

Лекови у трудноћи и лактацији

проф. др Слободан Јанковић

Календар раног развоја човека

| | | <div>Овулација, концепција</div> <div>Имплантација</div> <div>Примитивни заметак</div> <div>Почиње неурулација, контракцију</div> <div>Појава екстремитета</div> <div>Фреквенција срца 124 на минут</div> | | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|---------------------------------|
| ДАНИ | | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 56 | После овулације |
| | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 70 | После последње менструације |
| Последња менструација | | | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 | | 42 | После "пропуштене" менструације |

Четири принципа штетног дејства лекова на плод

- Дозна зависност

- Постоји дозна зависност штетних ефеката, али је “крива” веома стрма
- За сваки лек који испољава штетан ефекат постоји доза испод које нема штетног ефекта
- Пут примене је такође важан
- Штетни ефекти су веома специфични, и зависе од малих промена у молекулској грађи

Четири принципа штетног дејства лекова на плод

- Различит ефекат исте супстанце на развој
различитих врста
 - Зависност ефекта од специфичности врсте
 - Исти ефекат варира у погледу учесталости код
различитих врста

Четири принципа штетног дејства лекова на плод

- Лек може изазвати промене само у одређеној фази развоја
 - Потребно је да постоји одређен рецептор на који супстанца може деловати
 - Исти лек у фази морфолошког развоја може изазвати аномалију, а касније само поремећај функције

Четири принципа штетног дејства лекова на плод

- Механизам дејства супстанце одређује који штетни ефекти ће се појавити
 - Постоји 18 основних сигналних путева који су важни за развој органа и код животиња и код човека
 - Лекови утичу на ове и друге сигналне путеве, и тако доводе до поремећаја у развоју плода

Индукција структурних аномалија

- Критичан период је од 20. до 70. дана после првог дана последње менструације

Фетотоксичност

- У феталном периоду лекови могу изазвати:
 - Смрт плода
 - Успорење раста
 - Мање структурне малформације
 - Оштећење функција
 - Трансплацентална карциногенеза
(диетилстилбестрол)

Промене у фармакокинези

- Количина телесне воде расте и за 8 литара
- Успорење гастроинтестиналног мотилитета
- Циркулација укожи је повећана
- Волумен плазме расте
- Концентрација албумина опада и за 10 грама на литар
- Мада реналчни клиренс лекова расте, то није разлог за прилагођавање дозе
- Због естрогена и гестагена, постоји индукција неких од цитохрома и убрзана елиминација неких лекова
- Антиконвулзивима обично треба повисити дозу у другој половини трудноће

Пролазак лекова кроз плаценту

- У суштини плацента је вишеслојна липидна мембрана
- Лекови који се иначе дају орално, и који се довољно апсорбују дифузијом (липосолубилни лекови) продиру и кроз плаценту
- Дакле, већина лекова ће проћи кроз плаценту
- Изузетак су пептидни хормони и коњуговани стероиди

Фетална јетра

- У јетри фетуса од 3. месеца гестације почиње процес биотрансформације лекова

Фетус као депо лекова

- Пошто фетус гута амнионску течност, лекови који се излуче у дигестивни тракт дспевају поново у организам
- Показано је да се пеницилини, цефалоспорини и антиретровирусни лекови акумулирају у ткивима фетуса

Узроци поремећаја развоја

| Узрок | Вилсон 1977 | Калтер 1983 | Нелсон 1989 | Рош 2003 |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| Моногенетски поремећаји | 20% | 7.5% | 17.6% | 8.3% |
| Хромозомски поремећаји | 3-5% | 6% | 10.1% | 7.3% |
| Фактори окружења укупно | 8.5% | 5% | 6.1% | 2% |
| Инфекције мајке | | 2% | | 1.1% |
| Дијабетес мајке | | 1.4% | | 0.1% |
| Лекови | | 1.3% | | 0.2% |
| Остало | | 0.3% | | 0.6% |
| Мултифакторс ко порекло | ? | 20% | 23% | 48.8% |
| Непознато | 65-70% | 61.5% | 43.2% | 33.6% |

