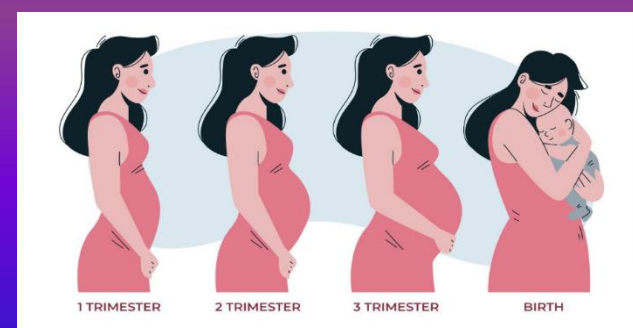


# **Inhalační kortikosteroidy a gravidita**

**MUDr. Irena Krčmová, CSc.**

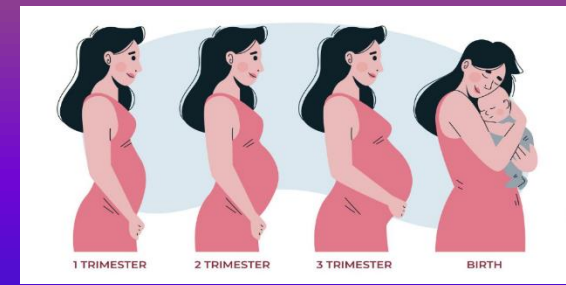
**Ústav klinické imunologie a alergologie  
FN Hradec Králové, LF UK HK**

# GRAVIDITA – fyziologické změny



- **vliv progesteronu na dýchací centrum**
  - zvýšení dechového objemu a při nezměněné dechové frekvenci zvýšení minutové ventilace
  - mírná respirační alkalóza
  - určitá míra „fyziologické dušnosti v těhotenství“, výraznější okolo 30. týdne gravidity
- **elevace bránice směrem do hrudníku –**
  - pokles TCL, snížení expiračního rezervního objemu (ERV) parametr VC a s ní spojený  $FEV_1$  se redukuje max. o 5–10 %, neboť hrudník se zadopředně i do stran „roztahuje“
- **symptomy asthma bronchiale (AB) mohou progredovat i v důsledku progesteronem navozené relaxace dolního jícnového svěrače + zvýšený intraabdominální tlak**
  - vyšší riziko vzniku GERD
- **kongesce HCD (tzv. těhotenská rýma)**
  - způsobena překrvením, vyšší aktivitou / množstvím hlenových žlázek vlivem placentárního růstového hormonu

# GRAVIDITA – fyziologické změny



změny v těhotenství – nejvýraznější ve 3. trimestru

- zvýšený objem plazmy a glomerulární filtrace

➔ zvýšení distribučního objemu, rychlejší metabolizace/eliminace léků

snížená motilita a perfuze žaludku a střev

➔ snížení absorpce léků

k dosažení účinné hladiny u některých systémových léků

➔ třeba vyšších dávek

snížená odpovědovost beta<sub>2</sub> receptorů navozená progesteronem

# GINA 2024



## Kontrola AB v graviditě

- přibližně u jedné třetiny žen zhoršena,  
u třetiny žen zlepšena, u třetiny beze změn

## Exacerbace v graviditě – zejména ve 2. trimestru

exacerbace – během gravidity mechanické a  
hormonální změny

časté omezení až vysazení léčby AB

RF pro exacerbace – těžké AB, multiparita, deprese/úzkosti,  
kuřáctví, věk nad 35 let, obezita

Nekontrolované AB – vyšší riziko pro novorozence (předčasný porod, nízká  
porodní hmotnost, zvýšená perinatální mortalita) i pro matku (preeklampsie)

## Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy

Michael Schatz<sup>1</sup>, Christopher Leibman

Affiliations + expand

PMID: 16200813 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61219-7

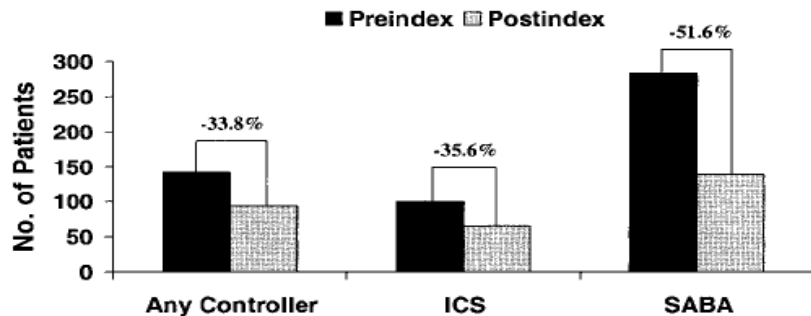


Figure 1. Asthma medication use 6 months before and after pregnancy claim among 334 patients with preindex asthma medication use. ICS indicates inhaled corticosteroid; SABA, short-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonist.

