

Farmakoterapia kobiet ciężarnych

korzyści i zagrożenia

Andrzej Stańczak, Marta Szumilak

Zakład Farmacji Szpitalnej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
kierownik zakładu: dr hab. n.farm.prof. nadzw. Andrzej Stańczak

Słowa kluczowe: ciąża, systemy klasyfikacji leków, leczenie, leki OTC, antybiotyki, choroby przewlekłe.

Streszczenie

Farmakoterapia u kobiet ciężarnych jest niemałym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Wymaga bowiem wypracowania kompromisu pomiędzy efektywnością terapeutyczną i bezpieczeństwem zastosowania danego produktu leczniczego dla rozwijającego się płodu. Ogromnym utrudnieniem oceny korzyści w stosunku do ryzyka jest częsty brak badań klinicznych oraz wyczerpującej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania wielu substancji czynnych u kobiet ciężarnych. Różnice w klasyfikacji leków do danej kategorii bezpieczeństwa w zależności od wziętego pod uwagę systemu (FDA, ADEC, FASS) oraz częsty brak zgodności danych z najnowszymi doniesieniami może nastroczać wiele problemów w prawidłowej ocenie ryzyka zastosowania danej terapii u kobiety ciężarnej i przyczynia się do znaczącego obniżenia przydatności tych systemów. Należy zwrócić szczególną uwagę na korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania u kobiet ciężarnych leków OTC, preparatów ziołowych, antybiotyków oraz substancji czynnych używanych w leczeniu chorób przewlekłych, które same w sobie mogą być niebezpieczne dla rozwijającego się płodu.

Key words: pregnancy, drugs' classification systems, treatment, contraindications, OTC drugs, antibiotics, chronic diseases.

Abstract

Pharmacotherapy in pregnant women is a great challenge of contemporary medicine. A compromise between therapeutic efficacy and drug safety for the fetus is required. Lack of clinical trials and comprehensive information about safety of drug use in pregnant women is often a great problem. Differences in category assignment for drugs, depending on individual systems (FDA, ADEC, FASS) could be a source of great confusion and may limit the usefulness of these systems. It is of great importance to focus on risk/benefit balance associated with use of OTC drugs, herbal medicines, antibiotics and treatment of some chronic diseases which also can be dangerous for developing fetus.

W ciąży 9-miesięcznego okresu ciąży nie sposób uniknąć przyjmowania leków zarówno przepisanych przez lekarza, jak i tych dostępnych bez recepty. Od czasu odkrycia teratogenności talidomidu znacząco wzrosła świadomość ryzyka, jakie niesie ze sobą zażywanie leków przez kobiety ciężarne. Nieustannie dąży się do opracowania jak najrzetelniejszej klasyfikacji wszystkich substancji terapeutycznych pod kątem bezpieczeństwa ich stosowania i wpływu na rozwijający się płód. Niestety, przebadano tylko niewielką ich liczbę, bowiem metodologiczne i etyczne problemy

czynią badania nad toksycznością leków wobec matki i płodu sierocą dziedziną nauki. Póki produkt leczniczy nie wejdzie do powszechnego użytku, nie ma możliwości rzeczywistego oszacowania bezpieczeństwa jego stosowania dla płodu. Niewiele jest także badań dostarczających informacji na temat farmakokinetyki danego leku w zmienionym fizjologicznie organizmie kobiety ciężarnej. Brak tych jakże istotnych dla efektywności terapii informacji sprawia, że lekarze często ekstrapolują dane z badań ogólnopopulacyjnych, gdzie probantami są mężczyźni, ponieważ kobiety w wieku

W Polsce obowiązuje klasyfikacja bezpieczeństwa stosowania leków u kobiet ciężarnych opracowana przez Food and Drug Administration.

rozrodczym, niestosujące skutecznej antykoncepcji są zazwyczaj wykluczane z badań klinicznych [1,2].

Najczęściej przy wyborze odpowiedniej farmakoterapii lekarze zakładają niezmienną farmakokinetykę i skupiają się wyłącznie na potencjalnej teratogenności danej substancji czynnej, opierając się na klasyfikacji bezpieczeństwa jej stosowania w czasie ciąży. Kategoryzacja nie daje jednak odpowiedzi, jak ciąża wpływa na farmakokinetykę, a przez to efektywność terapeutyczną leku. Ponadto jest ona określana na bazie informacji o danym produkcie, dostępnej na etapie jego rejestracji w danym kraju i tylko okazjonalnie uaktalniana, a więc rzadko zgodna z najnowszymi doniesieniami. Doświadczenie pokazuje, że po wprowadzeniu na rynek niektóre leki mające kategorię X nie są absolutnie przeciwwskazane w ciąży, a te z kategorią bezpieczeństwa C i D powodują poważne skutki uboczne lub są zdefiniowanymi teratogenami.

Istnieją również różnice w kategoryzacji między poszczególnymi krajami. Dla przykładu 2/3 leków sprzedawanych w Stanach Zjednoczonych należy do kategorii C, natomiast mniej niż 1% do kategorii A, z kolei w Szwecji procent ten wynosi odpowiednio 24 i 13. Nie mniej istotny jest fakt, że te same leki posiadają inną kategorię bezpieczeństwa w różnych krajach. W wielu przypadkach przynależność substancji czynnej do danej kategorii bezpieczeństwa stosowania u kobiet ciężarnych jest nieaktualna, a informacje na ten temat zbyt powierzchowne, aby lekarz mógł z pełnym przekonaniem podjąć prawidłową decyzję co do wyboru farmakoterapii. Niepokojący jest również fakt, że tylko bardzo niewielka liczba leków stosowanych w ciąży została wystarczająco przebadana pod kątem ich bezpieczeństwa i skuteczności [1].

Pierwszy system klasyfikacji opracowany na bazie danych klinicznych i badań na zwierzętach oceniających ryzyko stosowania leków w ciąży

został wprowadzony w Szwecji w 1978 r. *The Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS)* zawiera 4 odrębne kategorie (A, B, C, D). Kategoria A obejmuje leki najbezpieczniejsze, kategoria B podzielona jest na 3 subkategorie (B1, B2, B3). Kategorie C i D są używane dla leków, których stosowanie wiąże się ze zróżnicowaniem ryzyka dla płodu zależnym od dowodów, na podstawie których zostało ono oszacowane.

Food and Drug Administration (FDA) zaproponowała w 1979 r. swój system klasyfikacji leków pod kątem bezpieczeństwa ich stosowania przez kobiety ciężarne, także używając liter A-D, ale dodając kategorię X dla leków o działaniu teratogennym.

The Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) opracowało swój system w 1989 r., jako ekstrapolację dwóch poprzednich. Obejmuje on zarówno podział kategorii B na 3 subkategorie, jak i kategorię X.

