



Primena lekova u toku trudnoće

Asist. dr Marija Milić
Katedra za farmakologiju
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

“Trovali trudnice opasnim lekovima”

“STRAŠNO!”

“Država danima svesno trovala trudnice?”

“Partusisten i Ginipral povučeni sa tržišta”



The infographic features a dark background with white and red text. On the left, there are images of a box and blister pack of Ginipral, and a box of Partusisten. A red arrow points from the Partusisten box to the text on the right. A portrait of Dr. Mima Fazlagić is shown in the top right corner.

GINIPRAL
Jedan od dva najčešće prepisivana leka protiv kontrakcija, koji je zabranjen za upotrebu

PARTUSISTEN
takođe je povučen iz upotrebe zbog kontraindikacija opasnih po zdravlje trudnice i bebe

2005.
godine u Evropi su povučeni iz upotrebe „ginipral“ i „partusisten“

20
godina traje studija o efektima i dejstvu „utrogestana“

Dr Mima Fazlagić najavljuje da će sledeće godine biti zabranjena i upotreba „utrogestana“

Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review

Jamie R. Daw*, Gillian E. Hanley, Devon L. Greyson and Steven G. Morgan

- 1989.-2010. godine
- **27-93%** žena dobilo je makar jedan lek na recept (bez OTC preparata)
- U **2,0-59,3%** slučajeva propisan je lek za koji je poznato da ima teratogeni potencijal

(Ne)opravdan strah?

- Široko je zastupljeno mišljenje da primena bilo kog leka, bilo kada tokom trudnoće, može oštetiti embrionalni ili fetalni razvoj.
- Neka istraživanja pokazuju da trudnice izložene određenim neteratogenim lekovima veruju da je rizik za ozbiljne kongenitalne malformacije oko 24 % (koliko bi iznosio i rizik pri izlaganju talidomidu tokom gestacionog perioda najveće osetljivosti).
- Dobar deo zdravstvenih radnika veruje da čak i lekovi za koje u SKL eksplicitno piše da sami po sebi ne dovode do fetalnih malformacija ipak nosi znatan rizik od izazivanja kongenitalnih malformacija.
- Posledica: prekid željene trudnoće, odbijanje neophodne terapije tokom trudnoće; manji interes farmaceutskih kompanija da razvijaju lekove za primenu tokom trudnoće i dojenja.

U stvarnosti...

- Oko 4 procenta (1/28) novorođenčadi godišnje rodi se sa velikim urođenim defektom ili kongenitalnom malformacijom (March of Dimes 2001).
- Za većinu urođenih defekata (oko 65 %), etiologija nije poznata (Schardein 2000).
- Hemijski izazvani urođeni defekti, uključujući i one povezane sa izlaganjem leku, verovatno obuhvataju manje od 1 % svih urođenih defekata.
- **Za mali broj lekova je dokazano da su humani teratogeni u terapijskim dozama i u kliničkim uslovima primene** (Koren 1998). Od nekoliko hiljada lekova koji su danas dostupni, samo njih 20-ak (uglavnom antikonvulzivi, antineoplastici, retinoidi) prepoznati su da nose povećan rizik za razvojne anomalije pri kliničkoj primeni kod ljudi (Schardein 2000).

Neki poznati (dokazani) teratogeni

- talidomid
- varfarin
- penicilamin
- fenitoin
- valproat
- citostatici
- retinoidi
- ACE inhibitori
- androgeni litijum
- misoprostol
- flukonazol
- etanol

Absence of Evidence

is

NOT

An Evidence of Absence



Zašto je teško identifikovati teratogen?

