

***„Wybrane schorzenia występujące u
kobiet w ciąży i ich farmakoterapia.”***

Praca specjalizacyjna: Farmacja Apteczna

Mgr farm. Monika Jamrozińska

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Monika Sudol

Wrocław 2021

Spis treści

1. WSTĘP	3
1.1 Farmakokinetyka leków u kobiet ciężarnych	3
1.2 Klasyfikacja leków stosowanych w trakcie ciąży według FDA.....	4
2. SCHORZENIA WYSTĘPUJĄCE U KOBIET W CIAŻY	4
2.1 Zaparcia	4
2.2 Hemoroidy.....	5
2.3 Choroba refluksowa przełyku	6
2.4 Nudności i wymioty	7
2.5 Dolegliwości bólowe.....	9
2.6 Cukrzyca ciążowa	10
2.7 Nadciśnienie tętnicze	12
3. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	14
4. PIŚMIENNICTWO.....	15

1. WSTĘP

Ciąża to fizjologiczny stan, w którym dochodzi do wielu zmian w funkcjonowaniu organizmu kobiety. Z tego powodu ciężarne często skarżą się na różnego typu dolegliwości, głównie związane z przewodem pokarmowym, ale również na bóle okolicy lędźwiowej [1]. Do poważnych schorzeń pojawiających się w czasie ciąży można zaliczyć nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę. Na początku leczenia dolegliwości zaleca się różne metody niefarmakologiczne, natomiast jeżeli efekt nie jest zadowalający należy wtedy wdrożyć farmakoterapię. W każdym przypadku trzeba zachować dużą ostrożność podczas stosowania leków. Farmakokinetyka środków leczniczych zmienia się na poziomie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania z powodu zmian czynności narządów kobiety ciężarnej. Dodatkowo, każdy lek może szkodliwie oddziaływać na płód w wyniku przechodzenia przez łożysko. Niedojrzałe narządy wewnętrzne dziecka, które odpowiadają m.in. za metabolizm i wydalanie mogą prowadzić do kumulacji leków i w konsekwencji działania toksycznego [2].

1.1 Farmakokinetyka leków u kobiet ciężarnych

1. *Wchłanianie* – w okresie ciąży perystaltyka przewodu pokarmowego zwalnia, opróżnianie żołądka i jelit jest opóźnione, dodatkowo następuje wzrost pH w żołądku (zmniejszona sekrecja soku żołądkowego oraz zwiększenie wydzielania śluzu). Występuje również większa skłonność do nudności i wymiotów [2, 3].
2. *Dystrybucja* – zmiana spowodowana jest głównie przyrostem objętości krążącej krwi (o 50%) oraz wody, co prowadzi do wzrostu objętości dystrybucji leków o charakterze hydrofilowym, a w konsekwencji spadku stężenia tego typu substancji. Dodatkowo, zmniejsza się stężenie albumin (ok. 20%), następuje wypieranie leków z połączeń z białkami (przez hormony łożyskowego, wolne kwasy tłuszczowe), co prowadzi do wzrostu wolnej frakcji leku w organizmie i możliwości zwiększonego przenikania do krążenia płodowego [2, 3, 4].
3. *Metabolizm* – wpływ na metabolizm substancji czynnych w wątrobie mają progesteron i estrogeny krążące w krwi matki [2]. Indukują one enzymy CYP3A4 i CYP2D6, natomiast prowadzą do inhibicji izoenzymu CYP1A4. Dodatkowo, następuje upośledzenie procesów detoksykacyjnych II fazy (sprzęganie z kwasem siarkowym i glukuronowym) [4].
4. *Wydalanie* – następuje wzrost przesączania kłębuszkowego (ok. 50%) oraz przepływu osocza przez nerki (25-50%), co może wpływać na zwiększenie wydalania leków w postaci niezmienionej [2].

1.2 Klasyfikacja leków stosowanych w trakcie ciąży według FDA

Ze względu na szkodliwe działanie leków na rozwijający się organizm dziecka FDA (Food and Drug Administration) stworzyła klasyfikację dzieląc farmaceutyki na pięć kategorii:

- A- Kontrolowane badania przeprowadzone u kobiet ciężarnych nie wykazały szkodliwego działania na płód
- B- Badania na zwierzętach laboratoryjnych nie wykazały ryzyka dla płodu, jednak nie potwierdzono tego u ciężarnych kobiet
- C- Podczas badań na zwierzętach wykazano działanie niepożądane na płód (embriotoksyczne, teratogenne), lecz brak jest badań u kobiet ciężarnych; podawanie leków z tej grupy możliwe jest tylko w przypadku, gdy korzyść ze stosowania u matki przewyższa ryzyko działań niepożądanych na płód
- D- Ryzyko wynikające ze szkodliwego działania na płód podczas stosowania u ludzi leków z tej grupy jest udokumentowane; dopuszcza się stosowanie tych leków jedynie w przypadku stanu zagrożenia życia matki, gdy preparaty z kategorii A, B oraz C są nieskuteczne bądź nie mogą być zastosowane
- X – Istnieje udokumentowane szkodliwe działanie na płód u kobiet ciężarnych, ryzyko ich zastosowania przewyższa wszelkie możliwe korzyści. Stosowanie leków z tej grupy jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiety ciężarnej [2, 3].