W Polsce obowiązuje klasyfikacja bezpieczeństwa stosowania leków u kobiet ciężarnych opracowana przez FDA (*Food and Drug Administration*) (tab. 1 s. 43) [2].

Australijski i szwedzki system opierają się na bardzo podobnych definicjach

poszczególnych kategorii. Kategoria B3 używana przez FASS i ADEC jest bardzo zbliżona do kategorii C proponowanej przez FDA.

Jeśli chodzi o kategorię A, najbardziej restrykcyjne wymagania stawia FDA, bowiem leki zaliczane do tej kategorii muszą mieć potwierdzone bezpieczeństwo stosowania w badaniach kontrolowanych. Natomiast w systemach FASS i ADEC do tej kategorii zaliczane są leki, które według wiarygodnych danych klinicznych nie powodują żadnych zaburzeń procesów reprodukcji. Jednak pomimo restrykcyjnych wymagań FDA zalicza do kategorii A retinol, choć w systemach FASS i ADEC substancja ta uważana jest za potencjalnie teratogenną (kategoria D). Z drugiej zaś strony, do 2008 r., nadawała kategorię X doustnym środkom antykoncepcyjnym (choć nie było rozstrzygających dowodów teratogenności

**Póki produkt leczniczy
nie wejdzie do powszechnego
użytku, nie ma możliwości
rzeczywistego oszacowania
bezpieczeństwa jego
stosowania dla płodu.**

Tabela 1. Systemy klasyfikujące leki do danej kategorii bezpieczeństwa [2,3,4]

| Kat. | Definicja kategorii |
|---|---|
| Kategoryzacja Food and Drug Administration (FDA) – obowiązuje w Polsce | |
| A | Kontrolowane badania przeprowadzone u kobiet w ciąży nie wykazały szkodliwego działania leków na płód. |
| B | Badania na zwierzętach nie wykazały ryzyka dla płodu, lecz nie zostało to potwierdzone u ciężarnych. |
| C | Badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane na płód, lecz brak jest badań kontrolowanych u ciężarnych; leki te można podawać tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania ich u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania na płód. |
| D | Istnieje udokumentowane ryzyko szkodliwego działania na płód. Lek może być stosowany u ciężarnych w stanach zagrażających życiu matki, lecz jedynie wówczas, gdy nie można osiągnąć efektywnej terapii z użyciem bezpieczniejszych leków należących do kategorii A, B, C. |
| X | Istnieje udokumentowane ryzyko działania szkodliwego na płód ludzki. Ryzyko stosowania leku u kobiety ciężarnej znacznie przewyższa wszelkie możliwe korzyści. Lek jest bezwzględnie przeciwwskazany u kobiet ciężarnych. |
| Kategoryzacja Swedish Catalogue of Approved Drugs (FASS) | |
| A | Leki brane przez dużą liczbę kobiet ciężarnych bez udokumentowanego wzrostu częstotliwości występowania deformacji płodu lub innych negatywnych oddziaływań na płód. |
| B1 | Ograniczone doświadczenia stosowania leku u kobiet w ciąży; nie obserwowano wzrostu częstości występowania deformacji płodu lub innych negatywnych oddziaływań na płód. |
| B2 | Ograniczone doświadczenia stosowania leku u kobiet w ciąży; nie obserwowano wzrostu częstości występowania deformacji płodu lub innych negatywnych oddziaływań na płód. Niewystarczające lub brak badań na zwierzętach. |
| B3 | Ograniczone doświadczenia stosowania leku u kobiet w ciąży; nie obserwowano wzrostu częstości występowania deformacji płodu lub innych negatywnych oddziaływań na płód. Badania na zwierzętach wskazały na zwiększoną częstotliwość występowania uszkodzeń płodu. |
| C | Lek może powodować występowanie farmakologicznych efektów ubocznych u płodu bądź noworodka. |
| D | Podejrzenia się lub potwierdzono, że lek powoduje zniekształcenia albo inne nieodwracalne uszkodzenia płodu. |
| Kategoryzacja Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) | |
| A-D | Kategorie A, B1, B2, B3, C, D jak w kategoryzacji szwedzkiej |
| X | Ograniczone doświadczenia stosowania leku u kobiet w ciąży; nie obserwowano wzrostu częstości występowania deformacji płodu lub innych negatywnych oddziaływań na płód. |

lub innych efektów ubocznych stosowania ich w czasie ciąży), które w pozostałych dwóch systemach nie są kwalifikowane jako teratogenne [2].

W tab. 2 przedstawiono różnice w sposobie klasyfikacji wybranych leków do poszczególnych

kategorii w zależności od przyjętego systemu, które mogą nastroczać wiele problemów w prawidłowej ocenie ryzyka zastosowania danej terapii u kobiety ciężarnej, co przyczynia się do znaczącego obniżenia ich przydatności [2].

Tabela 2. Różnice w sposobie klasyfikacji leków do poszczególnych kategorii bezpieczeństwa w zależności od przyjętego systemu [2]

| Kategoria | Klasyfikacja | | |
|-----------|---|--|---|
| | FDA | ADEC | FASS |
| A | retinol, kalcytriol | metyldopa, salbutamol, izoniazyd, metoklopramid | metyldopa, salbutamol, izoniazyd, spironolakton |
| B | NLPZ, metoklopramid | kalcytriol (B1), spironolakton (B3), klomifen (B3), estradiol (B1) | kalcytriol, klomifen (B3), estradiol (B2) |
| C | metyldopa, salbutamol, tobramycyna amino glikozydy, izoniazyd | NLPZ, triazolam | NLPZ, metoklopramid, triazolam |
| D | spironolakton | retinol, aminoglikozydy, tobramycyna | retinol, aminoglikozydy, tobramycyna, etretinat |
| X | triazolam, klomifen, mizoprostol, etretinat | etretinat, mizoprostol | |

Od 2000 r. FDA prowadzi prace nad ulepszeniem systemu informującego o bezpieczeństwie stosowania leków w ciąży, polegające na zastąpieniu kategorii oznaczanych literami A, B, C, D, X (stosowanych od ponad 30 lat) systemem opisywanym, który zawierałby wszystkie znane informacje na temat danego leku uporządkowane według schematu: a) informacje ogólne (stosunek korzyści do ryzyka); b) szczegółowe informacje opisujące ryzyko dla płodu; c) rozważania kliniczne; d) dane z badań na ludziach; e) dane z badań na zwierzętach; e) piśmiennictwo. W 2009 r. zaprobowano zmianę systemu i zaplanowano początek jego wdrażania na rok 2010 [5].

Leczenie kobiety ciężarnej jest trudne i wymaga wzięcia pod uwagę wielu czynników, wśród których znaczącą rolę odgrywają fizjologiczne zmiany zachodzące w organizmie, generujące zmiany w farmakokinetyce leków na wszystkich jej etapach, tj. wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania.