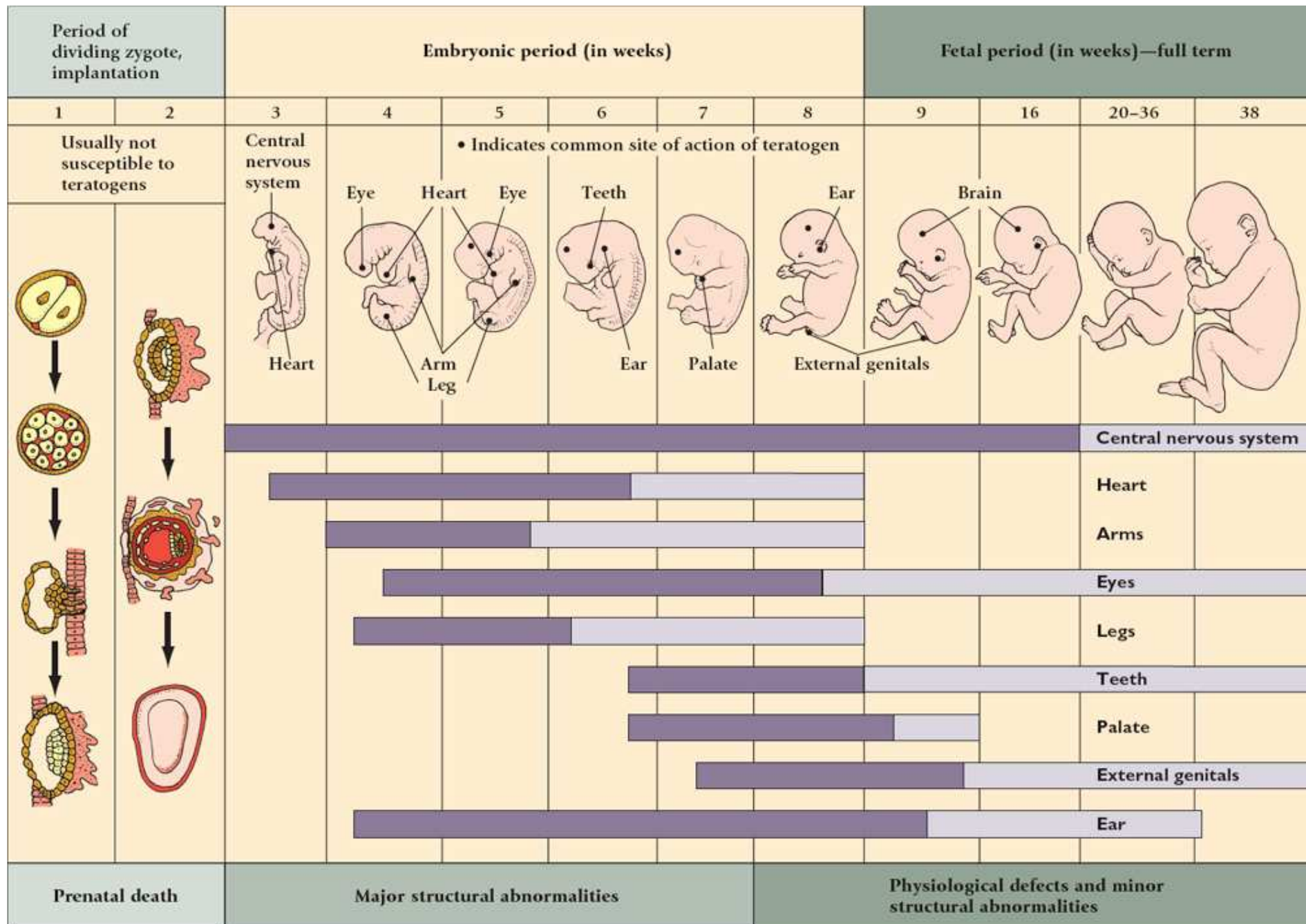
- Incidenca kongenitalnih anomalija je generalno niska
- Ne mogu se raditi kontrolisani eksperimenti na trudnicama
- Animalni testovi nisu uvek pouzdani
- Ponekad je potrebno produženo izlaganje leku
- Efekti mogu biti odloženi ili neprepoznati
- Mora postojati dovoljno veliki uzorak praćenih trudnoća
- Bihevioralne efekte je teško dokumentovati
- Mora postojati set karakterističnih oštećenja kao i “gestacijski prozor” u kom je moguća aktivnost teratogena i dokazan dozozavistan porast incidence oštećenja

Teratogeni potencijal leka

Teratogen je onaj lek koji ima **potencijal** da **pod određenim okolnostima** izazove permanentnu abnormalnost u strukturi ili funkciji ili dovede do usporenog rasta ili smrti embriona ili fetusa.

Da li će neki lek ispoljiti teratogeni potencijal zavisi od

- hemijske strukture
- farmakoloških dejstava leka
- načina primene
- doze, dužine i frekvence izlaganja
- stadijuma gestacije u kojem je došlo do izlaganja
- genetske predispozicije majke i/ili fetusa