2. SCHORZENIA WYSTĘPUJĄCE U KOBIET W CIAŻY

Najczęściej zgłaszanymi problemami w trakcie ciąży są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Zalicza się do nich zaparcia, hemoroidy, refluks żołądkowo-jelitowy oraz nudności i wymioty.

2.1 Zaparcia

Dotykają one dużej liczby kobiet ciężarnych, bo aż 16-39%. Następuje spowolnienie motoryki przewodu pokarmowego w wyniku zwiększonego wydzielania progesteronu przy jednoczesnym zmniejszeniu wydzielania motyliny. Dodatkowo wzrastająca macica powoduje ucisk na żołądek oraz jelita i spowolnia perystaltykę.

Podstawową zasadą jest zwiększenie podaży płynów (nie mniej niż 2,5 litra wody dziennie) oraz aktywność fizyczna (np. spacer) [5].

Do diety zaleca się dodatek tzw. substancji masowych, czyli błonnika. Jest to polisacharyd, który nie ulega strawieniu, a jedynie pęcznieje w świetle jelita grubego. Poprzez przyrost masy treści pokarmowej w wyniku chłonięcia wody nasila motorykę jelit. Jego działanie można zaobserwować po kilku dniach regularnego stosowania. [3, 6].

Do środków farmakologicznych, które po zaleceniu przez lekarza mogą być stosowane zalicza się laktulozę i czopki glicerynowe.

Laktuloza jest łagodnie działającym osmotycznym środkiem przeczyszczającym w formie syropu. Nie wchłania się w jelicie cienkim, a w jelicie grubym następuje jej rozkład do kwasów organicznych w wyniku działania flory bakteryjnej. Powstałe kwasy powodują lekkie zakwaszenie środowiska, zwiększają ilość wody i zawartość jelita grubego co w konsekwencji prowadzi do pobudzenia motoryki jelit. Laktuloza nie jest wchłaniana do krwioobiegu przez co uważana jest za bezpieczny lek w trakcie ciąży. Jej działanie można zaobserwować po 24-48h [3, 7].

Glicerol jest wielowartościowym alkoholem podawanym w postaci czopków. Jest to osmotycznie działający środek przeczyszczający, jak również jego działanie opiera się na wzbudzeniu odruchu defekacji. Działanie można zaobserwować po kilku godzinach [3].

Bezwzględny przeciwwskazaniem jest stosowanie w ciąży wszelkiego rodzaju preparatów drażniących błonę śluzową jelit – oleju rycynowego, glikozydów oksyantrachinowych. Środki te powodują nasilenie procesów zapalnych w ścianie jelit, przyczyniają się do przekrwienia narządów miednicy mniejszej, a także mogą wspomagać wzrost skurczy macicy kobiety ciężarnej [3, 6].

2.2 Hemoroidy

To kolejna częsta przypadłość u kobiet w ciąży (30-40%) związana z zaparciami. Najczęściej pojawiają się w III trymestrze oraz po porodzie. Związane jest to z powiększającymi się dzieckiem oraz macicą, które powodują ucisk na odbytnicę. Powoduje to obrzęk oraz poszerzenie naczyń żylnych. Najczęstszą profilaktyką zalecaną kobietom ciężarnym jest regularne wypróżnianie się, a także unikanie podnoszenia ciężkich przedmiotów

oraz długiego stania czy siedzenia. [1, 5]. Główną metodą leczenia proponowaną pacjentkom są nasiadówki z kory dębu, które działają ściągająco, przeciwświądowo i przeciwzapalnie [8].

2.3 Choroba refluksowa przełyku

Dotyczy dużego odsetka kobiet ciężarnych – 40-85%. Objawami są uczucie pieczenia za mostkiem, zgaga, ucisk lub/i ból w klatce piersiowej. Spowodowane jest to zarzucaniem treści pokarmowej z żołądka do przełyku. Patomechanizm opiera się na wzroście stężenia estrogenów i progesteronu, czego wynikiem jest zmniejszone napięcie dolnego zwieracza przełyku oraz spowolnionej perystaltyce, która dodatkowo przyczynia się do zwiększonego zarzucania treści zawierającej kwas. W późniejszym etapie ciąży dodatkowo powiększająca się macica powoduje ucisk na żołądek, w konsekwencji powodując wzrost ciśnienia wewnątrzżołądkowego.