- **633 těhotných s astmatem**

**po otěhotnění došlo k výraznému poklesu užívání inhalačních kortikosteroidů (IKS) (-36 %)**

**preindex perioda (6 M před otěhotněním): 101 pacientek užívajících IKS**

**postindex perioda (6 M po otěhotnění): 65 pacientek užívajících IKS**

- **astmatičky, které v preindexovém období neužívaly IKS, následně vykazovaly více návštěv lékaře a pohotovostí pro zhoršení AB v postindexovém období**

# Biologická dostupnost IKS

## Topics related to Bioequivalence

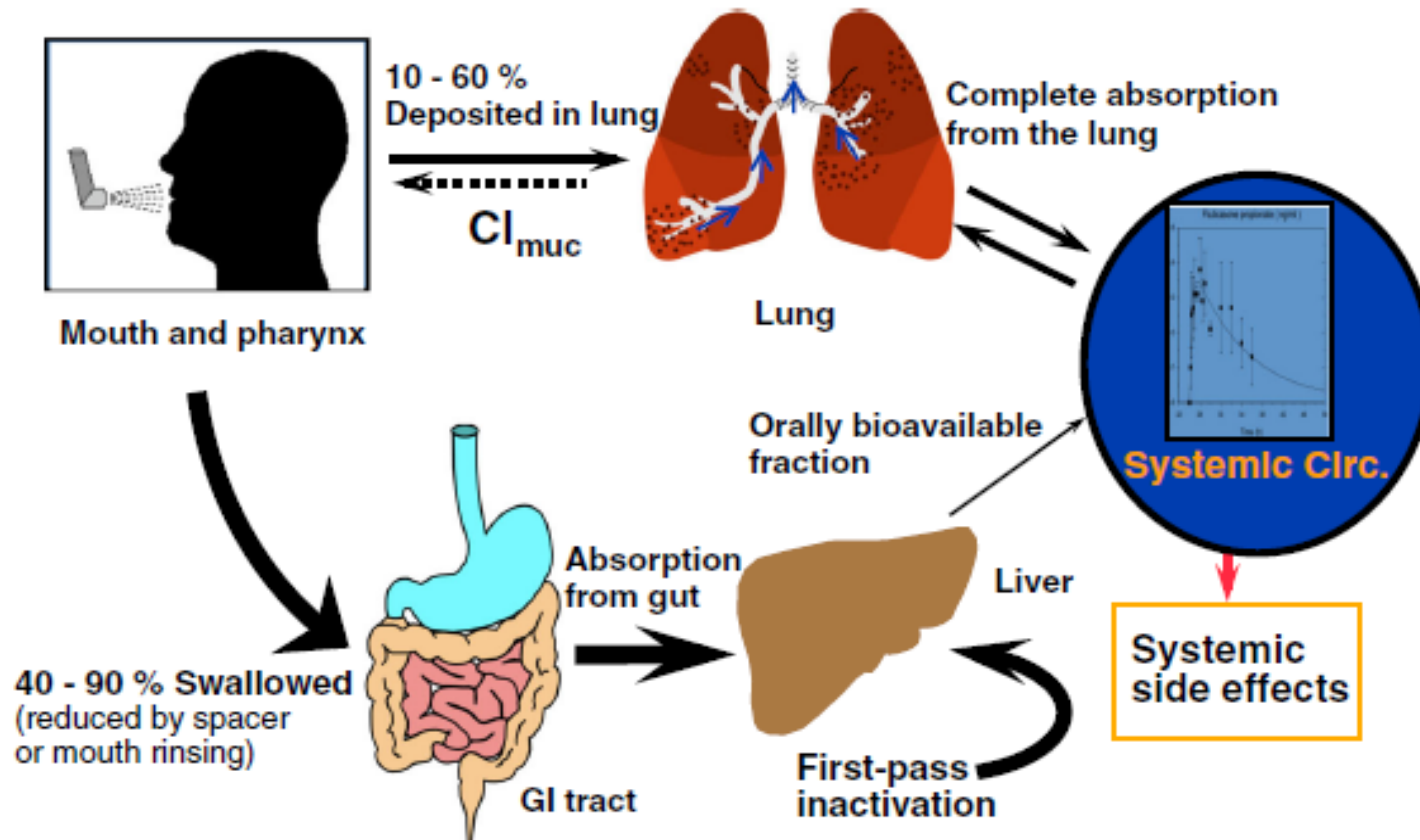


Fig. 1. Scheme describing the fate of inhalation drugs

# Zrušení kategorizace FDA



**V roce 2015 změna:**

**označení léků na předpis a vakcín o použití v těhotenství  
z hlediska kategorizace A, B, C, D... ukončeno**

- **nově: souhrn rizik / přínosu léku nebo vakcíny během těhotenství**
- **nová subsekce: reprodukční potenciál žen a mužů**