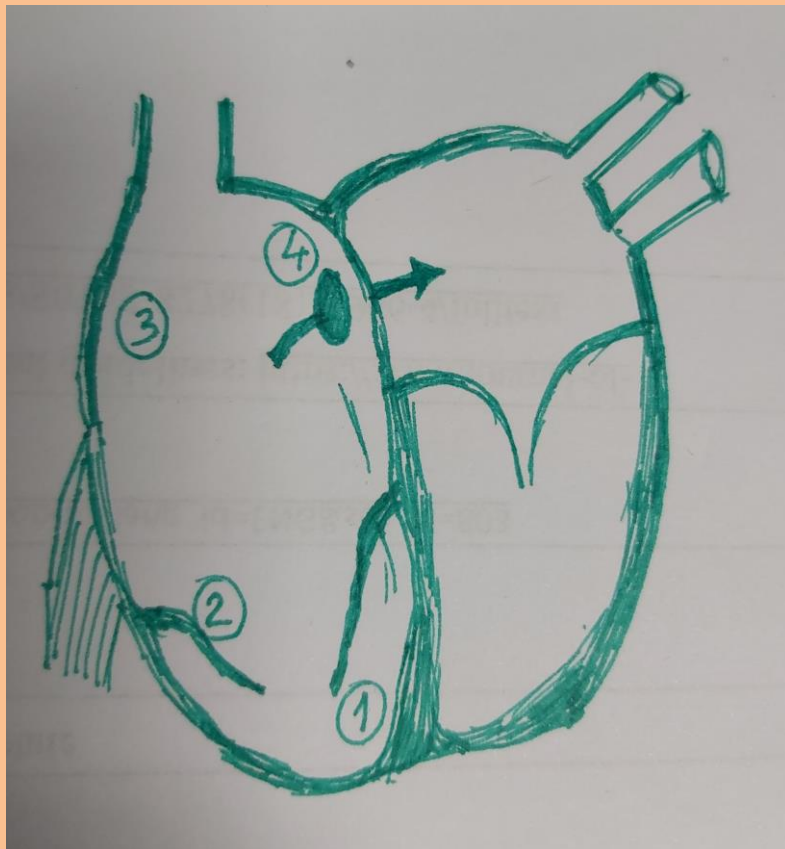
Лекови са доказаним тератогеним или фетотоксичним потенцијалом код људи

| Лек | Знаци |
|--|----------------------------------|
| АЦЕ инхибитори и антагонисти ангиотензинских рецептора | Анурија |
| Алкохол | Фетални алкохолни синдром |
| Андрогени | Маскулинизација |
| Антиметаболити | Мултипле аномалије |
| Бензодиазепини | Синдром млитавог детета |
| Карбамазепин | Спина бифида, многе аномалије |
| Кокаин | Аномалије ЦНС-а, црева и бубрега |
| Кумарини | Кумарински синдром |
| Диетилстилбестрол | Вагинална дисплазија и карцином |

Лекови са доказаним тератогеним или фетотоксичним потенцијалом код људи

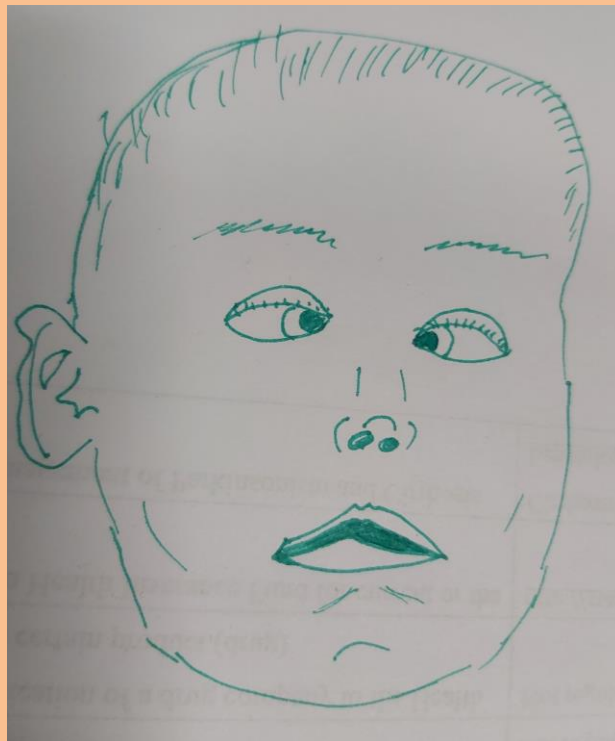
| Лек | Знаци |
|-----------------------|--|
| Јонизујуће зрачење | Микроцефалија и леукемија |
| Предозирање јода | Реверзибилни хипотироидизам |
| Олово | Ментална ретардација |
| Литијум | Ебштајнова аномалија |
| Метил-жива | Церебрална парализа, ментална ретардација |
| Мисопростол | Мебијусова секвенца, редукциони дефекти екстремитета |
| Пенициламин | Cutis laxa |
| Фенобарбитал/примидон | Мултипле аномалије |
| Фенитоин | Мултипле аномалије |