Podstawowym zapobieganiem i radzeniem sobie z wyżej wymienionym dolegliwościami jest zmiana trybu życia – ograniczenie spożycia kofeiny, napojów gazowanych oraz soków, spożywanie małych posiłków zawierających większą ilość białka przy jednoczesnym ograniczeniu w diecie tłuszczy, spanie z lekko uniesioną głową (np. na większej ilości poduszek), noszenie luźnych ubrań [1, 3].

Jeżeli pacjentce zmiana nawyków nie przynosi ulgi, wprowadzana jest farmakoterapia.

W pierwszej kolejności stosowane są preparaty zobojętniające kwas żołądkowy: środki zawierające magnez i wapń (wodorotlenek wapnia i wodorotlenek magnezu). Mechanizm działania polega na wejściu w reakcję zobojętniania z kwasem solnym, co w konsekwencji powoduje neutralizację kwasu i podwyższenie pH żołądka. Działanie ich jest krótkie i zalecane jest stosowanie tego typu preparatów jako doraźne. Preparaty z wapniem i magnezem w niewielkim stopniu wchłaniają się z przewodu pokarmowego, więc nie wykazują działania ogólnego i mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet ciężarnych w formie zawiesin do picia oraz tabletek do ssania. Najważniejsze działanie niepożądane wynika z mechanizmu działania tego typu preparatów – mogą one zaburzać wchłanianie innych leków, należy więc zachować co najmniej dwugodzinny odstęp pomiędzy przyjmowanymi preparatami [3, 6].

Nie wskazane jest stosowanie w ciąży środków neutralizujących kwas solny zawierających w swoim składzie glin (istnieje ryzyko wystąpienia działania neurotoksycznego

u płodu) oraz dwuwęglanu sodu (możliwość zwiększenia retencji płynów u ciężarnej oraz wystąpienia kwasicy metabolicznej) [1, 3].

Lekami drugiego rzutu są inhibitory pompy protonowej takie jak pantoprazol, omeprazol, esomeprazol. Wykazują one wysoką skuteczność w hamowaniu wydzielania soku żołądkowego oraz zmniejszania objawów choroby refluksowej. Mechanizm działania polega na hamowaniu wytwarzania kwasu solnego przez pompę protonową, która znajduje się w komórkach okładzinowych żołądka. Efekt widoczny jest po około 3 dniach regularnego stosowania (w tym czasie dochodzi do zahamowania około 70-90% pomp) i utrzymuje się po zakończeniu kuracji jeszcze przez 2-3 dni – z tego względu preparaty tego typu nie mogą być stosowane jako leki „na żądanie”, a sprawdzają się podczas regularnego stosowania przez pacjentkę [3, 7]. Stosowane w rekomendowanych dawkach przez lekarza prowadzącego są bezpieczne zarówno dla ciężarnej jak i dla rozwijającego się dziecka, nie powodują zwiększonej liczby wad wrodzonych, poronień i porodów przedwczesnych. [1, 9]. Leki te są dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się bóle głowy, nudności i wymioty, bóle brzucha, wzdęcia.[6, 7, 10].

2.4 Nudności i wymioty

Występują u zdecydowanej liczby ciężarnych pacjentek, bo aż u 50-90%. Etiologia nie jest do końca poznana, jednak dużą rolę w występowaniu nudności i wymiotów przypisuje się gonadotropinie kosmówkowej. Jej najwyższe stężenie osiągnęte jest w pierwszym trymestrze ciąży i wtedy też obserwuje się największą ilość tego typu przypadłości. Po tym czasie większość pacjentek przestaje cierpieć na nudności i wymioty.

Jeżeli są one mało dokuczliwe, zaleca się, aby ciężarna unikała czynników wywołujących te objawy (unikanie drażniących zapachów, spożywanie małych porcji posiłków ubogotłuszczowych kilka razy na dobę oraz zwiększenie podaży wody pomiędzy posiłkami). Ze względu na fakt, że wiele kobiet skarży się na dokuczliwość występowania wyżej wymienionych objawów o poranku, zaleca się trzymanie w pobliżu łóżka przekąsek, które można spożyć przed wstaniem. Powoduje to szybkie wypełnienie żołądka i zniesienie nudności.

Jeżeli pacjentka cierpi na niepowściągliwe wymioty (około 10% przypadków), w konsekwencji których dochodzi do znacznej utraty masy ciała oraz występuje ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych, odwodnienia oraz kwasowicy metabolicznej konieczne jest wprowadzenie farmakoterapii (czasem również połączonej z hospitalizacją) [11, 12].