Na *wchłanianie leków w przewodzie pokarmowym* istotny wpływ ma zmniejszenie jego motoryki, co wydłuża czas przebywania leków w świetle jelita i może zmieniać biodostępność, głównie le-

ków ulegających efektowi pierwszego przejścia, np. metoprololu. Obniżenie poziomu wydzielania kwaśnego soku żołądkowego prowadzi do wzrostu pH w żołądku i zmienia stopień jonizacji leków o właściwościach słabych kwasów, co hamuje ich wchłanianie. Nie bez znaczenia są również często towarzyszące ciąży nudności i wymioty. Choć każda ze zmian adaptacyjnych zachodzących w przewodzie pokarmowym kobiety ciężarnej może zmieniać biodostępność podawanych doustnie leków, niewiele jest badań na ten temat [1,6,7].

Biorąc pod uwagę inne drogi podania, należy zwrócić uwagę na zwiększoną perfuzję płuc, która może nasilić zarówno wchłanianie, jak i eliminację leków wziewnych. Trzeba również pamiętać o zwiększonym ukrwieniu błon śluzowych i skóry, które może przyczynić się do nasilonego wchłaniania leków podawanych powierzchniowo [6].

W organizmie kobiety ciężarnej zachodzi wiele zmian, które mają istotny wpływ także na *dystrybucję leków*. Następuje przyrost objętości krwi o ok. 50%, obserwuje się również wzrost objętości płynów pozakomórkowych, co przyczynia się do wzrostu objętości dystrybucji i redukcji stężenia

w osoczu, głównie leków hydrofilnych. Natomiast wzrost ilości tkanki tłuszczowej sprzyja zwiększaniu objętości dystrybucji leków lipofilowych.

Inną, istotną zmianą jest obniżenie stężenia albumin w osoczu i wypieranie leków z połączeń z białkami przez m.in. hormony łożyskowe, co prowadzi do zwiększenia wolnej frakcji leku krążącej w osoczu, zdolnej przeniknąć do krążenia płodowego przez barierę łożyskową [6,7].

Zmiany metabolizmu leków w ciąży mogą nastąpić np. na skutek indukcji izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6 i inhibicji izoenzymu CYP1A4 pod wpływem hormonów płciowych, tj. estrogenów i progesteronu, oraz zaburzeń procesów II fazy, zwłaszcza sprzęgania z kwasem siarkowym i glukuronowym [7]. Należy z ogromną uwagą analizować zmiany w metabolizmie poszczególnych leków i unikać uogólnień nawet w obrębie grup terapeutycznych, może to bowiem przyczynić się do popełnienia licznych błędów. Dla przykładu, w obrębie β -adrenolityków w ciąży znacznie wzrasta poziom metabolicznej eliminacji metoprololu i sotalolu, narzucającej przymus zwiększenia efektywnej dawki terapeutycznej, co nie następuje w przypadku labetalolu, atenololu i propranololu [6].

W przypadku *wydalania* zwiększająca się o ok. 40-65% filtracja kłębuszkowa, będąca wynikiem nasilonego przepływu osocza przez nerki, w połączeniu z obniżonym wiązaniem przez albuminy osocza przyczynia się do istotnego nasilenia klirensu nerkowego wielu leków. Może to stwarzać potrzebę zwiększenia częstości dawkowania w celu zapewnienia ich efektywności terapeutycznej [6,7].

Łożysko stanowi barierę lipidową pomiędzy krążeniem matki i płodu. Większość leków przenika przez łożysko na drodze dyfuzji biernej. Właściwie wszystkie leki przyjmowane przez matkę w pewnym stopniu oddziałują na płód

w bezpośredni lub pośredni sposób. Największe prawdopodobieństwo szybkiego przejścia przez łożysko istnieje dla lipofilowych, niezjonizowanych w fizjologicznym pH cząsteczek o masie molekularnej poniżej 500-1000 oraz niskim stopniu wiązania z białkami.

Niektóre leki mogą być metabolizowane już w łożysku lub dopiero w obrębie krążenia płodowego. Z jednej strony metabolizm może prowadzić do unieczynnienia leku i detoksykacji, zaś z drugiej nasilić jego działanie i negatywny wpływ na płód (np. poprzez aktywację proleku lub powstanie toksycznych metabolitów).

Istnieje także niebezpieczeństwo akumulacji metabolitów w obrębie płodu ze względu na zmianę ich lipofilowości (stają się bardziej hydrofilowe) i trudności z transportem zwrotnym przez łożysko do krążenia matki.

Ciekawym zjawiskiem jest także *ion trapping* dla leków, które są słabymi zasadami i w lekko obniżonym pH krwi płodu, w porównaniu z pH krwi matki, zwiększa się stopień ich jonizacji, co uniemożliwia ich powrót przez łożysko do krążenia matki.

Jedynymi lekami, które nie mają zdolności przenikania bariery łożyskowej są heparyna i insulina, aczkolwiek ich stosowanie może w znacznym stopniu oddziaływać na płód przez wpływ na organizm matki. Zdarza się jednak, że szybki transfer leku przez barierę łożyskową jest pożądanym i pozwala na uzyskanie określonego efektu terapeutycznego u płodu, decydującego często o jego zdrowiu i życiu. Dla przykładu deksametazon i betametazon stosuje się w celu przyspieszenia dojrzewania płuc [6].

Innym czynnikiem wpływającym na bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży jest *moment ekspozycji kobiety ciężarnej na lek*. Do 17. dnia po zapłodnieniu obowiązuje zasada „wszystko albo nic”, co oznacza, że w wyniku oddziaływania danej substancji może nastąpić poronienie, ale jeśli blastocysta przeżyje,

Jedynymi lekami, które nie mają zdolności przenikania bariery łożyskowej są heparyna i insulina.

wszystkie uszkodzone działaniem leku komórki zostaną zastąpione i ciąża będzie dalej przebiegać prawidłowo. Z tego wynika, że czynniki środowiskowe (tu: leki) nie są w stanie indukować wad wrodzonych płodu w pierwszym miesiącu ciąży (czyli do dnia, w którym powinna wystąpić menstruacja) [8].

Ekspozycja na leki w okresie embriogenezy, a zwłaszcza organogenezy (29.-56. dzień ciąży) niesie ze sobą największe ryzyko trwałych i poważnych uszkodzeń embrionu, aczkolwiek czas ekspozycji, w którym istnieje największe ryzyko uszkodzeń i deformacji, jest inny dla różnych teratogenów. Na późniejszym etapie ciąży do samego jej zakończenia ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest mniejsze, natomiast wzrasta znacznie możliwość anomalii czynnościowych i uszkodzenia określonych narządów. Dla przykładu inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) nie powodują wad wrodzonych w I trymestrze, ale narażenie płodu na ich działanie w II i III trymestrze może doprowadzić do poważnego uszkodzenia nerek i w konsekwencji do poronienia. Zatem baczne zwracanie uwagi na wiek ciąży w kontekście ordynowania różnych leków jest nie mniej istotne niż monitorowanie samych właściwości danego leku. Zastosowanie właściwego leku we właściwym momencie ciąży znacznie podnosi bezpieczeństwo farmakoterapii i obniża prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnych, długofalowych skutków zdrowotnych dla płodu [6,7,8].