**předešlé kategorie –**

**nedefinovány závažností nebo výskytem rizika,  
ale spíše množstvím a kvalitou dostupných údajů**

**Odpovědnost při preskripci léků náleží lékařům**

<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>

<https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/pregnancy-exposure-registry-information-health-professionals>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5083079/pdf/ptj4111713.pdf>

# Aktuální doporučení v ČR pro IKS

- **Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství (2016)**

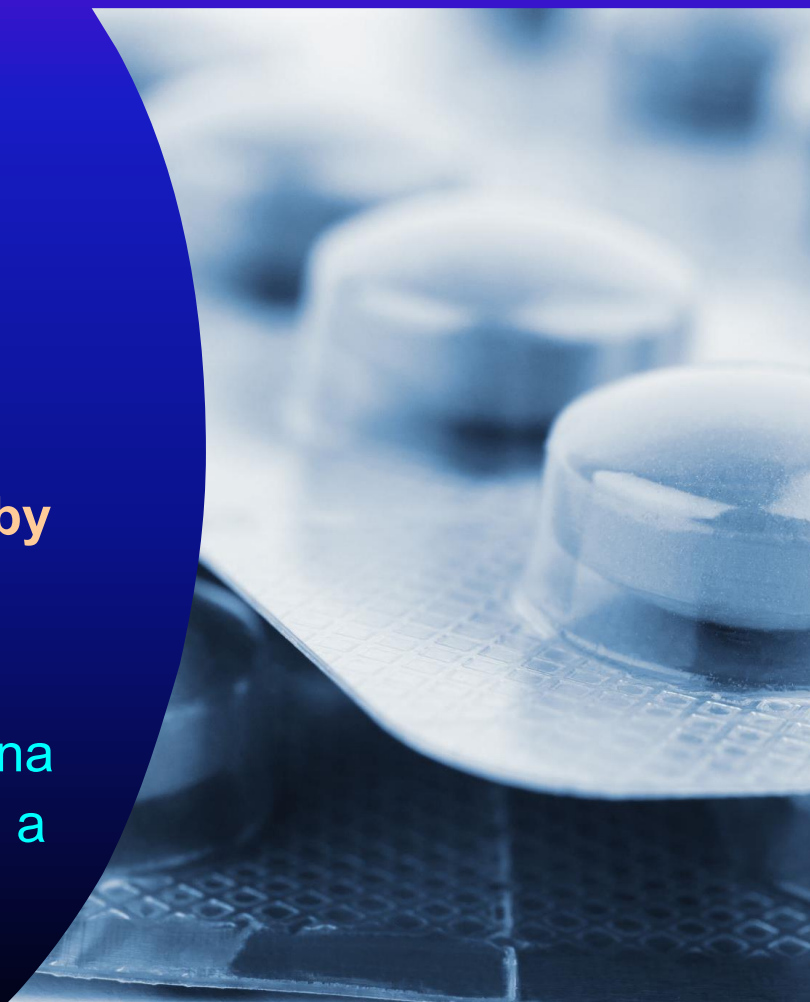
*Teřl, Kirchnerová*

- uvádí jako nejvhodnější budesonid

- **Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu (2023)**

*Teřl, Sedlák, Krčmová*

- preferovanými molekulami s ohledem na graviditu jsou budesonid, beklometason a flutikason propionát



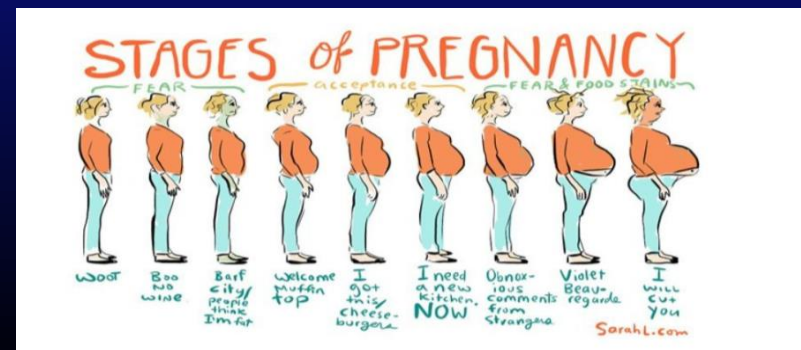


## The safety of asthma medications during pregnancy: an update for clinicians

Jennifer A Namazy<sup>1</sup>, Michael Schatz<sup>2</sup>

I když je budesonid preferovaným IKS během těhotenství, nejsou data, která by naznačovala, že ostatní IKS jsou nebezpečné.