Jako leki pierwszego rzutu stosowane są leki przeciwhistaminowe (difenhydramina, dimenhydrynat, prometazyna). Mechanizm działania tych leków opiera się na bezpośrednim blokowaniu receptorów histaminowych H₁, a pośrednio wpływając na układ przedsionkowy – zmniejszają nadmierną stymulację ośrodka wymiotnego znajdującego się w rdzeniu przedłużonym. Działania niepożądane związane są z ich działaniem cholinolitycznym – senność, suchość w ustach, zaparcia.

Prometazyna dodatkowo oprócz działania przeciwhistaminowego charakteryzuje się również blokującym działaniem na receptory dopaminergiczne D₂ znajdujące się w błonie śluzowej żołądka, co prowadzi do zmniejszenia częstotliwości wymiotów. Jej bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność została potwierdzona w dużej grupie pacjentek [6, 11].

Z równie dużą skutecznością stosowany jest metoklopramid. Jest to antagonist receptorów dopaminergicznych D₂. Dodatkowo jest preparatem o działaniu prokinetycznym – pobudza miejscowo motorykę żołądka i jelit co powoduje szybsze przemieszanie się treści pokarmowej bez pobudzenia wydzielania kwasu żołądkowego [6, 7]. Charakteryzuje się mniejszą ilością działań niepożądanych od prometazyny (jak zawroty głowy czy senność), jednak nie może być stosowany długoterminowo ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego zaburzenia ruchowego (związane jest to z hamującym działaniem na receptory dopaminergiczne znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym). Bezpieczeństwo stosowania u kobiet ciężarnych zostało udokumentowane [11, 12].

W drugiej kolejności, przy braku skuteczności wyżej wymienionych preparatów stosuje się ondansetron, który jest antagonistą receptorów serotoninergicznych 5-HT₃ znajdujących się w jelicie cienkim oraz w rdzeniowym ośrodku wymiotnym. Wykazuje się dużą skutecznością, jednak jego zastosowanie u kobiet w ciąży nie zostało dokładnie przebadane i udokumentowane pod względem bezpieczeństwa, dlatego też nie podaje się go jako lek pierwszego rzutu. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się bóle i zawroty głowy, zaparcia [7, 11].

Do alternatywnych metod leczenia w trakcie trwania ciąży zalicza się akupunkturę oraz stosowanie preparatów z imbirem. Obydwie te metody nie zostały w pełni potwierdzone, jednak pacjentki stosujące je stwierdzały złagodzenie objawów nudności. W metodzie akupresury stosowane są opaski uciskające punkt P6 na dłoniowej stronie nadgarstka, natomiast preparaty imbiru przyjmowane są najczęściej w postaci kapsułek [12].

2.5 Dolegliwości bólowe

Kobiety w ciąży najczęściej skarżą się na dolegliwości bólowe związane z miednicą i odcinkiem lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa (aż 45%-56%). Spowodowane jest to zmianą postawy ciała poprzez zmianę środka ciężkości, jak również przyrostem masy ciała kobiety. Przyczyny te wpływają na układ mięśniowo-szkieletowy powodując dysfunkcje więzadłowe, stawowe oraz mięśniowo-powięziowe, a w konsekwencji są przyczyną bólu wśród kobiet ciężarnych.

Na początku leczenia zaleca się pacjentce, aby skorzystała z niefarmakologicznych metod łagodzenia dolegliwości bólowych takich jak zabiegi fizykalne, kinezyterapii, masażu oraz prawidłowo dobranych ćwiczeń. Mają one na celu rozciąganie mięśni i tkanek o wzmożonym napięciu oraz tych, które są przykurczone. Działają to relaksacyjne, blokuje przewodnictwo bólowe, również stymuluje uwalnianie endorfin [5, 13].

Jeżeli ból jest mocno nasilony i niefarmakologiczne metody nie przynoszą oczekiwanego efektu, wtedy lekarz prowadzący może zalecić zastosowanie środków przeciwbólowych. Trzeba mieć jednak na uwadze, że większość z tych preparatów przenika przez barierę łożyska, co może powodować działania niepożądane u rozwijającego się płodu [14].

