zaplanowania właściwej diagnostyki oraz skutecznej i jednocześnie bezpiecznej dla matki i płodu terapii. Stosowanie rozmaitych środków chemicznych i biologicznych w czasie ciąży wymaga szczególnej ostrożności z powodu zmian czynności niektórych narządów kobiety ciężarnej w różnych okresach ciąży oraz możliwości bezpośredniego wpływu tych substancji na rozwijający się płód. Każda interwencja farmakologiczna wiąże się z ryzykiem niekorzystnego wpływu na organizm płodu,

Tabela 5.1. Zmiany farmakodynamiki leków w okresie ciąży

Zmiana wchłaniania leków ze względu na odrębności fizjologiczne w ciąży	<ul style="list-style-type: none">• zmiana przepływu krwi przez ściany przewodu pokarmowego• nudności i wymioty• zwiększenie ukrwienia skóry i błon śluzowych: zwiększenie wchłaniania leków przez błony śluzowe
Zmiana wydalania leków w związku z szybszą eliminacją ich metabolitów głównie drogą nerkową	<ul style="list-style-type: none">• zwiększenie nerkowego przepływu osocza o 60–80% w I i II trymestrze ciąży (z pewnym osłabieniem w III trymestrze)• zwiększenie przesączania kłębuszkowego o 40–65%

a w konsekwencji na prawidłowy rozwój i zdrowie dziecka. W ciąży farmakodynamika leków jest odmienna (tab. 5.1).

Potencjalnie niepożądany wpływ leku na płód obejmuje działanie mutagenne skutkujące ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych (także w późniejszym okresie życia) oraz działanie teratogenne prowadzące do morfologicznych zmian płodu, z możliwością obumarcia zarodka włącznie. Z tego powodu należy zachować bardzo dużą ostrożność w stosowaniu leków w okresie ciąży.

Jeżeli nie ma konieczności i konkretnych wskazań, kobieta nie powinna być poddawana procedurom diagnostycznym i interwencjom farmakologicznym w okresie ciąży, zwłaszcza w jej I trymestrze.

Niejednokrotnie jednak zdarzają się sytuacje wymagające zastosowania leków w okresie ciąży. Należy pamiętać, że odpowiednie postępowanie nie musi być złem całkowitym, a niekiedy ma charakter ratujący życie.

Przedział czasu, w którym czynnik uszkodzający może potencjalnie wywołać wadę rozwojową, stanowi okres krytyczny w ciąży w aspekcie stosowania farmakoterapii. Największe niebezpieczeństwo powstania wad rozwojowych to okres między 4.–8. tygodniem ciąży (tab. 5.2).

Bezpieczne stosowanie leków w trakcie trwania ciąży opiera się na wiedzy o okresach rozwoju zarodka i płodu, a także na znajomości

Tabela 5.2. Etapy rozwoju ciąży i wpływ czynników niepożądanych

Etap rozwoju ciąży	Zachodzące procesy	Potencjalne działanie niepożądanych czynników
Blastogeneza 1.-18. dzień	<ul style="list-style-type: none">• pierwszy podział zygoty,• rozwój blastuli,• różnicowanie embrioblastu i trofoblastu	<ul style="list-style-type: none">• obumarcie zarodka,• podwójne wady rozwojowe (dotyczą bliźniąt syjamskich)
Embriogeneza 19. dzień–8. tydzień	<ul style="list-style-type: none">• powstawanie narządów i układów,• różnicowanie narządów,• połączenie z układem krążenia matki i wyróżnicowanie łożyska	<ul style="list-style-type: none">• powstanie embriopatii – pojedyncze wady rozwojowe, np. dysrafie (OUN), wady serca, naczyń
Fetogeneza 9. tydzień–poród	<ul style="list-style-type: none">• dalszy wzrost płodu,• zakończenie różnicowania narządów	<ul style="list-style-type: none">• fetopatii, czyli zaburzenia rozwoju płodu dotyczące uszkodzenia struktur zróżnicowanych, np. zaburzenia wydzielania wewnętrznego – brak produkcji hormonów tarczycy lub zaburzenia rozwoju umysłowego