Z drugiej strony, przesadne przywiązywanie wagi do ryzyka wystąpienia uszkodzeń płodu pod wpływem leków niesie ze sobą ryzyko niewdrożenia odpowiedniego leczenia i poważnych konsekwencji zdrowotnych zarówno dla matki, jak i dla płodu. Jeśli grypa lub inna ostra infekcja z wysoką gorączką we wczesnej ciąży nie będzie odpowiednio leczona, doprowadzi to do embriopatii. Natomiast nielezione infekcje dróg rodnych mogą

skutkować wstępującym zakażeniem i zagrożeniem infekcją płodu, co może zakończyć się przedwczesnym porodem lub nawet poronieniem [8].

Ocena bezpieczeństwa stosowania określonych leków w ciąży jest bardzo trudna. Czy zatem stosowanie leków w populacji przez długi okres jest gwarancją ich bezpieczeństwa? Historia stosowania wielu leków pokazuje, że może upłynąć wiele lat od wprowadzenia leku na rynek do momentu wykrycia jego teratogennego wpływu na płód. O ile dość szybko wykryto teratogenne działanie talidomidu (po ok. 4 latach), czy też izotretinoiny (po ok. roku), o tyle historia innych leków, których działanie uszkadzające płód nie jest tak manifestowane, pokazuje, że wykrycie ich negatywnego wpływu zajmuje o wiele więcej czasu. Dla przykładu od wprowadzenia fenytoiny w 1938 r. minęło 30 lat, zanim zasugerowano jej teratogenny wpływ na płód, potwierdzony dopiero w 1973 r. Kwas walproinowy wprowadzono do leczenia na terenie Europy w latach 60. ubiegłego wieku, zaś jego teratogenność wykryto dopiero w 1982 r. [9].

Dane te wskazują, że podanie każdego leku, zarówno od lat stosowanego, jak i tego stosunkowo niedawno wprowadzonego na rynek, wiąże się z ryzykiem negatywnego wpływu na płód. Zatem niezwykle istotna jest świadomość, że nie ma leków całkowicie nieszkodliwych, a bezpieczeństwo farmakoterapii zależy od wielu czynników, które czasem są trudne do przewidzenia nawet dla lekarza z ogromnym doświadczeniem klinicznym.

Bezpieczeństwo stosowania popularnych leków OTC w ciąży

Leki wydawane bez recepty są powszechnie używane także przez kobiety ciężarne. Wiele z nich charakteryzuje względne bezpieczeństwo stosowania, które w dużej mierze zależy od częstotliwości zażywania oraz wieku płodu. Jednak należy

Przesadne przywiązywanie wagi do ryzyka wystąpienia uszkodzeń płodu pod wpływem leków niesie ze sobą ryzyko niewdrożenia odpowiedniego leczenia.

pamiętać, że wiele ciężarnych kobiet nie ma świadomości co do zagrożeń wynikających ze stosowania preparatów o powszechnej dostępności, uważanych za bezpieczne, np. aspiryny. Dlatego tak ważne jest ciągłe monitorowanie i informowanie kobiet ciężarnych o korzyściach, ale także o niebezpieczeństwach wynikających z samoleczenia. Pośród leków dostępnych bez recepty najbardziej popularnymi są złożone preparaty przeciwgorączkowe zawierające np. paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, maleinian chlorfeniraminę, pseudoefedrynę, a także leki przeciwbiegunkowe czy neutralizujące niskie pH soku żołądkowego.

Paracetamol jest generalnie uważany za bezpieczny w ciąży. Stosuje się go jako przeciwgorączkowy i przeciwbólowy lek z wyboru. Istnieją doniesienia, że jego przewlekłe stosowanie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia uporczywego, świszczącego oddechu u niemowląt. Jednak podkreśla się, że okazjonalne zażywanie paracetamolu nie niesie ryzyka dla płodu [10].

Sugeruje się, że jednoczesne przyjmowanie *pseudoefedryny* z paracetamolem zwiększa ryzyko wytrzewienia, czyli wrodzonego rozszczepu powłok brzusznych u noworodków. Choć dowody są słabe, ze względu na ciężkość tej wady zaleca się unikanie zażywania pseudoefedryny w ciąży. Zażywanie pseudoefedryny może także spowodować zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrostu płodu, przedwczesny poród oraz zmiany w układzie sercowo-naczyniowym [11].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne w zależności od trymestru ciąży mają inną kategorię bezpieczeństwa stosowania:

- w I i II trymestrze kategorię B
- w III trymestrze kategorię D.

Mogą one powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, osłabić krążenie płodu *in utero* oraz być przyczyną małowodzia.

W ciąży zaawansowanej ich podawanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwotoku okołoporodowego. Salicylany, np. aspiryna, przyjmowane przewlekłe mogą znacząco obniżyć masę urodzeniową, zaś zażywane w III trymestrze przedłużają czas trwania ciąży oraz zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań i śmiertelności okołoporodowej [12].

Maleinian chlorfeniraminę będący składnikiem preparatów na przeziębienie (Gripex Noc), przeciwwskazany jest w III trymestrze ze względu na ryzyko wywołania fibroplazji pozasoczewkowej u wcześniaków. Choć nie ma wystarczających badań na ludziach, sugeruje się także, że jego zażywanie może mieć związek z występowaniem wad wrodzonych, tj. polidaktylii, wad oczu/uszu, żeńskich narządów płciowych i przewodu pokarmowego [13].

**Może upłynąć wiele lat
od wprowadzenia leku na rynek
do momentu wykrycia jego
teratogennego wpływu na płód.**

Pośród leków przeciwbiegunkowych najbardziej popularnymi są *diosmektyt* glinokrzemian, (Smecta) i *loperamid* (Laremid, Stoperan). Nie ma danych

odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania diosmektytu w ciąży, choć w codziennej praktyce jest on polecany kobietom w ciąży, ponieważ nie wchłania się z przewodu pokarmowego.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania loperamidu. Jednak jedno badanie przeprowadzone z udziałem kobiet będących w I trymestrze ciąży wykazało możliwy wzrost częstotliwości występowania wad wrodzonych [14]. Generalnie nie zaleca się stosowania loperamidu w ciąży ze względu na brak wystarczającej ilości badań potwierdzających jego bezpieczeństwo [15].