Paracetamol jest najczęściej zalecanym lekiem przeciwbólowym w okresie ciąży. Mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (działanie przeciwgorączkowe) oraz podwyższeniu progu bólowego poprzez zmniejszenie wrażliwości receptorów bólowych na działanie serotoniny i kininy (działanie przeciwbólowe). Jego skuteczność w działaniu przeciwbólowym porównywalna jest do działania leków z grupy NLPZ. Ze względu na zachodzącą organogenezę u płodu w pierwszym trymestrze ciąży nie zaleca się jego stosowania (kat. C), natomiast może być stosowany do łagodzenia dolegliwości bólowych w II i III trymestrze (kat. B). Ważne, aby nie przekraczać zalecanych dawek dobowych wynoszących 1-4g/24h. Pomimo, że nie zaobserwowano działania teratogennego i toksycznego na płód, istnieją doniesienia o zwiększonej możliwości występowania astmy u dziecka, którego matka była długotrwale leczona paracetamolem [7, 14, 15]. Z najczęściej występujących działań niepożądanych można zaobserwować zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) oraz reakcje skórne (pokrzywka) [7].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (ibuprofen, naproksen, kwas acetylosalicylowy) zaliczane są głównie do kategorii C są zalecane jedynie w przypadkach

zdecydowanej konieczności. Działanie ich polega na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2), co wiąże się z hamowaniem syntezy prostaglandyn. W konsekwencji tego działania występuje efekt przeciwbólowy, przeciwgorączkowy oraz przeciwzapalny [6, 10]. Tak jak w przypadku paracetamolu nie zaleca się ich stosowania podczas I trymestru ze względu na zachodzącą organogenezę, jednak również w późniejszych etapach ciąży należy zachować dużą ostrożność w przyjmowaniu tego typu preparatów. Ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu Botalla i rozwoju nadciśnienia płucnego wzrasta wraz z wiekiem ciąży. Do innych negatywnych działań na płód w II i III trymestrze zalicza się ryzyko krwawienia śródczaszkowego u rozwijającego się dziecka, zmniejszenie perfuzji nerek (co może prowadzić do małowodzia). Leki te również mogą przedłużać akcję porodową z powodu osłabienia czynności skurczowej macicy oraz nasilać krwawienie w czasie porodu [13, 14]. Typowymi działaniami niepożądanymi dla NLPZ są owrzodzenia śluzówki i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (hamowanie funkcji płytek krwi), wzrost ciśnienia krwi oraz hamowanie retencji wody i sodu [10].

2.6 Cukrzyca ciążowa

Według definicji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego są to występujące o różnym stopniu zaburzenia tolerancji glukozy, które pojawiły się w ciąży po raz pierwszy lub zostały podczas niej wykryte. W większości przypadków następuje rozwinięcie się hiperglikemii podczas trwania ciąży, a tylko niewielka grupa pacjentek posiadała cukrzycę (typu 1 i 2) przed ciążą, jednak dopiero podczas niej zostały zdiagnozowane [16]. Dotyczy ona 2-15% kobiet ciężarnych i jest najczęściej występującym zaburzeniem metabolicznym w tej grupie pacjentek.

Za główną przyczynę schorzenia podejrzewa się insulinooporność spowodowaną wzrostem stężenia hormonów, które wykazują działanie antagonistyczne w stosunku do insuliny – estrogeny, prolaktyna, progesteron oraz hormony wzrostu [17]. Do najczęściej wymienianych czynników predysponujących do wystąpienia cukrzycy zalicza jest otyłość lub nadwaga, ciąża po 35. roku życia, nadciśnienie, zespół policystycznych jajników, występowanie w rodzinie osób chorujących na cukrzycę typu 2, porody dzieci o dużej masie ciała (powyżej 4000g), poronienia, zgody wewnątrzmaciczne [18].

Cukrzyca, jako że jest chorobą bezobjawową może zostać wykryta jedynie podczas kontrolnych badań stężenia poziomu glukozy we krwi (na początku ciąży wykonywane są

podstawowe wyniki badań wraz z oznaczeniem glukozy, a następnie pomiędzy 24 a 28 tygodniem ciąża jest poddana doustnemu testowi obciążenia 75g glukozy) [16].

Niewyrównany poziom glikemii stanowi istotne ryzyko powikłań dla noworodka (wady układu sercowo-naczyniowego oraz ośrodkowego układu nerwowego, wcześniactwo, makrosomia, zaburzenia metaboliczne oraz oddychania) dlatego ważne jest zapobieganie cukrzycy poprzez dbanie o prawidłową masę ciała, uprawianie aktywności fizycznej, stosowanie zbilansowanej i zdrowej diety [17, 19].