Primeri kritičnog perioda za izlaganje nekim poznatim teratogenima

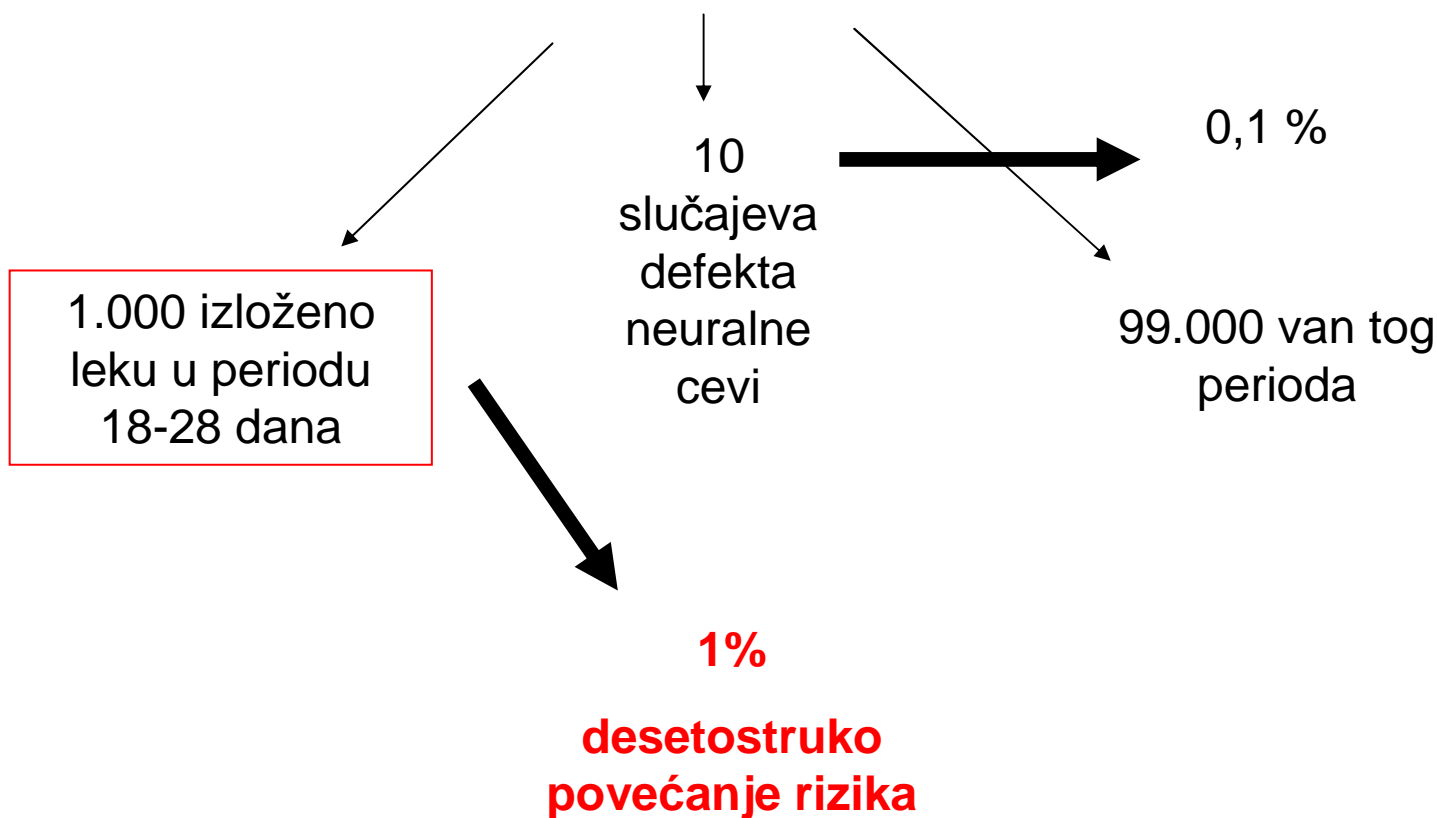
Teratogen	Critical Timing of Exposure
Thalidomide	Exposure between days 24 to 36 post-conception can produce limb and other defects (Moore 1998).
Diethylstilbestrol (DES)	Exposure before the 9th week post-conception leads to a precancerous vaginal adenosis in 73 percent of female offspring, but in only 7 percent of female offspring exposed after the 17th week post-conception. Clear-cell carcinoma has not been reported in female offspring who were exposed in utero after the 18th week post-conception (Herbst 1975).
ACE inhibitors	Exposure in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy is associated with fetal hypotension, renal tubular dysplasia, anuria-oligohydramnios, growth restriction, hypocalvaria, and death (Sedman 1995).
Warfarin	Exposure in the latter half of the 1st trimester (6 to 12 weeks post-conception) produces the greatest susceptibility to skeletal features of fetal warfarin syndrome (Scialli 1995).

Reviewer Guidance

Evaluating the Risk of Drug Exposure in Human Pregnancies, 2005

Formiranje neuralne cevi 18 - 28 dana nakon začeća

10.000 žena primilo neki lek **tokom prvog trimestra trudnoće**



Izvori informacija o bezbednosti lekova tokom trudnoće

- Trudnice se veoma retko uključuju u klinička ispitivanja
- Kada se lek tek pojavi na tržištu, obično ne sadrži podatke o efektima na humani embrionalni/fetalni razvoj
- Jedini podaci u SKL potiču iz studija o reproduktivnoj toksičnosti na životinjama
- Postmarketinško praćenje primene leka u trudnoći je od ključnog značaja za uočavanje lekom izazvanih fetalnih oštećenja
- Retrospektivne analize, pojedinačni izveštaji i epidemiološki podaci
- Vodiči i baze podataka!

FDA klasifikacija lekova u trudnoći



A: Nema rizika za fetus (adekvatne i dobro kontrolisane studije nisu pokazale rizik u I trimestru trudnoće i nema dokaza za rizik u kasnijim trimestrima).



B: Studije na životinjama nisu pokazale rizik, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi.



C: Studije na životinjama su pokazale neželjena dejstva na fetusu, ali nema odgovarajućih kontrolisanih studija kod ljudi. Korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku.



D: Postoje dokazi za rizik od oštećenja fetusa bazirani na podacima o neželjenim efektima tokom istraživanja ili postmarketinškog praćenja kod ljudi. Korist od primene može prevagnuti, uprkos potencijalnom riziku.



X: Studije na ljudima ili životinjama pokazale su fetalne abnormalnosti i/ili postoje dokazi o humanom fetalnom riziku bazirani na podacima o neželjenim efektima iz istraživanja ili marketinškog praćenja. Rizik jasno prevazilazi potencijalnu korist od primene leka u trudnoći.



Australian Government

Department of Health

Therapeutic Goods Administration

Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

- **Category A**
- Drugs which have been **taken by a large number of pregnant women** and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.
- **Category B1**
- Drugs which have been **taken by only a limited number of pregnant women** and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
- **B2, B3, C, D, X**

Primeri različite kategorizacije nekih lekova u dve zemlje

Lek	SAD	Australija
paracetamol	B	A
aspirin	D	C
amoksicilin	B	A
ko-amoksiklav	B	B1
paroksetin	D	C
triamcinolon	C	A
teofilin	C	A
temazepam	X	C

Ujedinjeno Kraljevstvo

- Nema klasičnu kategorizaciju
- British National Formulary (BNF) daje tabelu lekova koje treba izbegavati tokom trudnoće
- Informacije za svaki lek pojedinačno
- UK Teratology Information Service (UTIS)
(<http://www.uktis.org/>)
- electronic Medicines Compendium (eMC)
(<http://www.medicines.org.uk/emc/>)

Nedostaci FDA klasifikacije

- Formirana 1979. godine
- Nedostatak podataka iz humanih studija
- Ekstrapolacija sa oglednih životinja na ljude
- Bazirana na proceni rizika
- Nisu uključeni lekovi koji se izdaju bez recepta
- Koliko lekova spada u kategoriju A?
- Šta zapravo znači kategorija C?