Preparaty alkalinizujące zawierające najczęściej związki magnezu, wapnia i glinu są uważane za bezpieczne w ciąży. Jednak istnieją doniesienia, że przewlekłe stosowanie wysokich dawek preparatów zawierających związki glinu może prowadzić do wystąpienia zaburzeń w rozwoju płodu [16].

Siarczan magnezu występujący w niektórych preparatach alkalizujących jest znanym tokolitykiem (hamuje czynność skurczową macicy), dlatego pomimo niewielkiej wchłanialności związków magnezu, niektórzy klinicyści zalecają stosowanie u kobiet ciężarnych preparatów alkalizujących zawierających tylko związki wapnia [16,17].

W przypadku *antagonistów receptora H₂ (ranitydyny, cymetydyny)* przeprowadzone badania prospektywne i retrospektywne nie wykazały wpływu ich stosowania na wystąpienie deformacji płodu, umieralność okołoporodową, przedwczesny poród czy niską masę urodzeniową. Jednak ze względu na to, że przenikają przez łożysko, ich stosowanie zaleca się tylko w przypadkach, kiedy zmiana diety lub leki alkalizujące nie są wystarczające w zwalczaniu objawów zgagi i refluksu żołądkowo-przełykowego [16,18].

Na szczególną uwagę zasługują także *preparaty pochodzenia roślinnego*, ponieważ są one powszechnie uważane za bezpieczne. Ich dostępność pod postacią różnego rodzaju *suplementów diety* (często zawierających niestandardyzowane wyciągi roślinne) jest ogromna. Należy uczulać pacjentki ciężarne, że nawet preparaty roślinne mogą stanowić zagrożenie dla ciąży. Za przykład niech posłużą *preparaty rzewienia, kruszyny, czy senesu*, które powodując nadmierne przekrwienie narządów miednicy mniejszej, mogą prowadzić do poronienia [19]. Problemem jest także brak kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania preparatów roślinnych w czasie ciąży [7].

Jednym z najczęściej stosowanych preparatów roślinnych w ciąży jest wyciąg z *żurawiny wielkoo owocowej (Vaccinium macrocarpon)*, który zapobiega infekcjom układu moczowego poprzez hamowanie adhezji bakterii chorobotwórczych do jego nabłonka. Jego zażywanie jest bezpieczne i nie niesie ryzyka ani dla płodu ani dla matki [20].

Mitorząg japoński (Ginkgo biloba) powinien być używany w ciąży z dużą ostrożnością, szczególnie w III trymestrze, gdyż jego aktywność antyagregacyjna może przyczynić się do wystąpienia nadmiernego krwawienia okołoporodowego. Istnieją także doniesienia o preparatach z liści *Ginkgo biloba* zafatszowanych inną rośliną będącą źródłem kolchicyny, którą zidentyfikowano w płynie owodniowym kobiet ciężarnych spożywających ten preparat [21,22].

Preparaty zawierające *imbir (Zingiber officinalis)* są doskonałym i bezpiecznym sposobem łagodzenia nudności i wymiotów towarzyszących ciąży. Nie ma dowodów na jego szkodliwe działanie na płód. Za bezpieczne uważa się spożycie do 1500 mg suchego imbiru na dobę [23].

Dziurawiec pospolity (Hypericum perforatum) o znanych właściwościach przeciwdepresyjnych, wydaje się być bezpieczny w ciąży. Z badań na

Preparaty zawierające imbir (Zingiber officinalis) są doskonałym i bezpiecznym sposobem łagodzenia nudności i wymiotów towarzyszących ciąży.

zwierzętach wynika, że nie ma on negatywnego wpływu na rozwój płodu, masę urodzeniową czy zdolności poznawcze potomstwa. Jednak należy zwrócić

uwagę na brak dowodów bezpieczeństwa stosowania tego zioła z badań na ludziach oraz pamiętać, że składniki aktywne dziurawca znacznie wpływają na aktywność enzymów cytochromu P-450 i mogą przyczynić się do istotnych zmian w metabolizmie leków [23].

Jeżówka purpurowa (Echinacea purpurea) jest skuteczna jako preparat immunostymulujący, stosowany m.in. w infekcjach górnych dróg oddechowych. Doustne preparaty jeżówki w rekomendowanych dawkach zostały uznane za bezpieczne w czasie ciąży. Badania prospektywne na kobietach ciężarnych wykazały, że ich stosowanie w I trymestrze nie niesie ryzyka uszkodzeń płodu [24].

Antybiotykoterapia w ciąży

Infekcje w czasie ciąży i porodu narażają na niebezpieczeństwo nie tylko matkę, ale także

dziecko. W I trymestrze zakażenia dotykające matkę wiążą się z ryzykiem wystąpienia anomalii chromosomalnych, chorób immunologicznych, a nawet poronienia. Zakażenia drobnoustrojami w II i III trymestrze mogą skutkować przedwczesnym porodem, przedwczesnym rozerwaniem błon płodowych i następczymi komplikacjami stanu zdrowia noworodka.

Dlatego tak ważna jest racjonalna antybiotykoterapia uwzględniająca nie tylko bezpieczeństwo stosowania danego leku w okresie prenatalnym, ale także skuteczność zwalczania infekcji [25].

Przy wyborze antybiotyku należy kierować się następującymi zasadami [26]:

- antybiotyki, których stosowanie wiąże się z wystąpieniem ryzyka dla płodu, podaje się tylko wówczas, gdy istnieje zagrożenie życia matki lub gdy leki bezpieczniejsze (kat. A, B, C) nie mogą być zastosowane lub są nieskuteczne
- należy unikać podawania antybiotyków w okresie organogenezy oraz bezpośrednio przed porodem (potencjalne ryzyko wpływu na akcję porodową, niedojrzałość enzymatyczna noworodka)
- powinno się ordynować antybiotyki o dużym indeksie terapeutycznym i dobrze poznanym mechanizmie działania, a unikać podawania nowych, których farmakokinetyka i farmakodynamika nie są wystarczająco poznane
- zaleca się unikanie polipragmazji oraz stosowanie antybiotyków w możliwie jak najniższych dawkach terapeutycznych (z uwzględnieniem zmienionej farmakokinetyki) przez możliwie najkrótszy czas, ale unikać stężeń podprogowych, które są nieefektywne, a mogą generować oporność na antybiotyki
- nie należy stosować antybiotyków, które wcześniej u matki wywoływały reakcje nadwrażliwości, takich o długim biologicznym okresie półtrwania czy mających zdolność kumulowania się w tkankach
- dobór antybiotyku powinien być uwarunkowany wynikiem wykonanego antybiogramu.

Penicyliny mają zdolność przenikania przez barierę łożyskową. Badania zarówno na ludziach, jak i na zwierzętach nie wykazały ich działania uszkadzającego płód bądź innych efektów ubocznych. Dlatego też są lekami z wyboru w leczeniu infekcji u ciężarnych (po uwzględnieniu możliwej reakcji nadwrażliwości) [26].