Podstawą leczenia cukrzycy podczas ciąży jest stosowanie tzw. diety cukrzycowej. Opiera się ona na dobrze zbilansowanej zawartości składników odżywczych oraz ilości posiłków. Dzienna racja powinna składać się z węglowodanów w ilości 40-45% (przede wszystkim złożonych, które występują np. w surowych warzywach, pełnoziarnistym pieczywie, kaszach, dzikim ryżu), białka w 30% (1,3g/kg masy ciała) oraz tłuszczu w 20-30% (z przewagą tych nienasyconych) podzielona na 5-6 posiłków rozłożonych równomiernie w ciągu dnia. Tak ułożona dieta ma zapewnić odpowiednią podaż kalorii (przy prawidłowej wadze kobiety to 35 kcal/kg masy ciała, a przy nadwadze 25-30 kcal/kg masy ciała), wzrost ciężaru oraz prawidłowy rozwój płodu. Dodatkowo kładzie się duży nacisk na ważną rolę aktywności fizycznej jako skutecznej formy leczenia cukrzycy. Podczas ćwiczeń następuje wzrost utylizacji glukozy, zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę oraz spadek ich insulinooporności.

Gdy tylko ciąża nie ma wyraźnych przeciwwskazań zalecane są takie formy uprawiania sportu jak specjalnie dobrane zestawy ćwiczeń gimnastycznych z umiarkowanym nasileniem, pływanie oraz spacer [20, 21].

Jeżeli nie następuje pełne wyrównanie glikemii podczas stosowania diety cukrzycowej należy zastosować u pacjentki terapię insuliną. Dotyczy to około 10-40% przypadków. Mechanizm działania opiera się na kontroli uwalnianej glukozy z wątroby oraz umożliwienie wnikania tego monosacharydu z krwioobiegu do mięśni szkieletowych oraz tkanki tłuszczowej [3]. Zastosowanie mają insuliny ludzkie oraz krótkodziałające analogi insuliny. Istnieją dwie metody podawania insuliny: poprzez aplikację insuliny krótkodziałającej przed posiłkami głównymi oraz podania wieczorem lub rano i wieczorem insuliny o przedłużonym działaniu. Drugą metodą jest zastosowanie tzw. pompy insulinowej, która podaje insulinę krótkodziałającą w ciągłym wlewie przez całą dobę. [20, 22]. Do działań niepożądanych zalicza się ryzyko hipoglikemii, reakcje alergiczne, lipodystrofię w miejscu wstrzyknięć. Dlatego

ważne jest, aby zdiagnozowana pacjentka z cukrzycą ciążową była leczona w ośrodku diabetologicznym lub położniczym z odpowiednią kadrami i doświadczeniem [3, 21].

2.7 Nadciśnienie tętnicze

Występuje u około 5-10% ciężarnych pacjentek i jego powikłania stanowią najczęstsze zagrożenie życia zarówno dla kobiety jak i dla dziecka. Diagnozuje się je, gdy wartość ciśnienia tętniczego przekracza 140/90 mm Hg w co najmniej dwóch niezależnych pomiarach (na dwóch oddzielnych wizytach lub w odstępie minimum 6 godzin). Pomiaru należy dokonać po 10-minutowym odpoczynku, w pozycji siedzącej lub leżąc na lewym boku z mankietem na wysokości serca. Najgroźniejszym powikłaniem nadciśnienia jest stan przedzucawkowy charakteryzujący się współistnieniem podwyższonego ciśnienia oraz białkomoczu ($>0,3\text{g}/24\text{h}$). Zagrożenie jego wynika z niewydolności łożyska prowadzącego do upośledzenia wzrostu płodu oraz ryzyka przedwczesnego porodu. U kobiety następuje upośledzenie perfuzji narządów, powstawanie mikrozakrzepów, wstrząs oraz drgawki [23, 24].

Jak każde schorzenie w ciąży leczenie rozpoczyna się od metod niefarmakologicznych, jeżeli stan pacjentki na to pozwala - są to kobiety z ciśnieniem w granicach 140-149 mm Hg (ciśnienie skurczowe) lub 90-99 mm Hg (ciśnienie rozkurczowe). Postępowanie to obejmuje ograniczenie wysiłku fizycznego oraz odpoczynek w pozycji leżącej (na lewym boku), zastosowanie lekkostrawnej diety bogatej w mikroelementy, witaminy, substancje odżywcze oraz białko. Nie zaleca się ograniczania podaży soli ze względu na ryzyko hipowolemii oraz wtórnego ryzyka pogorszenia ukrwienia macicy. Również nie zaleca się zmniejszenia masy ciała u otyłej kobiety ciężarnej, gdyż istnieje ryzyko zahamowania wzrostu płodu [23, 25, 26].