Pokud je před těhotenstvím / během těhotenství užíván jiný IKS a nedochází ke zhoršení stavu pacientky, mělo by se v terapii pokračovat a nemělo by docházet ke změně IKS na budesonid.



## Asthma Outcomes and Management During Pregnancy

Catherine A Bonham<sup>1</sup>, Karen C Patterson<sup>2</sup>, Mary E Strek<sup>3</sup>

Print 2022 Jun 30.

## Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Annelies L Robijn<sup>1</sup>, Marleen P Bokern<sup>2</sup>, Megan E Jensen<sup>1</sup>, Daniel Barker<sup>3</sup>, Katherine J Baines<sup>1</sup>, Vanessa E Murphy<sup>4</sup>

- **nekontrolované AB, zejména v raném stadiu gravidity**
  - riziko abnormálního vývoje placenty
  - riziko epigenetických změn plodu
  - ➔ následné riziko dětského AB
- **obecně – během gravidity spíše zvýšit léčbu, než riskovat nekontrolované AB/exacerbace**
- **u astmatiček v reprodukčním věku –**  
v ideálním případě komplexní edukace, úprava environmentálních spouštěčů a titrace medikace ještě před početím

# Bezpečnost IKS v klinických studiích

Studie	Typ IKS (a dávka)	Počet těhotenství	Výsledky	Závěr (FDA skupina)
Brown, et al., 1977	BDP (200–600 µg)	20	Všechny děti narozené zdravě a bez abortů	BDP bezpečný (B)
Greenberger, et al., 1983	BDP (9,5–336 µg)	45	Jedno dítě narozené s kardiálními malformacemi*	BDP bezpečný (B)
Fitzsimons, et al., 1986	BDP	56 (těžké astma)	Bez přítomnosti malformací a úmrtí matky anebo plodu	BDP bezpečný
Dombrowski, et al., 1996	BDP vs. triamcinolon	14 vs. 16	Vyšší porodní hmotnost ve skupině s BDP	(B)
Shatz, et al. 1997,	BDP	824 s AB vs. 678 bez AB	Neidentifikován žádný významný vztah mezi podáváním IKS a kongenitálními malformacemi	IKS bezpečné (BDP – B)
Namazy, et al., 2004	<b>Drug (N)</b>	474	Výskyt nízké porodní hmotnosti, předčasných porodů a VVV nebyl vyšší, než se očekávalo v běžné populaci	Data naznačují, že IKS nepotlačují intrauterinní růst a jsou bezpečné pro použití u AB
	<b>µg†</b>			
	Beclomethasone (201)	277		
	Fluticasone (132)	720		
	Triamcinolone (81)	193		
	Budesonide (43)	393		
	Flunisolide (25)	347		
Dombrowski, et al., 2004	BDP vs. teofylin	194 + 191	Chybí porovnání s kontrolní skupinou	- (A)
Briggs, et al., 1998	BDP	395	RR pro kongenitální malformace 1,0 vs. běžná populace	(B)
Bakhireva, et al., 2005 *	53,2 % F; 29,9 % BDP; 21,9 % BUD; 13 % TA; 3 % FLUN	438 + 303 kontrol	Mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl v parametru výskytu malých dětí vzhledem ke gestačnímu věku	IKS bezpečné