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

List of Pregnancy Exposure Registries

- **Po nazivu oboljenja**

<http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm134848.htm#conditions>

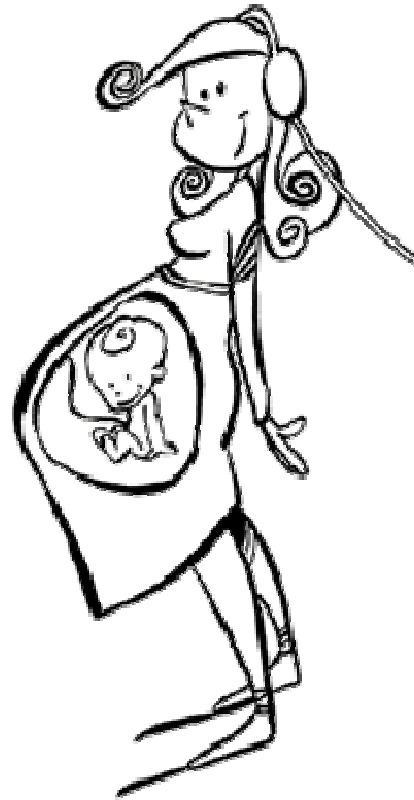
- **Po zaštićenom nazivu leka**

http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm134848.htm#Specific_Medical_Products

Odabrani *online* izvori informacija o bezbednosti primene lekova tokom trudnoće

- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities (<http://www.cdc.gov/NCBDDD/features/MedUsePregnancy-keyfindings.html>)
- Motherisk (<http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp>)
- National Birth Defects Prevention Study (<http://www.nbdps.org/>)
- US National Library of Medicine, Toxicology Data Network (TOXNET)
- Developmental and Reproductive Toxicology Database (DART)
- FDA: Pregnancy (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/WomensHealthTopics/ucm117976.htm>)
- Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/pregnancy/hcp.html>)

Najčešće primenjivani lekovi u trudnoći



Najčešće komplikacije u trudnoći

- Urinarne infekcije
- Vulvovaginalne infekcije
- Anemija
- GERB
- Hipertenzija
- DVT
- Gestacioni dijabetes

Najčešće propisivani lekovi

- Antibiotici
- Ginekološki antiinfektivni
- Preprati gvožđa
- Antacidi
- Analgetici
- Folna kiselina
- Antihipertenzivi

Antibiotici

- Većina antibiotika je bezbedna za primenu u trudnoći (*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*)
- Lekovi izbora su **oralni penicilini i cefalosporini**
- Za specifična oboljenja konsultovati odgovarajuće vodiče

Urinarne infekcije tokom trudnoće

- Antibiotiska terapija asimptomatske bakteriurije tokom trudnoće smanjuje rizik od infekcija gornjih mokraćnih puteva, prevremenog porođaja i male težine na porođaju

I linija terapije

- amoksicilin
- cefaleksin
- **Nitrofurantoin i sulfonamidi** se preporučuju tek od II trimestra (kada ne postoji alternativa)
- Izbegavti primenu trimetoprima u I trimestru i kod trudnica sa dokazanom deficijencijom folata ili malim dijetarnim unosom folata

Analgetici

- **Paracetamol**
- **Aspirin** (C ili D)
- male doze uz heparin ili LMWH kod trombofilije i rekurentnih pobačaja
- veće doze – kao i ostali NSAID
- **NSAID**: ibuprofen, diklofenak, flurbiprofen, meloksikam...
- Izbegavati u III trimestru: prevremeno zatvaranje ductusa arteriosusa i *in utero* plućna hipertenzija; odlaganje porođaja
- U I trimestru povećana učestalost spontanih pobačaja?
- Celekoksib i etorikoksib: teratogeni u animalnim studijama reproduktivne toksičnosti (izbegavati)

Preparati gvožđa



- **Anemija: Hb <110g/l u prvom trimestru, <105g/l u drugom i trećem trimestru i <100g/l postpartalno**
- Rutinska suplementacija gvožđa svim trudnicama se **ne preporučuje**
- Trudnicama sa dokazanom anemijom usled nedostatka gvožđa preporučuju se oralni preparati se 100-200 mg elementarnog gvožđa dnevno
- Trudnicama koje nemaju anemiju, ali imaju deficijenciju Fe, preporučuju se preparati koji sadrže 65mg elementarnog Fe dnevno (hemoglobin i serumski feritin proveravati posle 8 nedleja)
- Parenteralna primena Fe dolazi u obzir od II trimestra nadalje i postpartalno ukoliko oralna suplementacije nije dala rezultata

Antacidi

- Gorušica je prisutna kod 45-80% trudnica
- Antacidi i sukralfat (nije registrovan kod nas) su bezbedni tokom trudnoće, jer se ne resorbuju sistemski i predstavljaju prvu liniju izbora
- H₂ blokatori imaju prednost nad IPP jer se duže koriste pa ima više podataka o bezbednosti tokom trudnoće (ali IPP efikasniji !!!)
- **Lansoprazol** je IPP izbora tokom trudnoće (klasa B).