Jeżeli wysokie ciśnienie utrzymuje się dalej, należy wprowadzić optymalną farmakoterapię, trzeba jednak pamiętać, że każdy lek hipotensyjny przechodzi przez barierę łożyska do rozwijającego się płodu. Przy umiarkowanym wzroście ciśnienia zastosowanie mają doustnie takie leki jak metyldopa, labetalol, antagoniści wapnia lub zdecydowanie rzadziej β -adrenolityki. Przy nadciśnieniu sięgającego wartości powyżej 110 mm Hg ciśnienia skurczowego lub 170 mm Hg ciśnienia rozkurczowego konieczna jest hospitalizacja pacjentki. Wtedy podawane są preparaty labetalolu w formie dożylniej, metyldopa doustnie lub nifedypina.

Lekami hipotensyjnymi zabronionymi w czasie ciąży są inhibitory konwertazy angiotensyny oraz sartany (blokery receptora angiotensyny II). U kobiet ze zwiększonym

ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego czasem podawane są niewielkie dawki kwasu acetylosalicylowego (75-150mg/d.) [23, 25, 26].

Metyldopa jest najlepiej przebadanym lekiem obniżającym ciśnienie krwi oraz pierwszym preparatem z wyboru bezpiecznym dla rozwijającego się dziecka w każdym trymestrze ciąży. Jest prolekiem, po podaniu doustnym przekształcanym w α -metylonoradrenalinę działającą w ośrodkowym układzie nerwowym i w zakończeniach obwodowych (zajmuje miejsce noradrenaliny oraz adrenaliny). Powoduje również obniżenie oporu obwodowego w wyniku pobudzenia presynaptycznych hamujących receptorów α_2 . Zaletą metyldopy jest brak zaburzeń hemodynamiki u płodu oraz stabilny przepływ maciczno-łożyskowy. Może pojawić się oporność na jej działanie spowodowana zatrzymaniem wody w organizmie. W takiej sytuacji można z dużą ostrożnością wdrożyć małą dawkę diuretyku. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się suchość śluzówek oraz senność, nudności i wymioty. Nie zaleca się stosowania jej podczas okresu połogu (lub z bardzo dużą ostrożnością), ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia depresji poporodowej [7, 25, 27, 28].

Labetalol jest to α/β -adrenolityk stosowany głównie w III trymestrze ciąży oraz w okresie okołoporodowym. Powoduje zmniejszenie oporu obwodowego oraz wykazuje niewielki wpływ na rzut serca. W ciężkim nadciśnieniu podaje się go w postaci pompy infuzyjnej. Ryzyko wystąpienia hipotensji jest niewielkie, ogólnie jest dobrze tolerowanym preparatem o wysokiej skuteczności działania. W rzadkich przypadkach może powodować bradykardię u noworodka, jednak sytuacja taka najczęściej nie wymaga ingerencji terapeutycznej [7,26].

Nifedypina należy do grupy leków nazywanych blokerami wapniowymi – blokują one kanały wapniowe typu L, które są zlokalizowane na powierzchniach błon komórkowych. Ich zadaniem jest regulacja napływu jonów wapnia do kardiomiocytów oraz komórek mięśni gładkich ścian naczyń. Stosowana jest w postaci tabletek o przedłużonym działaniu oraz w iniekcjach (przy dużym wzroście ciśnienia krwi podczas hospitalizacji pacjentki). Nie zaleca się stosowania nifedypiny i I trymestrze ze względu na ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u płodu oraz bezpośrednio przed akcją porodową (może rozkurczać macicę). Do głównych działań niepożądanych zalicza się zaczerwienienie twarzy, ból i zawroty głowy, obrzęki dolnych kończyn [3,7,25, 27].

3. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku u ciężarnej należy zawsze wziąć pod uwagę wszystkie możliwe skutki uboczne, które mogą się pojawić u kobiety, a przede wszystkim u rozwijającego się w jej ciele dziecka. To, co może pomóc matce nie zawsze jest dobre dla płodu, dlatego każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie i z dużą ostrożnością.

Jeżeli jest tylko taka możliwość, należy na początku zastosować nefarmakologiczne metody leczenia, jak również promować zdrowy styl życia wśród kobiet w ciąży, gdyż wiele schorzeń możliwych jest do uniknięcia lub złagodzenia tego typu praktykami.

Jeżeli wystąpi konieczność zastosowania danego środka farmakologicznego należy podać takie preparaty, które mają udokumentowaną skuteczność oraz bezpieczeństwo.

Ciąża to wyjątkowy czas w życiu kobiety, nie tylko pod względem psychicznym czy fizycznym, ale również podczas którego zachodzi wiele zmian w organizmie, który musi się dostosować do nowej roli jaką jest ochrona i zapewnienie bezpiecznego rozwoju dziecka. Z tego powodu następuje szereg zmian biochemicznych, z którymi wiążą się wyżej wymienione dolegliwości. W większości przypadków po urodzeniu dziecka mijają i organizm kobiety wraca do równowagi sprzed ciąży. Natomiast w czasie ciąży trzeba pamiętać, że leczenie odbywa się na poziomie dwóch organizmów i zanim dany lek zostanie zaordynowany musi być to dokładnie przemyślane.