mechanizmów działania leków i dopuszczeniu ich do stosowania u kobiet ciężarnych. Do niedawna służyła temu klasyfikacja Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), w której pogrupowano leki w pięciu kategoriach (tab. 5.3). W 2015 r. została ona zmodyfikowana. Wyeliminowano kategorie literowe, wprowadzając zalecenie włączania do ulotek informacyjnych leków wiadomości zawierających opis ryzyka stosowania danego leku podczas ciąży, z uwagami klinicznymi oraz przeglądem dostępnych danych naukowych. Zgodnie z zaleceniami FDA ulotka powinna zawierać również informację o tym, jaki jest wpływ choroby, z powodu której lek jest przyjmowany, na matkę i płód z zastrzeżeniem, iż zaprzestanie leczenia może niekiedy pociągać za sobą bardziej szkodliwe skutki niż ryzyko związane z zażywaniem samego leku.

Tabela 5.3. Klasyfikacja leków FDA

Kategoria	Ocena działania	Przykłady
A	Badania z grupą kontrolną nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu w I trymestrze i możliwość uszkodzenia płodu wydaje się mało prawdopodobna.	
B	Badania na zwierzętach nie wskazują na istnienie ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u ludzi, lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, ale badania w grupie kobiet ciężarnych nie potwierdziły istnienia ryzyka dla płodu.	lidokaina, penicyliny, metronidazol, klindamycyna, azytromycyna, paracetamol, ibuprofen, diklofenak, naproksen, nystatyna, chlorheksydyna
C	Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne lub zabójcze dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną kobiet lub nie przeprowadzono odpowiednich badań ani na zwierzętach, ani na ludziach. Leki tej kategorii mogą być podawane tylko w przypadku, gdy potencjalna korzyść z podania leku przewyższa ryzyko powikłań z jego zastosowania.	artikaina, mepiwakaina, bupiwakaina, klarytromycyna, aspiryna, celekoksyb, rofekoksyb, opioidy, ketakonazol, itrakonazol
D	Istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód, ale w pewnych sytuacjach klinicznych potencjalne korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko (na przykład w stanach zagrażających życiu lub chorobach, w których inne bezpieczne leki nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne).	antybiotyki tetracyklinowe
X	Badania przeprowadzone na zwierzętach lub ludziach wykazały nieprawidłowości płodu w wyniku stosowania danego leku albo istnieją dowody na niekorzystne działanie leku na płód ludzki i ryzyko zdecydowanie przewyższa potencjalne korzyści z jego zastosowania.	retinoidy, talidomid, metotreksat

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI W CZASIE FARMAKOTERAPII W OKRESIE CIĄŻY:

- unikać samoleczenia, w żadnym wypadku nie zażywać leków bez porady lekarskiej,
- w I trymestrze ciąży nie stosować żadnych leków, które nie są bezwzględnie konieczne,
- unikać leków w okresie organogenezy oraz w okresie przedporodowym,
- unikać polipragmazji (jednoczesnego stosowania wielu leków),
- stosować minimalne i skuteczne dawki leków przez możliwie najkrótszy czas,
- nie stosować leków o niedokładnie znanych właściwościach farmakologicznych.

Bezpieczne i skuteczne znieczulenie ciężarnej do zabiegu stomatologicznego

Wizyta w gabinecie stomatologicznym, podobnie jak u innych specjalistów, dla wielu pacjentów wiąże się ze stresem, a także z obawą o dolegliwości bólowe. We współczesnej medycynie takie obawy powinny być eliminowane. Leczenie stomatologiczne pacjentek ciężarnych powinno być przeprowadzone w pełnym komforcie, dążąc do wyeliminowania odczuwania bólu w trakcie i po zabiegu.

