

Účinná a bezpečná liečba bronchiálnej astmy počas gravidity

PharmDr. Mária Göböová, PhD., MUDr. Katarína Šípošová, doc. MUDr. Ivan Vaňo, PhD.

Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra

Bronchiálna astma je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich chronických ochorení u tehotných žien. Liečba bronchiálnej astmy počas tehotenstva sa nelíši od liečby u žien, ktoré nie sú tehotné. Väčšina liekov používaných na liečbu tohto ochorenia sa javí ako bezpečná. Riziko poškodenia plodu môže skôr vzniknúť ako dôsledok nekontrolovanej astmy než z užívania liekov na jej prevenciu alebo liečbu počas gravidity. Z dôvodu obavy o zdravý vývoj plodu tehotné ženy často ukončujú antiastmatickú liečbu bez konzultácie so špecialistom a zvyšujú tak riziko exacerbácie astmy. Farmaceuti hrajú významnú úlohu v redukcii rizika exacerbácie astmy. Poskytujú konzultácie lekárom o vhodnej liečbe, edukujú tehotné ženy o správnom užívaní inhalačných liekov, dodržiavaní životosprávy a dôležitosti dobre kontrolovanej astmy počas gravidity.

Kľúčové slová: bronchiálna astma, gravidita, antiastmatická liečba, H₁-antihistaminiká, klinický farmaceut

The effective and safe therapy of bronchial asthma during pregnancy

Bronchial asthma is one of the most common chronic disease in pregnant women. The drug treatment of bronchial asthma in pregnancy is no different from in non-pregnant women. The most drugs used to treat asthma appears to be safe. The risk of harm to the fetus comes from poorly controlled asthma rather than from drugs used to prevent or treat this disease during pregnancy. Because of concern about healthy fetal development, pregnant women often stop anti-asthmatic therapy without consulting a specialist and increase the risk of asthma exacerbation. Pharmacists play an important role in reducing the risk of exacerbation of asthma. The pharmacists advise doctors about appropriate therapy, educate pregnant women about the correct use of inhalers, adherence to the right lifestyle and about the importance of well-controlled bronchial asthma during pregnancy.

Key words: bronchial asthma, pregnancy, anti-asthmatic treatment, H₁-antihistamines, clinical pharmacist

Prakt. lekár., 2019;9(3):106-108

Úvod

Riziko vzniku chronických ochorení, ktoré sa musia liečiť počas gravidity, stúpa s priemerným vekom matiek. Z hľadiska veku rodičiek je neustály rast pôrodov vo vyššom veku. V roku 2016 bolo najviac pôrodov u rodičiek vo veku 30 – 34 rokov (30,8 %), pričom ich podiel od roku 2007 stúpol o 4,6 percentuálnych bodov. Po nich nasledovali 25 – 29-ročné rodičky (29,9 %), ktorých podiel sa za posledných desať rokov znížil až o 5,1 percentuálnych bodov. Rovnako výrazne klesá aj podiel rodičiek vo veku 20 – 24 rokov z 21,6 % v roku 2007 na súčasných 15,6 % a naopak rastie vo vekovej kategórii 35 – 39 rokov (z 8,0 na 14,6 %) a 40 – 44 rokov (z 1,4 na 2,6 %) (1).

Medzi najčastejšie chronické ochorenia tehotných žien patrí hypertenzia, epilepsia, psychické ochorenia, migréna, choroby ovplyvňujúce krvnú zrážanlivosť a asthma bronchiale.

Bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest charakterizované bronchiálnou hyperaktivitou a rôznym stupňom bronchiálnej obštrukcie (2).

Prevalencia ochorenia asthma bronchiale u tehotných žien je 4 – 12 %.

Liečebná stratégia astmy sa u tehotných a netehotných žien principiálne nelíši. Neliečená bronchiálna astma je ochorenie, ktoré prináša pre vyvíjajúci sa plod omnoho vyššie riziko ako samotná liečba. Výsledky gravidity žien s kompenzovanou astmou vďaka liečbe sú porovnateľné s výsledkami neastmatických žien. Cieľom liečby bronchiálnej astmy je prevencia denných a nočných symptómov, prevencia exacerbácie ochorenia, udržanie normálnej pľúcnej aktivity, denné aktivity bez limitácie, užívanie účinnej farmakoterapie s minimálnym rizikom nežiaducich účinkov. U tehotných žien je ďalším dôležitým cieľom dostatočná oxygenácia fetoplacentárnej jednotky. Pri liečbe bronchiálnej astmy treba mať vždy na pamäti, že matka dýcha za dva životy (3, 4, 5).