Cefalosporyny, podobnie jak penicyliny, przechodzą przez łożysko osiągając bakteriobójcze stężenie w płynie owodniowym. W dawkach terapeutycznych nie wykazują działania teratogennego. Ze względu na zwiększony klirens w tej grupie leków może być wskazana zmiana dawki lub częstotliwości podawania u kobiet ciężarnych. Cefalosporyny także stanowią antybiotyki pierwszego rzutu u kobiet ciężarnych (ze wskazaniem na te najczęściej stosowane) [26].

Nie ma dowodów na teratogenne działanie zarówno *makrolidów I (erytromycyna)*, jak i *II generacji (klarytromycyna, azytromycyna, spiramycyna)*. Erytromycynę uważa się za antybiotyk bezpieczny w ciąży, wyjątek stanowi laurylosiarczan erytromycyny ze względu na jego potencjalną hepatotoksyczność. Zaleca się dużą ostrożność w ordynowaniu azytromycyny czy klarytromycyny (kat. C!) kobietom w ciąży ze względu na brak dostatecznej ilości informacji co do bezpieczeństwa ich stosowania. Spiramycyna jest lekiem z wyboru w leczeniu toksoplazmozy w I trymestrze ciąży [26].

Aminoglikozydy ze względu na oto- i nefrotoksyczność nie powinny być stosowane w czasie ciąży. Ich systemowe podanie kobiecie ciężarnej jest uzasadnione jedynie w przypadku zagrażającej życiu infekcji patogenami Gram(-), kiedy terapia antybiotykami bezpieczniejszymi nie dała pozytywnych rezultatów [26].

Sulfonamidy, kotrimoksazol i trimetoprim stanowią leki II rzutu w ciąży. Nie ma dowodów na ich działanie teratogenne u ludzi, aczkolwiek nie można go wykluczyć ze względu na mechanizm działania (antagoniści kwasu foliowego). Jeśli niezbędna jest terapia wysokimi dawkami (kobiety ciężarne z AIDS), należy wdrożyć suplementację kwasem foliowym. W przypadku podania krótko

przed porodem istnieje ryzyko wystąpienia żółtaczki jąder podkorowych mózgu u noworodka [26].

Tetracykliny są całkowicie przeciwwskazane w ciąży. Mają zdolność przechodzenia przez barierę łożyskową i kumulowania się w zawiązkach zębów, co może prowadzić do zmiany ich zabarwienia (od żółtego do brązowego) i większej podatności na próchnicę. Notowano również przypadki zahamowania wzrostu kości długich, przedwczesnego porodu oraz zaćmy (kumulowanie w soczewce) [26].

Metronidazol, aktywny wobec bakterii beztlenowych i rzesistka pochwowego, powinien być administrowany kobietom w ciąży tylko w ściśle uzasadnionych przypadkach.

Jego podanie systemowe (dożylne lub dożylnie) prowadzi do kumulowania się leku w rozwijającym się płodzie w stężeniach wyższych niż w krążeniu matki. Miejscowe, dopochwowe stosowanie metronidazolu również skutkuje przenikaniem leku do krążenia płodowego. Badania na zwierzętach wykazały jego działanie mutagenne i karcynogenne. Nie notowano efektu toksycznego i teratogennego na zarodek ludzki, mimo to nie zaleca się metronidazolu w I trymestrze ciąży [26].

Farmakoterapia wybranych chorób przewlekłych u kobiet ciężarnych

Opieka nad zdrową kobietą ciężarną i rozwijającym się płodem zazwyczaj nie wymaga wielu interwencji ze strony lekarza prowadzącego. Sprowadzają się one do przeprowadzania przedmiotowych, laboratoryjnych i obrazowych badań kontrolnych. Zupełnie inaczej wygląda prowadzenie ciąży kobiet cierpiących na poważne choroby przewlekłe, które same w sobie stanowią zagrożenie dla życia i zdrowia zarówno płodu, jak i matki oraz wymagają nieprzerwanej farmakoterapii lekami, które także mogą niekorzystnie wpłynąć na rozwijający się płód.

Padaczka jest jedną z najpowszechniejszych chorób neurologicznych i wymaga bezwzględnej kontroli farmakologicznej także w ciąży. Nieleczona zagraża życiu matki i dziecka. Choć większość kobiet cierpiących na epilepsję rodzi zdrowe dzieci, to jednak ryzyko uszkodzeń płodu u kobiet ciężarnych z epilepsją jest 2-3 razy wyższe niż u kobiet ciężarnych niecierpiących na tę chorobę [27]. Głównym celem jest zrównoważona terapia, która zapobiega występowaniu ataków drgawek przy jednoczesnym obniżeniu do minimum ryzyka uszkodzenia płodu. Kobietom ciężarnym zaleca się stosowanie monoterapii – jednym, możliwie

najskuteczniejszym lekiem przeciwpadaczkowym w jak najniższej dawce. W grupie leków przeciwpadaczkowych szczególnie uwidacznia się wpływ zmian fizjologicznych, jakie zachodzą w organizmie ciężarnej na farmakokinetykę tych le-

ków (zwiększenie objętości dystrybucji z towarzyszącym obniżeniem stężenia w osoczu krwi) [28].

Przez ostatnie 30 lat znacznie powiększyła się baza informacji dotyczących wpływu na płód tzw. starych leków przeciwpadaczkowych (barbituranów, fenytoiny, karbamazepiny czy kwasu walproinowego). Niewiele jest natomiast danych na temat nowszych leków, np. levetiracetamu, topiramatu, gabapentyny, pregabaliny, tiagabiny, czy zonisamidu [27].

Stosowanie *walproinianów* wiąże się ze znacznym ryzykiem deformacji płodu, włączając rozszczep kręgosłupa. Powinno się unikać terapii kwasem walproinowym u kobiet w wieku rozrodczym w każdym możliwym wypadku. Jeśli terapia tym lekiem jest nie do uniknięcia, należy obniżyć dawkę do 1 g/24h w dawkach podzielonych [27]. Istnieją także doniesienia, że dzieci narażone w życiu płodowym na działanie walproinianów wykazują niższe IQ słowne w wieku szkolnym, ale dane te wymagają dalszej weryfikacji [29].

Istnieją doniesienia, że terapia *lamotryginą* w I trymestrze zwiększa częstość występowania rozsz-

Opieka nad zdrową kobietą ciężarną i rozwijającym się płodem zazwyczaj nie wymaga wielu interwencji ze strony lekarza prowadzącego.

czepu jamy ustnej (podniebienia) płodu. Istotne jest również obniżenie stężenia tego leku we krwi ciężarnej, wymagające zwiększenia dawki (niezbędna terapia monitorowana) [30].