# Bezpečnost IKS v klinických studiích

Studie	Dávka a typ IKS	Počet těhotenství	Výsledky	Závěr (FDA skupina)
Kallén, et al., 1999	BUD	2 014	Kongenitální malformace u 3,8 % exponovaných novorozenců vs. 3,5 % v běžné populaci	BUD bezpečný (B)
Ericson, et al., 1999	BUD	2 534	Shodná frekvence výskytů kongenitálních malformací u exponovaných novorozenců a běžné populace	BUD bezpečný (B)
Norjavaara, et al., 2003	BUD	2 968	Bez zvýšeného rizika předčasných porodů, snížené porodní délky a hmotnosti	BUD bezpečný
Silverman, et al., 2005	BUD	313	Četnost abortů a kongenitálních malformací byla srovnatelná s kontrolní skupinou bez IKS	BUD bezpečný
Bracken, et al., 2003	různé IKS (nespecifikované)	176	Bez zvýšeného rizika nízké porodní hmotnosti anebo předčasného porodu	IKS bezpečné (B)
Martel, et al., 2005	různé IKS	1 553	Studie nezjistila významnou souvislost mezi podáváním IKS a rizikem těhotenstvím indukované hypertenze nebo preeklampsie u těhotných astmatiček	IKS bezpečné
Otsuka, et al., 2005	různé IKS	592	Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu četnosti perinatálních abnormalit u pacientek užívajících IKS a kontrolní skupiny	IKS bezpečné
Cossette, et al., 2014	F (bez rozdílu v soli) vs. BUD	3 190 + 608	Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl v parametrech nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu	Oba IKS srovnatelně bezpečné
Charlton, et al., 2015	FP (expozice v prvním trimestru)	3 311	Nebylo pozorováno zvýšené riziko velkých kongenitálních malformací ve skupině léčené FP	FP bezpečný pro použití v prvním trimestru

## Asthma in pregnancy: An update

Simon Couillard<sup>1 2</sup>, Clare Connolly<sup>1</sup>, Catherine Borg<sup>1</sup>, Ian Pavord<sup>1</sup>

**Neexistují data**, která by podporovala anebo kontraindikovala užití ciklesonidu, mometasonu a flutikason furoátu v těhotenství

Preferovanými molekulami pro léčbu AB v těhotenství jsou:  
**budesonid,  
beklometason,  
flutikason propionát**

# SPC – BEKLOMETASON

**Bezpečnost BDP pro užití v těhotenství nebyla stanovena/zkoumána.**

**Po relativně vysoké systémové expozici studie reprodukční toxicity u zvířat –  
vyšší výskyt poškození plodu.**

**Význam tohoto zjištění je u člověka nejistý a existuje důkaz rizika těchto účinků i u lidského plodu.**

**Zvážit, zda očekávaný léčebný účinek pro matku převáží potenciální riziko pro plod.**



# SPC – BUDESONID

**Dle výsledků z prospektivních studií a postregistračních dat z celého světa nedochází po inhalaci BUD v průběhu těhotenství ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků na plod a novorozence.**

**Pro plod i matku je důležitá adekvátní léčba astmatu v průběhu těhotenství.**

**Jako u jiných léků užívaných v průběhu těhotenství je třeba posoudit přínos léčby BUD pro matku ve vztahu k riziku pro plod. Doporučena co nejnižší možná efektivní dávka BUDESONIDU.**



# SPC – FLUTIKASON PROPIONÁT

Výsledky (300–1 000 těhotných) neukazují na malformační nebo fetoneonatační toxické poškození plodu FP.

Výsledky retrospektivní studie expozice FP neprokázaly statisticky významně zvýšené riziko výskytu významných vrozených malformací ve srovnání s jinými IKS podávanými v průběhu prvního trimestru těhotenství (Flixotide Diskus).

Podávání FP těhotným ženám se má zvažovat pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku je větší než možné riziko pro plod.

K terapii těhotných žen se má používat nejnižší účinná dávka FP potřebná k udržení astmatu pod adekvátní kontrolou.





Review > Expert Opin Pharmacother. 2009 Aug;10(12):2009-14.

doi: 10.1517/14656560903078428.

## Mometasone furoate: an inhaled glucocorticoid for the management of asthma in adults and children

Robert L Cowie <sup>1</sup>, Mark A Giembycz, Richard Leigh

Affiliations + expand

PMID: 19618993 DOI: 10.1517/14656560903078428

- **neexistují adekvátní studie v souvislosti s bezpečností použití mometasonu u těhotných**
- **avšak neexistují ani data, která by dokazovala, že použití mometasonu v graviditě je nebezpečné**





# Home message

- těhotenství – minimální vliv na dechovou frekvenci a hodnoty VC i  $FEV_1$ 
  - ➔ proto pokles  $FEV_1$  a/nebo vzestup dechové frekvence – varovný signál
- zvýšená četnost symptomů astmatu –  
ve 2.–3. trimestru, s vrcholem výskytu v 6. měsíci
- nejčastější příčina – snížená adherence k léčbě, zejména k IKS

# Home message

- léčba těžkého AB v graviditě se neliší od doporučených postupů
- pokud je AB pod kontrolou, není nutné stávající léčbu měnit
- preferovanými molekulami IKS s ohledem na graviditu – budesonid, flutikason propionát a beklometason
- zrušení kategorizace FDA – odpovědnost na lékařích