Praktické aspekty farmakoterapie v gravidite

- U pacientok vo fertillnom veku (15 – 49 rokov) je treba pri voľbe farmakoterapie myslieť na potenciálnu graviditu.
- U tehotných žien sa majú do terapie voliť lieky, ktoré sa používajú dlhšie v klinickej praxi a sú s nimi skúsenosti s použitím v gravidite.

- Ak je ochorenie väčším rizikom pre matku a jej nenarodené dieťa, musí sa liečiť a byť pod kontrolou (bronchiálna astma, hypertenzia, epilepsia, psychické ochorenia a pod.).
- Matky, ktoré sa liečia na chronické ochorenie, by mali graviditu plánovať.
- Prednosť by mala mať monoterapia, ak je na kompenzovanie klinického stavu postačujúca.
- Ordinovať by sa mali čo najnižšie dostatočne účinné dávky.
- Dokumentácia farmakoterapie u tehotnej pacientky sa musí podrobne zaznamenať (presná dávka lieku, dávkový režim, dĺžka podávania a pod.).
- Pri voľbe optimálneho lieku a dávky treba myslieť na zvýšený distribučný objem, zníženú hladinu sérových proteínov, zvýšenú glomerulárnu filtráciu, aktiváciu materských pečenejých enzýmov, zmenenú perfúziu tkanív, zvýšený srdcový výdaj, nárast objemu tuku (4).

Riziká neliečenej astmy v gravidite

Bronchiálna astma sa približne u tretiny pacientok môže zlepšiť, u tre-

tiny zhoršiť a u ďalšej časti zostáva stav ochorenia nezmenený. Po pôrode sa astma dostáva do stavu, v akom bola pred tehotenstvom (6). Stav ochorenia zhoršujú vírusové respiračné infekcie, fajčenie, stres, refluxová choroba pažeráka, alergická rinítida, obezita. Ďalším rizikovým faktorom, ktorý stav ochorenia v tehotenstve zhoršuje, je nedodržanie predpísaných dávkových režimov. Gravidné pacientky si často liečbu vysadzujú, alebo znižujú dávky liekov z obavy o nenarodené dieťa bez konzultácie odborníkov. S takýmito obavami sa možno stretnúť niekedy aj u lekárov napriek chýbajúcim dôkazom o výskyte nežiaducich účinkov antiastmatickej liečby v tehotenstve. V publikovaných prácach sa opisuje exacerbácia astmy u 15 – 20 % tehotných žien (7), ďalšia práca uviedla až 45 % exacerbácií počas gravidity (5). V štúdiu Kim et al. sa uvádza vyššie percento hospitalizovaných tehotných žien (1,3 %) z dôvodu dekompenzovanej astmy ako netehotných pacientok (0,8 %) (5, 8).

Podľa GINA 2018 (Global Initiative for Asthma) exacerbácie v gravidite sú časté hlavne v 2. trimestri. Exacerbácie súvisia s mechanickými a hormonálnymi príčinami, ale aj so spomínanými problémami s complianciou a adherenciou k liečbe. Spájajú sa s horším nálezom pre dieťa aj matku (9).

Neliečená astma znamená riziko pre matku aj plod. Matka je ohrozená preklampsiou, zvýšenými rannými nevoľnosťami, vyšším rizikom vaginálneho krvácania, zvýšeným krvným tlakom, zvýšenou mortalitou, predčasným pôrodom, placentou previa, nutnosťou ukončiť graviditu sekciou, predĺženou hospitalizáciou po pôrode. Pre dieťa sa zvyšuje riziko prematurity, hypoxie, nízkej pôrodnej hmotnosti, infekčných ochorení, ochorení nervového systému, ucha, respiračného systému, kože a hrozí fetálna mortalita (7, 9, 10).

Farmakoterapia bronchiálnej astmy v gravidite

Princípy liečby bronchiálnej astmy tehotných a netehotných pacientov sa v zásade nelíšia. Prehľad preferovanej a alternatívnej terapie sa uvádza v tabuľke 1.