Ебштајнова аномалија



Јако смањена десна комора срца (1), трикуспидни залистак између десне преткоморе и коморе не затвара добро (2), па се крв враћа из десне коморе у десну преткомору, увећана десна преткомора (3) и дефект преграде (4) између десне и леве преткоморе

Мебијусов синдром

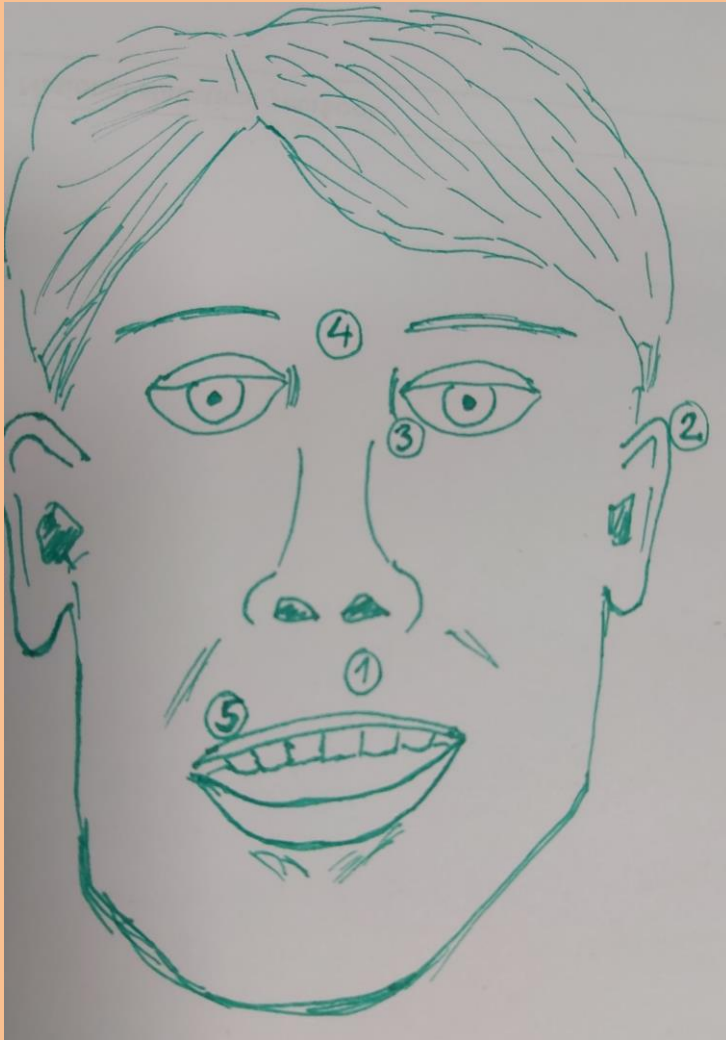


Поремећај у развоју 6. и 7. кранијалног нерва:
парализа фацијалне мускулатуре, немогућност
померања очију са стране на страну, очи се не могу затворити
Интелигенција је очувана.