Stosowanie *karbamazepiny* w ciąży zwiększa ryzyko mniejszych lub większych uszkodzeń płodu, uszkodzeń cewy nerwowej, układu sercowo-naczyniowego, moczowego czy wystąpienia rozszczepu podniebienia. Na ogół nie jest wymagana zmiana sposobu dawkowania. Choć kobieta powinna być poinformowana o możliwych skutkach stosowania tego leku, nie jest celowe wycofywanie go, ponieważ korzyść wynikająca z terapii jest większa niż potencjalne ryzyko dla płodu [3]. *Fenytoina* jest obecnie rzadko stosowana ze względu na liczne doniesienia świadczące o zwiększonym ryzyku deformacji płodu oraz trudną do monitorowania farmakokinetykę (zwiększony klirens leku prowadzący do utraty kontroli nad napadami drgawek) [27].

Klonazepam jest używany jako lek wspomagający; nie wykazano szczególnego ryzyka jego stosowania dla płodu [27].

Wskazuje się na istotną rolę *suplementacji kwasem foliowym* u kobiet ciężarnych leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, jako że obniżanie stężenia tej witaminy przez leki przeciwpadaczkowe jest jednym z prawdopodobnych mechanizmów ich działania teratogennego. Kobietom cierpiącym na epilepsję zaleca się zażywanie kwasu foliowego w dawce 5 mg dziennie przed poczęciem i przez 3 pierwsze miesiące ciąży.

Nie mniej istotna jest *suplementacja witaminą K*, ponieważ niektóre leki przeciwpadaczkowe np. *karbamazepina*, *fenobarbital*, *fenytoina*, *topiram*, indukując enzymy wątrobowe obniżają jej poziom w organizmie ciężarnej. Suplementacja witaminą K jest zalecana, aby zapobiec wewnątrzczaszkowemu krwawieniu u nowo narodzonych dzieci i obejmuje podawanie kobiecie ciężarnej witaminy K od 36. tygodnia ciąży w dawce 20 mg na dobę. Noworodkowi podaje się 1 mg zaraz po porodzie doustnie bądź domięśniowo i powtarza dawkę po 12 godzinach [31].

Wskazuje się na istotną rolę suplementacji kwasem foliowym u kobiet ciężarnych leczonych lekami przeciwpadaczkowymi.

Kobiety cierpiące na *cukrzycę*, bez względu na jej typ, są w grupie ryzyka, jeśli chodzi o komplikacje okołociążowe. Niefektywna kontrola prawidłowego poziomu glukozy we krwi kobiety ciężarnej może doprowadzić do różnych powikłań od organomegalii (wątroby i serca) i makrosomii przez wystąpienie wad wrodzonych, np. uszkodzeń cewy nerwowej, czy defektów w układzie krwionośnym, do poronienia lub wewnątrzmacicznego zgonu włącznie. Terapia *insuliną* daje bardzo dobre efekty i pozwala z powodzeniem donosić ciążę. Insulina ludzka nie przechodzi przez łożysko, nie istnieją również dowody jej toksyczności dla płodu.

Istotne jest odpowiednie ustalenie terapii jeszcze przed poczęciem, a jeśli jest to cukrzyca ciążowa, należy wdrożyć leczenie insuliną tak szybko, jak to tylko możliwe. Aby uniknąć reakcji immunologicznej,

trzeba stosować u ciężarnych insulinę ludzką.

Należy również pamiętać, że zapotrzebowanie na insulinę rośnie w II trymestrze. Ponadto niektóre leki,

np. glikokortykoidy, czy tokolityki obniżają metabolizm węglowodanów w organizmie kobiety ciężarnej, co narzuca kontrolę metaboliczną, jeśli zaistnieje konieczność ich stosowania.

Doustne leki przeciwcukrzycowe nie zapewniają tak efektywnej kontroli poziomu glukozy we krwi jak insulina, stąd generalnie nie są podawane kobietom w ciąży. Niektóre z nich, szczególnie pochodne sulfonilomocznika, są powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad płodu lub hiperglikemii u noworodków, nie wiadomo jednak, czy jest to wynik stosowania leków czy niewystarczającej kontroli glikemii [32].

Terapia *lekami przeciwnowotworowymi* w ciąży narzuca kompromis pomiędzy wyborem odpowiedniego leku, który dawałby możliwość ratowania życia matki i jednocześnie zapewniał maksymalną ochronę płodu. Postępowanie terapeutyczne zależy nie tylko od rodzaju i stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od etapu rozwoju płodu.

Należy bezwzględnie unikać stosowania leków przeciwnowotworowych w I trymestrze ciąży, bowiem w tym okresie, ze względu na organogenezę, istnieje największe ryzyko uszkodzenia płodu bądź poronienia. Oczywiście stosowanie chemioterapii w późniejszych etapach ciąży również niesie ryzyko, np. niskiej masy urodzeniowej dziecka, wpływu na późniejszy rozwój fizyczny i umysłowy, płodność czy też powstanie mutacji genowych, których skutki mogą ujawnić się dopiero w dorosłym życiu.

Do tej pory udokumentowano teratogenne działanie leków alkilujących, np. busulfanu, chlormetyny chlorambucilu, cyklofosfamidu, antymetabolitów (metotreksatu, 5-fluorouracylu). Wydaje się bezpieczne stosowanie w II i III trymestrze ciąży alkaloidów *Vinca*, które prawdopodobnie ze względu na dużą wielkość cząsteczki nie są zdolne przekroczyć bariery łożyskowej oraz taksanów.

Ciąża wyklucza terapię hormonalną, ponieważ podawanie tych leków może zaburzać fizjologiczne oddziaływanie hormonów na płód i łożysko. Nie są dostępne informacje na temat stosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko HER2 i VEGFR ani inhibitora kinazy tyrozynowej [33].

Występowanie *nadciśnienia* w ciąży wiąże się ze zwiększoną umieralnością zarówno płodu, jak i matki, stanowiąc powikłanie występujące w przypadku ok. 8% ciąż. Nie ma wątpliwości, że ciężkie nadciśnienie (skurczowe ≥ 170 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 110 mmHg) jest bezwzględnym wskazaniem do wdrożenia terapii, aby obniżyć ryzyko ciężkich powikłań u matki, tj. udaru, rzucawki, a nawet śmierci.

Nadciśnienie łagodne (od 140/90 do 169/109 mmHg) wiąże się z mniejszym ryzykiem dla życia matki, choć także wymaga kontroli farmakologicznej.

- Spośród szerokiej palety dostępnych leków najbardziej akceptowalne jest stosowanie metyldopy, labetalolu i nifedypiny w dawkach standardowych.
- W przypadku ciężkiego nadciśnienia labetalol (podany doustnie), czy nifedypina (podana dożylnie) są równie skuteczne jak hydralazyna (podana dożylnie).

- Należy unikać atenololu ze względu na ryzyko niskiej masy urodzeniowej i zahamowana wzrostu płodu.
- Inhibitory konwertazy angiotensynowej i inhibitory receptora angiotensynowego są przeciwskazane w całym okresie ciąży.