A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol.* 2012

Gestaciona hipertenzija

- Terapija je indikovana kada je **sistolni pritisak veći od 160 mm Hg i/ili dijastolni pritisak veći od 100-105 mm Hg.**
- Lekovi izbora su [metildopa](#) i [nifedipin](#) (American Association of Clinical Endocrinologists)
- Moguća je primena i antihipertenziva iz ostalih grupa (**labetalol, propranolol**) s izuzetkom ACE inhibitora i blokatora AT1 receptora.
- Diuretici: nisu teratogeni ali smanjuju volumen ekstracelularne tečnosti (hipoperfuzija) pa se izbegavaju

Depresija u trudnoći

- **SSRI:** citalopram, paroksetin, fluoksetin, sertralin...
- I trimestar: kongenitalne srčane anomalije
- III trimestar: sindrom obustave, plućna hipertenzija...
- Nelečena depresija: faktor rizika za sebe

- **Benzodiazepini:** diazepam, lorazepam, alprazolam
- III trimestar: hipotonija, depresija disanja, hipotermija, sindrom obustave
- Izbegavati redovnu primenu



Institut
za mentalno
zdravlje

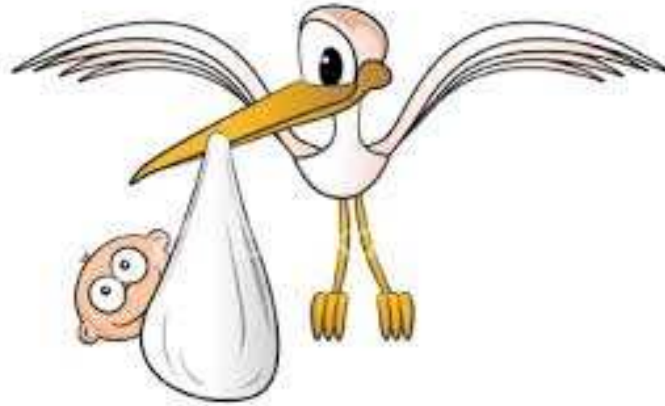


ИНСТИТУТ ЗА МЕНТАЛНО ЗДРАВЉЕ
Палмотићева 37
БЕОГРАД

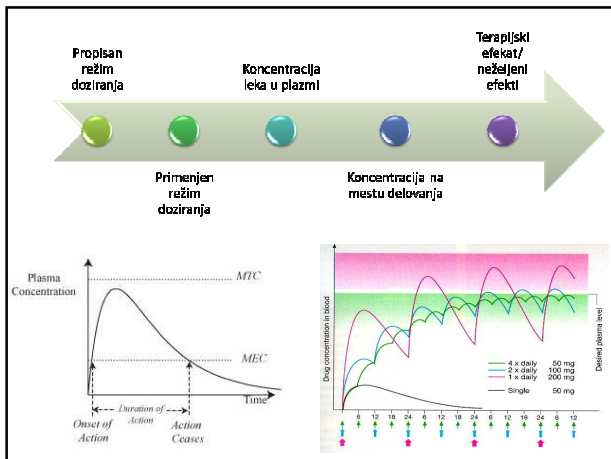
**КЛИНИКА
ЗА ОДРАСЛЕ**

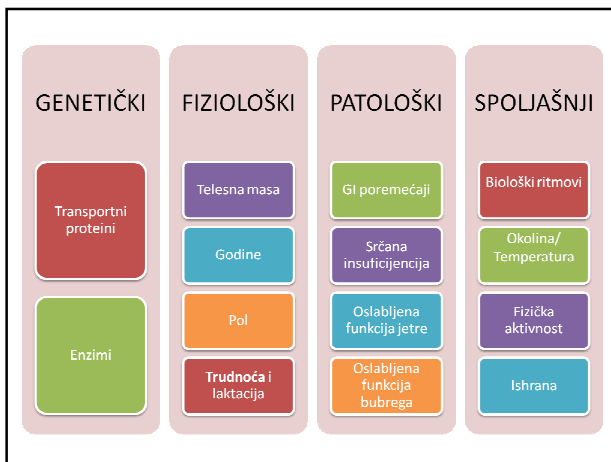
**Одељење за специјалистичко-консултативне
прегледе**

**Одсек за перинаталну и репродуктивну
психијатрију**



Hvala na pažnji!





VII Farmakoterapijski pristup "Farmakoterapija u trudnoći"
15.12.2013.

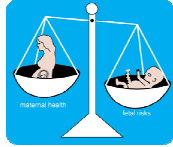
SPECIFIČNOSTI FARMAKOKINETIKE U TRUDNOĆI

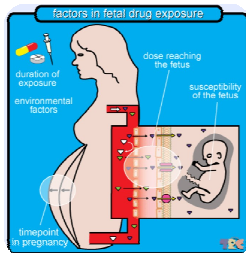
doc. dr Katarina Vučičević
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet



Rezultati kliničkih studije

- Nedovoljan broj
 - Neophodne
 - Etički razlozi
-
- FDA Guidance Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, oktober 2004





- 3 prostora: majka, fetus, amnionska tečnost
- razmatraju se i karakteristike placente
- značajne fiziološke i biohemijske promene
- pojačano lučenje progesterona, estrogena, prolaktina, tiroidnih i hormona nadbubrega: ↑ bazalnog metabolizma

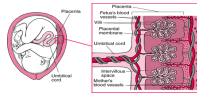
Table 1: Pregnancy-induced physiologic changes during near term.