Inhalačné kortikosteroidy (ICs)

Tvoria základ pravidelnej liečby astmy v gravidite. Nepotvrdil sa embryotoxický efekt. Najviac skúseností

Tabuľka 1. Prehľad preferovanej a alternatívnej terapie (3)

Preferovaná terapia	Alternatívna terapia
nízke dávky ICs	LTRA, teofylín
stredné dávky ICs	nízke dávky ICs + LABA, LTRA/teo
stredné dávky ICs + LABA	stredné dávky ICs + LTRA/teo
vysoké dávky ICs + LABA	omalizumab
vysoké dávky ICs + LABA + prednizón p. o.	mepolizumab

ICs – inhalačné kortikosteroidy, LABA – dlho účinkujúce beta2 sympatomimetiká, SABA – krátkodobo účinkujúce beta2 sympatomimetiká, LTRA – antileukotriény, teo – teofylín

je s budezonidom a stále je liekom voľby. Pri ostatných inhalačných kortikosteroidoch (beklometazón, flutikazón, mometazón, ciklezonid) sa predpokladá rovnaký efekt a v dobre nastavenej liečbe možno pokračovať aj počas gravidity. Prioritou je dobre kontrolovaná astma. Výskyt malformácií u žien užívajúcich ICs je porovnateľný s výskytom malformácií u zdravých žien, ktoré neužívali lieky. Treba pamätať na to, že so zvyšujúcou sa dávkou inhalačných kortikosteroidov sa zvyšuje riziko nežiaducich účinkov (4, 5, 11, 12). S novšími inhalačnými kortikoidmi nie je ešte dostatok skúseností. Publikované práce naznačujú nižšie riziko nežiaducich účinkov. Napríklad pri novších liekoch s obsahom flutikazón furoátu dochádza k 20 % supresii kortizolu až po trojnásobnom prekročení najvyššej dennej dávky (13).

Inhalačné beta2 sympatomimetiká (SABA, LABA)

V klinickej praxi sú väčšie skúsenosti s krátkodobo pôsobiacimi inhalačnými beta2 sympatomimetikami (SABA – Short Acting Beta Agonists: salbutamol, terbutalín, fenoterol). Pri dlhodobopôsobiacich inhalačných beta2 sympatomimetikách (LABA – Long Acting Beta Agonists: salmeterol, formoterol, indakaterol, vilanterol) sa nepredpokladá horšia tolerancia. V tejto skupine antiastmatík sa nedokázal teratogénny efekt. Vo vysokých dávkach sa na zvieracích modeloch prejavili embryotoxické účinky klenbuterolu. Klenbuterol je v súčasnosti deregistrovaný a nepoužíva sa terapii v celej Európskej únii pre jeho anabolické účinky. Tokolytický účinok sa pri inhalačnom podaní neprejaví, pri vysokých dávkach sa opisala fetálna tachykardia a hyperglykémia. Skúsenosti s LABA sú ešte stále limitované. LABA sa neužívajú v monoterapii, ale vždy v kombinácii ICs. Ordinujú sa pacientkam so stredne ťažkou a ťažkou astmou. Sú druhou voľbou po monoterapii ICs. Niektorí autori uprednostňujú SABA. Až 50 % tehotných žien

s bronchiálnou astmou užíva inhalačné beta2 sympatomimetiká (4, 10, 11, 12). Eltonsy v roku 2011 publikoval prácu, ktorá potvrdila bezpečnosť SABA počas tehotenstva a zvýšené riziko nežiaducich účinkov LABA na plod. Výsledky je nevyhnutné potvrdiť v ďalších štúdiách, pretože je ťažko dokázať, či je vyšší výskyt nežiaducich účinkov spôsobený farmakoterapiou, samotným ochorením alebo náhodne (14).

Antileukotriény (LTRA)

O použití antileukotriénov (montelukast, zafirlukast) je málo údajov o použití počas gravidity. Môžu sa použiť ako alternatíva štandardného terapeutického postupu. V tehotenskom registri ohľadom LTRA sa vyskytli prípady vrodených chýb, neskoršie retrospektívne štúdie to nepotvrdili. Ak LTRA užíva žena počas gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie (4, 11, 12, 15).