Chociaż na rynku dostępnych jest wiele leków na nadciśnienie, nadal brakuje dużych, kontrolowanych, randomizowanych badań, które wskazałyby wartość ciśnienia tętniczego odpowiednią do wdrożenia terapii, dokładnie określiłyby schemat leczenia (ze wskazaniem na określone leki) i wreszcie oceniły, czy leczenie nadciśnienia łagodnego do umiarkowanego w ciąży niesie ze sobą więcej korzyści lub zagrożeń zarówno dla płodu, jak i dla matki [34].

Podsumowanie

Stosowanie leków w tak ważnym i skomplikowanym okresie życia kobiety, jakim jest ciąża, stanowi ogromne wyzwanie zarówno dla lekarza, jak i kobiety ciężarnej. Odpowiedzialność za rozwijający się płód narzuca liczne ograniczenia i dylematy związane z wdrożoną farmakoterapią.

Często brakuje rzetelnej informacji co do bezpieczeństwa stosowania danego leku przez kobiety ciężarne. Producenci leku – chroniąc się przed poniesieniem odpowiedzialności za potencjalne, negatywne skutki jego podania kobiecie ciężarnej – często umieszczają na opakowaniach lakoniczne stwierdzenie, że lek powinien być stosowany w ciąży tylko wówczas, kiedy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. Tymczasem nie ma ono żadnej wartości z punktu widzenia oszacowania bezpieczeństwa terapii tym lekiem. Dezinformacja w tym zakresie jest równie niebezpieczna, jak potencjalna teratogenność leku, może bowiem prowadzić do podjęcia niestusznej decyzji o aborcji lub unikania wdrożenia jakiegokolwiek terapii.

Należy pamiętać, aby rozsądnie i z rozwagą oceniać stosunek korzyści do zagrożeń, mając na uwadze, że tak jak nie ma leków całkowicie bezpiecznych, tak brak leczenia może być większym zagrożeniem dla płodu niż ich stosowanie.

Piśmiennictwo:

1. C.P Weiner., C. Buhimschi, P. Swan, Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Curr. Obstet. Gyn.* 2005, 15, 157-165.
2. A. Addis, S. Sharabi, M. Bonati, Risk Classification systems for drug use during pregnancy. Are they reliable source of information?. *Drug Saf* 2000, 23, 245-253.
3. G.G. Briggs, R.K. Freeman, S.J. Yaffe, *Drugs in pregnancy and lactation.* Williams&Wilkins, Baltimore 1994.
4. Australian drug evaluation committee. *Medicines in pregnancy. An Australian Categorisation of risk,* 1992.
5. S. Koren, Sakaguchi, C. Klieger, A. Kazmin, A. Osadchy, P. Yazdani-Brojeni, I. Matok, Toward Improved Pregnancy Labelling. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2010,17, 349-357.
6. M. Vickers, K. Brackley, *Drugs in pregnancy.* *Curr Obstet. Gyn.* 2002, 12, 131-137.
7. E Szalek, E Grzeszkowiak, Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Fam. Współ.* 2008, 1, 109-115.
8. F. Banhid, R.B. Lowry, A.E. Czeizel, Risk and benefit of drug use during pregnancy. *Int. J. Med. Sci.* 2005, 2, 100-106.
9. W. S. Webster, J.A.D. Freeman Is this drug safe In pregnancy? *Reproductive Toxicology,* 2001, 15, 619-629.
10. S.O. Shaheen, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002, 57, 958-63.
11. M.M. Werler, et al. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002, 155, 26-31.
12. L. L. Brunton, J. S. Lazo, K. L. Parker *Farmakologia Goodmana & Gilmana, przekład wydania 11, Lublin 2007.*
13. www.Safefetus.com
14. Källén B, et al. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* 2008, 97, 541-5.
15. PL 31308/0001 Acute diarrhoea relief capsules loperamide 2 mg capsules.
16. E. Gilbert-Barness, L. A. Barness, J. Wolff, C. Harding, Aluminum toxicity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998, 152, 511-2.
17. RA Black, DA Hill, Over-the-Counter Medications in Pregnancy *Am Fam Physician* 2003, 67, 2517-24.
18. I. Matok, R. Gorodischer, G. Koren, E. Sheiner, A. Wiznitzer, E. Uziel, A. Levy The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2010, 50, 81-7.
19. W. Kostowski *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii.* PZWL, Warszawa 2001.
20. J.-J. Dugoua, D. Seely, D. Perri, E. Mills, G. Koren, Safety and efficacy of cranberry (Vaccinium Macrocarpon) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008, 15, 80-86.
21. Petty HR, Fernando M, Kindzelskii AL, et al. Identification of colchicine in placental blood from patients using herbal medicines. *Chem Res Toxicol* 2001, 14, 1254-8.
22. J.-J. Dugoua E. Mills, D. Perri, G. Koren, Safety and efficacy of ginkgo (Ginkgo biloba) during pregnancy and lactation *Can J Clin Pharmacol* 2006, 13, 277-284.
23. E. Mills, J.-J. Dugoua, D. Perri, G. Koren, *Herbal medicines in pregnancy and lactation.* Taylor&Francis Medical, United Kingdom 2006.
24. Gallo M, Sarkar M, Au W, Pietrzak K, Comas B, Smith M, Jaeger TV, Einarson A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to echinacea: a prospective controlled study. *Arch Intern Med* 2000, 160, 3141-3143.
25. I. Mylonas, Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283, 7-18.
26. E. Szalek, H. Tomczak, E. Grzeszkowiak, Bezpieczeństwo stosowania antybiotyków β -laktamowych w ciąży. *Farm Pol,* 2009, 65, 209-213.
27. C. M. Lander, Antiepileptic drugs in pregnancy and lactation *Aust Prescr* 2008, 31, 70-2.
28. E. Brodtkorb, A. Reimers, Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008, 17, 160-165.
29. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The long term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75, 1575-83.
30. L. B. Holmes, D. F. Wyszynski, E.J. Baldwin, E. Habecker, L.H. Glassman, C.R.Smith Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstrakt). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006, 76, 318-321.
31. P.R. McElbatton Drug use in pregnancy: Part 2. *Pharm J.* 2003, 270, 305-307.
32. P.R. McElbatton Drug use in pregnancy: Part 1. *Pharm J.* 2003, 270, 270-272.
33. M. Górnaś, Leczenie przeciwnowotworowe u kobiet w ciąży. *Farmacja szpitalna w Polsce i na świecie.* 2010, 1-2, 45-50.
34. M. Folic, N. Folic, M. Varjadic, M. Jakovljevic, S. Jankovic Antihypertensive drug therapy for hypertensive disorders in pregnancy *Acta Medica Medianae* 2008, 47, 65-72.