4. PIŚMIENNICTWO

1. Tylec-Osóbka E., Wojtuń S., Gil J. Podstawowe zasady postępowania w przebiegu chorób układu pokarmowego w czasie ciąży. *Pediatr Med. Rodz.* 2012, nr 8 (4), s. 315-323
2. Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Pod red. K. Orzechowskiej-Juzwenko. Wrocław: Górnicki Wydawnictwo Medyczne. 2018
3. Korbut R. Farmakologia. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne PZWL. Wyd. II. 2017
4. Szalek E., Grześkowiak E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w okresie ciąży. *Farmacja Współczesna.* 2008, nr 1, s. 109-115
5. Fuerst N., Adamczewska K. Znaczenie aktywności fizycznej i zalecane formy ćwiczeń ruchowych u kobiet w ciąży. *Kultura fizyczna.* 2017, nr 16/3, s. 139-151
6. Janiec W. Kompendium farmakologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Wyd. III. 2012
7. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Warszawa: Medical Tribute Polska. Wyd. XIX. 2009
8. <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/hemoroidy/92387,hemoroidy-w-ciazy>
9. Abel D.E. Bezpieczeństwo farmakoterapii w czasie ciąży. *Ginekologia po dyplomie.* 2011
10. Farmakologia po prostu. Pod red. R. Korbuta. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. 2009
11. Nayeri U.A. Niepowściągliwe wymioty ciężarnych – postępowanie krok po kroku. *Ginekologia po dyplomie.* 2012
12. Niebyl J. R. Nudności i wymioty w czasie ciąży. *Ginekologia po dyplomie.* 2011
13. Majchrzycki M., Mrozikiewicz P., Kocur P. Dolegliwości bólowe dolnego odcinka kręgosłupa u kobiet w ciąży. *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.* 2010, nr 81, s. 851-855
14. Patro-Małysha J., Marciniak B., Kimber-Trojan Ź. Farmakoterapia chorób układu ruchu u kobiet w ciąży. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2016, nr 2 (1), s. 56-65
15. Niżnik B., Gawel K., Stanisław B. Farmaceutyki – pomoc czy zagrożenie dla kobiet w ciąży? *Terapia i leki.* 2014, nr 7 (70), s. 373-384
16. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą – aktualizacja. *Ginekologia Polska.* 2014, nr 6, s. 476-478
17. Łagoda K., Kobus G., Bachórzewska-Gajewska H. Wpływ cukrzycy ciążowej na rozwój płodu i noworodka. *Via Medica.* 2009, s. 168-173

18. Mołęda P., Fronczyk A., Jabłońska K. Praktyczna realizacja zaleceń dotyczących diagnostyki cukrzycy ciążowej. *Ginekologia Polska*. 2015, nr 5, s. 132-136
19. Mizgier M., Jarząbek-Bielecka G., Durkalec-Michalski K. Rola aktywności fizycznej oraz masy ciała w etiopatogenezie oraz w profilaktyce występowania ciąży obciążonej cukrzycą. *Nowiny Lekarskie*. 2009, s. 349-352
20. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia Polska*. 2011, nr 6, s. 474-479
21. Cypryk K. Cukrzyca ciążowa – rozpoznanie i leczenie. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. 2016, nr 2 (1), s. 41-44
22. Grzelak T., Janicka E., Kramkowska M. Cukrzyca ciążowa – skutki niewyrównania i podstawy regulacji glikemii. *Nowiny Lekarskie*. 2013, s. 163-169
23. Cifkova R., Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz Kalina. Nadciśnienie tętnicze a ciąża. *Choroby serca i naczyń*. 2005, nr 2 (2), s. 65-71
24. Maksym M., Madej P., Lemm M. Etiopatogeneza nadciśnienia tętniczego u kobiet ciężarnych. *Ann. Acad. Med. Siles*. 2015, s. 69-75
25. Rapacz A., Filipek B. Nadciśnienie tętnicze w ciąży. *Terapia i leki*. 2009, nr 8 (65), s. 581-585
26. Szczepaniak-Chicheł L., Bręborowicz G., Tykarski A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży. *Via Medica*. 2006, s. 83-98
27. Kocić I. Farmakoterapia chorób układu krążenia u kobiet w ciąży: primum non nocere. *Via Medica*. 2010, s. 81-90
28. Rutz-Danielczak A. Nadciśnienie tętnicze w czasie ciąży. *Farmacja współczesna*. 2008, nr 1, s. 31-41