Xantínové deriváty

Xantíny (teofylín, aminofylín) pri ňásajú do terapie astmy určitý benefit, ktorý sa však nevyrovná dlhodobopôsobiacim inhalačným beta2 sympatomimetikám. Teofylín nie je liekom voľby, ale tehotným ženám sa môže podávať hlavne z dôvodu dlhodobého pôsobenia ako prevencia nočných exacerbácií astmy. U zvierat, ktorým sa podávali vysoké dávky, sa prejavil teratogénny účinok. U ľudí sa nežiaduci účinok na plod nepotvrdil. Nežiaduce účinky xantínových derivátov môžu spôsobiť matke tras, tachykardiu, palpitácie, dysrytmie, nauzeu, vracanie, bolesť hlavy, bolesť brucha. Nežiaduce účinky sa pri vyšších dávkach môžu prejavíť aj u novorodenca. Výhodou použitia teofylínu a aminofylínu je možnosť terapeutického monitorovania hladín, ktoré umožní podávať najnižšiu účinnú dávku a minimalizovať tak riziko nežiaducich účinkov u matky a plodu. Preferuje sa podávanie perorálnych prípravkov (2, 4, 11, 12, 15).

Monoklonálne protilátky

Anti-IgE – omalizumab – sa indikuje u pacientov s alergickou astmou, u ktorých ani vysoké dávky liekov prvej línie nestačia na adekvátnu kontrolu astmy. O použití omalizumabu v gravidite nie je dostatok údajov. Omalizumab prestupuje placentou, ale niekoľko štúdií poukazuje na bezpečnosť použitia omalizumabu v gravidite. Môže sa počas tehotenstva použiť po vyčerpaní farmakoterapii prvej voľby. Ak sa začala astma liečiť pred graviditou a je dobre kompenzovaná, v liečbe sa môže pokračovať (11, 12, 15).

Anti-IL5 – mepolizumab – je v klinickej praxi krátko, a tak nie je dostatok skúseností s použitím v gravidite. Držiteľ rozhodnutia o registrácii udáva, že je k dispozícii obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití mepolizumabu u gravidných žien. U opíc prechádza mepolizumab placentárnou bariérou. Štúdie na zvieratách nepoukazujú na reprodukčnú toxicitu, riziko poškodenia ľudského plodu nie je známe. O podávaní mepolizumabu gravidným ženám sa má uvažovať len vtedy, ak je očakávaný prínos pre matku väčší ako možné riziko pre plod (16).

Inhalačné anticholinergiká

Inhalačné anticholinergiká (tiotropium, ipratropium) nie sú liekmi voľby počas gravidity. Používajú sa až pri nedostatočnom účinku liekov prvej voľby. Predklinické štúdie nedokázali embryotoxický alebo teratogénny efekt po inhalačnej alebo intranazálnej aplikácii ani pri vyšších dávkach. Najviac skúseností je s ipratropiom (4, 16).

Systémové kortikosteroidy

Ich použitie dlhšie ako dva 2 týždne je potrebné v prípade ťažkej nekontrolovateľnej astmy. Rizikom liečby sú nežiaduce účinky pre tehotnú pacientku a prinášajú aj riziko pre vyvíjajúci sa plod (rázštep chrčtice, rastová retardácia, minerálne poruchy, adrenálna insuficiencia novorodenca). V liečbe sa preferuje perorálne podávanie pred parenterálnym (2, 4).

H₁-antihistaminiká

Súčasnú antihistaminiká sa môžu kombinovať s akoukoľvek antiastmatickou liečbou. Účinné sú hlavne v liečbe astmy

s výraznou alergickou zložkou a s ďalšími alergickými komorbiditami (napr. rinosinusitída, kožné alergie a pod.). U tehotných žien sa odporúčajú antihistaminiká, s ktorými sú skúsenosti s podávaním počas gravidity. Liekmi prvej voľby sú cetirizín a loratadín. Ak to klinický stav pacientky vyžaduje, môže sa podať aj levocetirizín. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky levocetirizínu na embryonálny/fetálny vývoj. Ketotifén sa v gravidite neodporúča. S fexofenadínom a bilastínom nie je dostatok skúseností, preferujú sa spomínané lieky prvej voľby. Ak je žiaduci sedatívny účinok počas tehotenstva, môže sa krátkodobo podávať bisulepín a prometazín (2, 4).