W odniesieniu do leków znieczulenia miejscowego używanych w stomatologii zaleca się stosowanie lidokainy lub artikainy, wraz z epinefryną (adrenaliną), o ile u ciężarnej nie występują przeciwwskazania ogólne do stosowania wazokonstryktorów. Epinefryna spowalnia absorpcję systemową leku znieczulenia miejscowego, dzięki czemu dostaje się on do krążenia matki powoli i zmniejsza się jego toksyczny wpływ zarówno na organizm matki, jak i dziecka. Nie zaleca się natomiast stosowania norepinefryny (noradrenaliny) w znieczuleniu miejscowym w okresie ciąży, z uwagi na ryzyko zaburzeń hemodynamicznych przy jej omyłkowym podaniu donaczyniowym.

Wprawdzie Donaldson i wsp. zalecają, aby do znieczulenia miejscowego kobiety ciężarnej nie przekraczać liczby 5 ampułek leku znieczulenia miejscowego z epinefryną w rozcieńczeniu 1 : 100 000 lub 10 w rozcieńczeniu 1 : 200 000, jednakże inni autorzy wskazują, że podczas jednego zabiegu stomatologicznego powinno ograniczyć się znieczulenie

miejscowe do podania maksymalnie 2 ampułek leku z epinefryną w rozcieńczeniu 1 : 200 000. Przeciwwskazane w okresie ciąży są: prilokaina, mepiwakaina oraz bupiwakaina. Do znieczulenia powierzchniowego można użyć lidokainy, benzokainy lub tetrakainy.

Artikaina ze względu na niską rozpuszczalność w tłuszczach (przez co jej wchłanianie do krążenia i przenikanie do tkanek i narządów jest opóźnione), a także z uwagi na jej unieczynnienie przez enzymy osocze charakteryzuje się niską toksycznością systemową. Szybkość wiązania z białkami osocza (plasma protein binding rate – PPB) oznacza procent frakcji związanej z białkami w osoczu krwi i odzwierciedla wiązanie leku znieczulającego z określonymi receptorami (dla lidokainy wynosi on 77%, natomiast dla artikainy 94%). Zatem artikaina efektywniej znieczula przy niższej toksyczności, gdyż wysoki PPB zapobiega szybkiej dyfuzji z łożyska naczyniowego do tkanek i narządów. Jeśli lek znieczulający dotrze do krążenia, np. w wyniku niezamierzonego podania do naczynia krwionośnego, tylko niezwiązana frakcja może przeniknąć do tkanki, tym samym można oczekiwać mniejszego efektu ze strony narządów wewnętrznych w porównaniu z lidokainą. Względna aktywność wewnętrzna (względem prokainy) artikainy wynosi około 5, względna toksyczność ogólnoustrojowa około 1,5. Stosunek między miejscową skutecznością znieczulenia a ogólnoustrojową toksycznością artikainy jest wyższy w porównaniu z innymi lekami znieczulającymi. **Artikaina ma ponadto najniższą toksyczność ogólnoustrojową w stosunku do miejscowego działania znieczulającego.** Dodatkowo artikaina jest metabolizowana znacznie szybciej ($T_{1/2}$ eliminacji = 15–20 min) niż inne amidowe leki miejscowo znieczulające ($T_{1/2}$ eliminacji = 90–150 min). Ze względu na unikalną budowę chemiczną artikainy możliwa jest jej inaktywacja nie tylko w wątrobie przez enzymy mikrosomalne, lecz także w procesie hydrolizy przez esterazy w tkankach i surowicy krwi. Hydroliza rozpoczyna się natychmiast po wstrzyknięciu, inaktywując 85–90% podanej artikainy do biologicznie nieaktywnego kwasu artikainowego, pozostałe 5–10% jest wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Należy jednak podkreślić, że w III trymestrze ciąży obserwuje się spadek aktywności cholinesterazy osocze, a zatem ta droga rozkładu artikainy w końcowym okresie ciąży może być zaburzona.