Лекови са доказаним тератогеним или фетотоксичним потенцијалом код људи

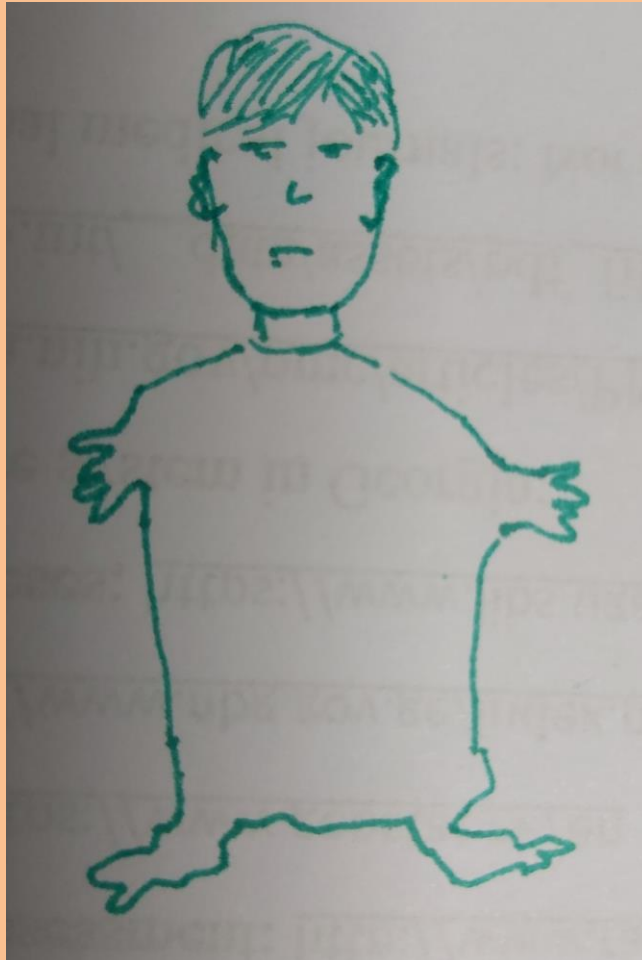
| Лек | Знаци |
|--|--|
| Полихлорни бифенили | Ментална ретардација, имунолошки поремећаји, промене боје коже |
| Ретиноиди | Аномалије ува, ЦНС-а, КВС система, костију |
| Тетрациклини после 15. недеље | Промена боје зуба |
| Талидомид | Фокомелија, аутизам |
| Триметадион | Мултипле аномалије |
| Валпроична киселина | Спина бифида, мултипле аномалије |
| Витамин А више од 25.000 јединица дневно | Аномалије ува, ЦНС-а, КВС система, костију |

Фетални алкохолни синдром



- 1 – није изражен филтрум
- 2 – Ивица ува налик на шине воза
- 3 – епикантални набори
- 4 – заравњен назални мост
- 5 – танка горња усна

Фокомелија због талидомиа



Варфарински синдром

Хипоплазија максиле, хипоплазија носа, хипоплазија
Екстремитета, калцификати у епифизама

Употреба лекова од стране оца

- Лекови могу да смање фертилност:
цитостатици, олово, дибромохлорпропан,
зрачење
- Препоручује се да се сачека да прођу 2
циклуса сперматогенезе (6 месеци), пре
него што се планира концепција

УПОТРЕБА ЛЕКОВА У ЛАКТАЦИЈИ

Пролазак лекова у млеко

- Више пролазе лекови са мањим волуменом дистрибуције
- Млеко је слабо базне реакције, дакле лекови слабе киселине ће се накупљати у млеку
- Лекови који су у високом проценту везани за протеине плазме мање продиру у млеко
- Лекови који се активно транспортују се накупљају у млеку

Количина лека који дене унесе млеком

- Дневно дете попије 500 до 900 милилитара мајчиног млека, или 150 милилитара по килограму телесне тежине
- Ако знамо концентрацију лека у млеку, лако израчунамо дозу које дете добије дневно
- Релативна доза коју добије дете преко млека је проценат који чини доза коју добије преко млека по килограму тежине у односу на дозу коју узима мајка по килограму тежине

Релативне дозе неких лкеова

- Литијум80%
- Валпроат....7%
- Метимазол...27%
- Пропилтиоурацил...1.5%
- Јод....49%
- Соталол...42%
- Атенолол...8-19%
- Хлорталидон...15.5%
- Каптоприл...0.014%

Токсичност лекова у лактацији

- Иако се неки лекови мало излучују у млеку, код дуге употребе могу се акумулирати
- Антибиотици: ОМЕКШАВАЈУ СТОЛИЦУ
- Антидепресиви, седативи, антиепилептици, аналгетици, наркотици: СЕДАЦИЈА
- Антихистаминици: ИРИТАБИЛНОСТ
- Посебно су угрожена новорођенчад и одојчад до 2 месеца старости, због неразвијене крвно-мождане баријере и мањег клиренса

Лекови које треба обавезно избећи током лактације

- Цитостатици
- Радионуклиди
- Комбинације неколико психотропних лекова и антиепилептика
- Лекови који садрже јод (контрасти, дезинфицијенси, експекторанси)

Лекови који стимулишу стварање млека

- Блокатори допаминских рецептора:
антипсихотици, метоклопрамид,
домперидон
- Алфа-метил допа
- Резерпин
- Окситоцин стимулише истискивање млека

Лекови који смањују излучивање млека

- Агонисти допаминских рецептора:
бромокриптин, каберголин, лизурид,
перголин, квинаголид
- Метилергометрин
- Амфетамини
- Диуретици
- Естрогени
- Алкохол и опиоиди
- Простагландини

Дизајн студија за проучавање штетног ефекта лекова у трудноћи и лактацији

- Случај-контрола
- Кохортне студије
- Серије случајева