Úloha klinických farmaceutov v optimalizácii terapie bronchiálnej astmy v gravidite

Problematika farmakoterapie v gravidite je jednou z oblastí konzultačnej činnosti klinických farmaceutov. Klinickí farmaceuti poskytujú najnovšie informácie o bezpečnej antiastmatickej liečbe tehotných pacientok. Ich úloha spočíva aj v zlepšení kompliance a adherencie k liečbe edukáciou tehotných žien o správnom užívaní inhalačnej liečby a dôležitosti dobre kontrolovanej astmy počas gravidity. Štatisticky a klinicky významný prínos farmaceutov v zlepšení kontroly astmy u tehotných žien opísal v publikovanej práci Lim et al. Dôležitá je aj edukácia žien s bronchiálnou astmou vo fertilnou veku, ktoré by mali mať dobre kompenzované ochorenie ešte pred plánovaným tehotenstvom. Farmaceuti prispievajú aj k informovanosti pacientok o nefarmakologickej liečbe a správnej životospriprave (redukcia hmotnosti, eliminácia fajčenia, alergénov z prostredia a pod.), ktorá môže zlepšiť klinický stav (17, 18).

Klinickí farmaceuti v nemocničnom prostredí alebo v lekárnach spolu s pneumológom, alergológom, gynekológom, všeobecným lekárom, zdravotnými sestrami sú súčasťou tímu, ktorého hlavným cieľom je zabezpečiť účinnú liečbu pre matku a minimalizovať riziko ochorenia a nežiaducich účinkov pre matku a vyvíjajúci sa plod.

Záver

Bronchiálna astma patrí medzi najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia

u tehotných žien, v súčasnosti však máme k dispozícii účinnú a bezpečnú liečbu. Bronchiálna astma nie je dôvodom na ukončenie gravidity a gravidita nie je dôvodom na ukončenie antiastmatickej liečby. Základom starostlivosti zdravotníckeho tímu o zdravie matky a vyvíjajúceho sa plodu má byť dobre kontrolovaná astma bez exacerbácií a výsledkom dobrej starostlivosti má byť dobre liečená matka a zdravé dieťa.

Literatúra

1. Starostlivosť o rodičku a novorodenca v SR 2016. Bratislava, SR: Národné centrum zdravotníckych informácií, Edícia zdravotníckej štatistiky; 2018: 68.
2. Nosáľová G, Rozborilová E. Súčasná možnosť liečby bronchiálnej astmy. Prakt. lekár. 2012;2(2):60-62.
3. Namazy JA, Schatz M. Pharmacological difficulties in the treatment of asthma in pregnant women. Expert review of clinical pharmacology. 2017;10(3):285-292.
4. Vachek J, et al. Farmakoterapie v tehotenstve a pri kojení. Praha, Česká republika: Maxdorf; 2013: 361.
5. Murphy V. Managing asthma in pregnancy. Breathe. 2015;11(4):258-267.
6. Rubin PC, Ramsey M. Prescribing in Pregnancy Paperback. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2007: 256.
7. Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. Reproductive toxicology. 2011;32:189-197.
8. Kim S, Kim J, Park SY, et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1215-1223.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2018. Available from: <www.ginasthma.org>.
10. Schafer C, Peters P, Miller RK. Drigs during pregnancy and lactation. 3rd ed. London, UK: Elsevier/Academic Press; 2015: 892.
11. Maselli DJ, et al. Management of asthma during pregnancy. Ther Adv Respir Dis. 2013;7(2):87-100.
12. Mihaljan FM, et al. Asthma and pregnancy: therapeutic challenges. Arch Gynecol Obstet. 2014;290:621-627.
13. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):372-80.
14. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. Birth Defects Res a Clin Mol Teratol. 2011;91(11):937-947.
15. Cadavid AP. Prevention and Treatment of Allergic Asthma in Pregnancy: From Conventional Drugs to New Therapeutic Approaches. Curr Pharm Biotechnol. 2011;12(5):758-764.
16. Štátny ústav pre kontrolu liečiv. SPC výrobcov. Available from: <www.sukl.sk>.
17. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. J Asthma. 2012;49(5):474-479.
18. Lamkin JS, et al. Asthma Review for Pharmacists Providing Asthma Education. J Pediatr Pharmacol Ther. 2016;21(5):444-471.

PharmDr. Mária Göböová, PhD.

Klinická farmaceutka
Interná klinika FN Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
goboova@fnnitra.sk