System	Parameter	Non pregnant	Pregnant
Cardiovascular	Cardiac output (L/min)	4.0	7.0
	Heart rate (beats per min)	70	90
	Stroke volume (mL)	65	85
	Plasma volume (L)	2.6	3.5
	Colloid osmotic pressure (mmHg)	22.0	18.2
	Total peripheral arterial resistance (dyne s cm ⁻⁵)	1530	1210
Respiratory	Total lung capacity (mL)	4225	4080
	Residual volume (mL)	965	770
	Tidal volume (mL)	485	680
	Minute O ₂ uptake	201	265
Liver	Portal vein blood flow (L/min)	1.25	1.92
	Hepatic artery blood flow (L/min)	0.57	1.06*
Renal	Glomerular filtration rate (mL/min)	97	144
	Creatinine (mg/dL)	0.7	0.5

*Difference was not statistically significant.

Placenta

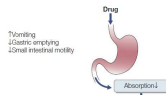
- Placenta razdvaja cirkulaciju majke i fetusa (razmena kiseonika, ugljen-dioksida, hranljivih materija)
- mehanizmi prolaska lekova
 - Pasivna difuzija
 - Olakšana difuzija
 - Aktivni transport
- P-glikoprotein
- faktori koji utiču na transport kroz placentu (liposolubilnost, veličina molekula, stepen jonizacije, vezanost za proteine plazme)
- metabolički potencijal placente: uticaj na ukupan CL leka
- dokazano prisustvo oksidaza, reduktaza, hidrolaza, kao i specifične oksidaze (CYP1A1) kod pušača, odsustvo glukuronil-transferaza



Resorpcija

GIT

- ↓sekrecija HCL
- ↓pokretljivost GIT
 - ↑vreme prolaska kroz želudac i tanko crevo: produžena i povećana resorpcija: ↑ t_{max} (↓ k_{res}), ↓ C_{max} (analgetici, antiemetici)
- povraćanje: resorpcija?



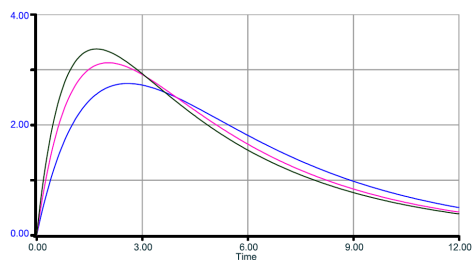
PLUĆA

- hiperventilacija i hemodinamske promene - ↑resorpcija aerosola

TRANSDERMALNA

- Vazodilatacija - ↑resorpcija

Uticaj k_{res} , t_{max} na C_p -t



Sastav organizma tokom trudnoće

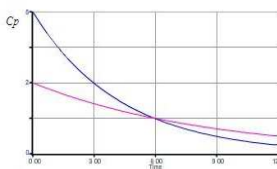
	TM (kg)	PLAZMA (l/kg)	ECT (l/kg)	UTT (l/kg)
ŽENA	< 70	0.49	0.189	0.516
	70 – 80		0.156	0.415
	> 80		0.151	0.389
ŽENA TOKOM TRUDNOĆE	< 70	0.67	0.257	0.572
	70 – 80		0.255	0.514
	> 80		0.240	0.454

Clin Pharmacol Ther 1986;40:321-8.

Raspodela

- \uparrow volumen plazme - \uparrow UTT za 5-8 l (\uparrow Vd hidrosol.lek)
 - \downarrow konc. albumina (za 15-30%) - \uparrow konc. slobodne frakcije salicilata, fenitoina, diazepama
- } ?
- \uparrow masnog tkiva
 - \uparrow Vd lipofilnih lekova, duže zadržavanje u organizmu

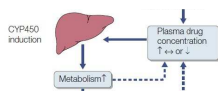
Uticaj promene u Vd na C-t



$$D_i \cdot F = Vd \cdot C_{p_{th}}$$

Metabolizam

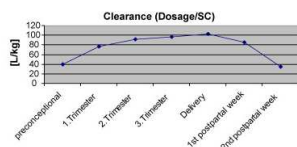
- ↑ sekrecija estrogena i progesterona utiče na aktivnost - CL ↑ ↓
 - neki CYP450 su indukovani estrogenom i progesteronom (fenitoin)
 - neki su kompetitivno inhibirani estrogenom i progesteronom (teofilin)



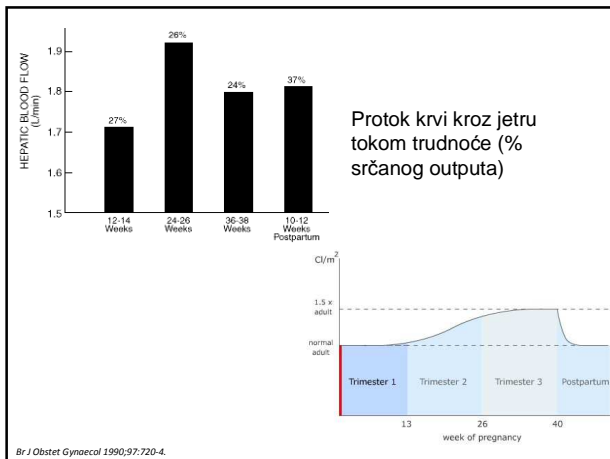
izoenzim	supstrat	I trim.	II trim.	III trim.
CYP 1A2	kofein	↓33%	↓50%	↓65%
CYP 2A6	nikotin	/	↑54%	↑54%
CYP 2C9	fenitoin, varfarin, glipizid, NSAIL	↔	↔	↑20%
CYP 2D6	metoprolol, fluoksetin, nortriptilin	/	/	↑50%
CYP 3A4	kortizol	/	/	↑ var.
UGT 1A4	lamotrigin	↑200%	↑200%	↑300%

ANTIPILEPTICI

- povećan CL
- niže koncentracije LTG, CBZ, fenitoina
- razlike između trimestara

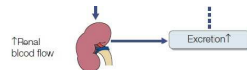


[L/kg]	Pre-conceptual	1 Trimester	2 Trimester	3 Trimester	Delivery	1 st postpartal week	2 nd postpartal week
Median LTG-clearance	39	77	92	97	103	85	35
25% Percentile	39	68	76	74	71	71	35
75% Percentile	41	154	167	110	179	159	36



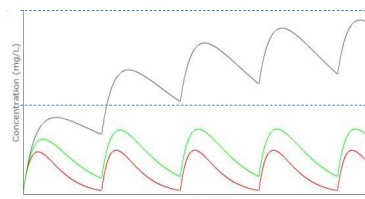
Izlučivanje

- ↑ GFR 50% (I trimestar)
- ↑ GFR 80% (II trimestar)
 - ↑ CL ampicilina, cefuroksima, cefazolina (GFR+TS)
 - ↑ CL_R penicilina, digoksina - potreba za ↑ frekvencom doziranja penicilina
- potreba korekcije doze:
 - litijum, sotalol i niskomolekularni heparin (↑ doze u III trimestru)
 - ako je primarni put izlučivanja putem bubrega
 - u nepromenjenom obliku: ↑ doze za 20-65%.



Uticaj promene u CL na C-t

$$CL = CL_H + CL_R$$



$$\frac{D \cdot F}{\tau} = CL \cdot C_{th}$$

$$\tau_{max} = 1.44 \cdot t_{1/2} \cdot \ln \frac{C_{max}^{SS}}{C_{min}^{SS}}$$

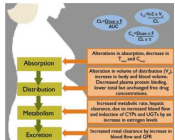
Table 2: Pregnancy-induced pharmacokinetic changes for selected drugs.

Drug	Half-life	Clearance	Protein binding (%)	Bioavailability	Time during pregnancy change noted
Cefatrizine	Decreased (1.5 h)	Increases	60	43%	19–24 weeks
Amoxicillin	Decreased (1.2 h)	Increases		95%	Delivery second and third Trimester and postpartum
Cefuroxime	Decreased (44 min)	Increases		30–50%	Delivery
Zidovudine	Unchanged (1.1 h)	Increases	<25	63%	Delivery
Lamivudine	Unchanged (6 h)	No change	10–50	55%	38 to Delivery
Saquinavir	Unchanged (9–15 h)		98%		Delivery
Lopinavir	Unchanged (5–6 h)	Decreases	99%	37%	30–36 weeks
Nelfinavir	Unchanged (3–5 h)		98%		2nd and 3rd trimester
Ritonavir	Unchanged (3–5 h)		99%		Delivery
Glyburide	Unchanged (4 h)	Increases	98%	Decreases	28–38 weeks
Digoxin	Decreased (38 h)	Increases	33%	60%	3rd trimester
Midazolam	Unchanged (2.5 h)	Increases	30%	24%	28–32 weeks
Lamotrigine	15–24 h	Increases	98%	55%	Throughout pregnancy
Caffeine	Increased (10.5 h)	Decreases			36–40 weeks

Clinical Therapeutics in Pregnancy. J Biomed Biotech 2011; doi: 10.1155/2011/783528

Zaključak

- Nedovoljan broj kliničkih studija
- Istovremeni uticaj više faktora na FK procese
- Vd i CL određuju konc. u krvi
- Promene u FK parametrima imaju klinički značaj kada utiču na efekat, neželjene efekte i kada postoji potreba za korekcijom režima doziranja



Literatura

- FDA Guidance Pharmacokinetics in Pregnancy — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm072133.pdf>
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 9th edition: Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- Maisa NF, Donald RM. Clinical Therapeutics in Pregnancy. J Biomed Biotech 2011; doi: 10.1155/2011/ 783528
- Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. Epilepsy Research 2009;85:60-4.
- Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia 2013;54(3):405-14
- Changes in Antidepressant Metabolism and Dosing Across Pregnancy and Early Postpartum. J Clin Psychiatry 2008;69:1-7.



Klinika za neurologiju

Klinički centar Srbije

Terapija epilepsije kod trudnica

Aleksandar J. Ristić

Naučni značaj



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Zajednički mehanizam kojim antiepileptički lekovi ostvaruju svoje dejstvo ***je smanjenje komunikacije između nervnih ćelija***
- Tokom intrauterinog razvoja ***neometena i pravovremena komunikacija je uslov*** za diferencijaciju, proliferaciju i migraciju ćelija i formiranje tkiva i organa
- "Prirodni" model za izučavanje ontogeneze

Medicinski i socijalni značaj



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Mogućnost *smrtnog ishoda* u slučaju prekida uzimanja AEL tokom trudnoće
- Mogućnost *prekida (gubitka) trudnoće ili povreda trudnice i ploda*
- Veća učestalost *malformacija i anomalija*
- Mogući *sporiji postnatalni razvoj deteta (naročito kognitivni)*

Da li trudnica sa epilepsijom treba da se leči antiepilepticima?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

• **Trudnica
da ne
prima
lekove**

Šteta od
uzimanja lekova
> korist
primenom
lekova



• **Trudnica
da prima
lekove**

Korist od
uzimanja
lekova > šteta
primenom
lekova

Razlozi da trudnica prima antiepileptičke lekove



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Češće komplikacije trudnoće (?)
 - češći pobačaj ili prerani porođaj (?)
- Supresija srčane aktivnosti fetusa (✓)
- Mogućnost usporenog postnatalnog razvoja dece (?)
- Stigme, predrasude, neprilagođenost (✓)

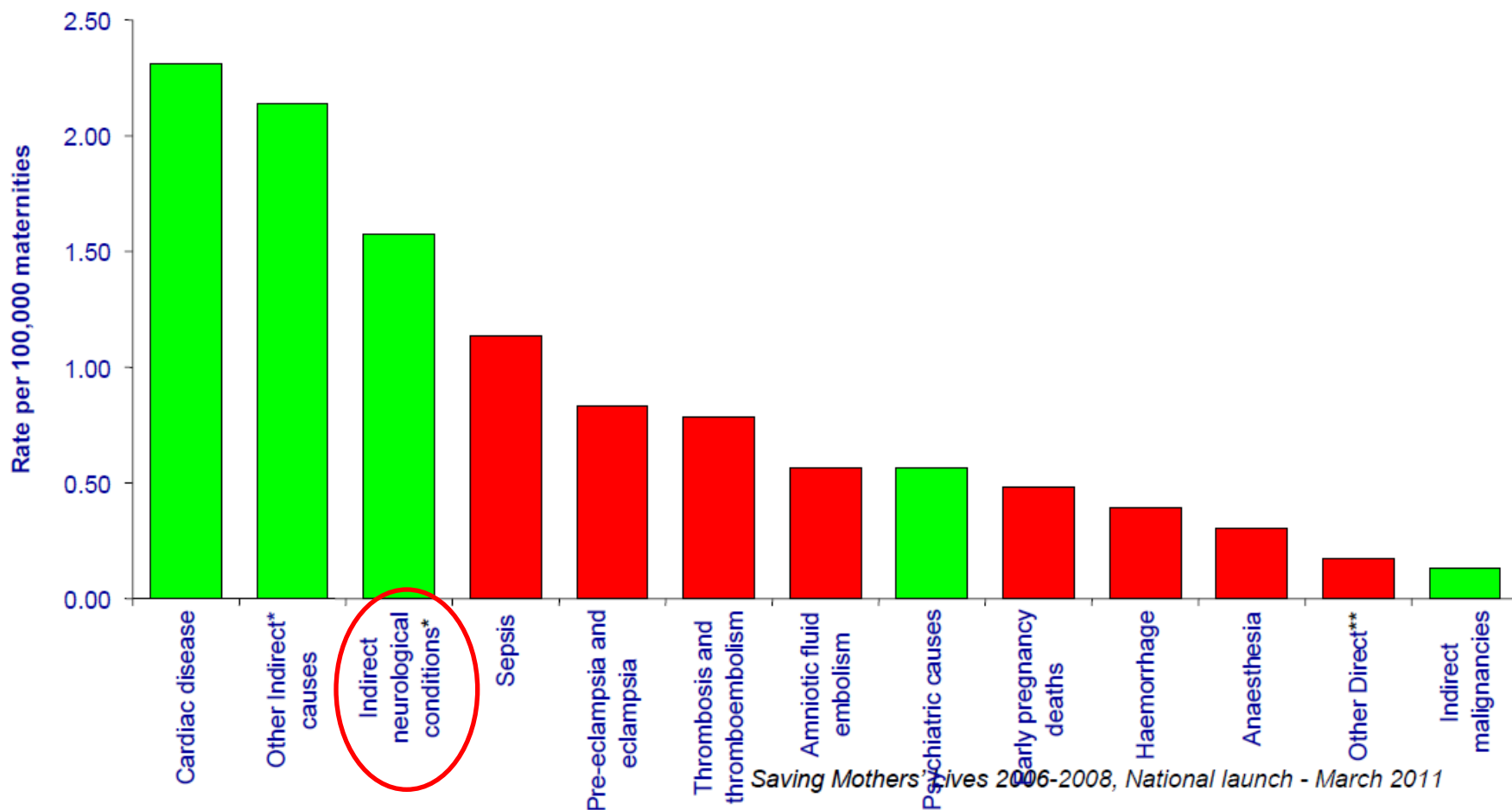
•Povećan mortalitet trudnica (✓)



Saving mothers lives

(ex. *“Why mothers die”*)

Confidential Enquiries into Maternal Deaths



Saving Mothers' Lives 2006-2008, National launch - March 2011



Saving mothers lives

(ex. “*Why mothers die*”)

Confidential Enquiries into Maternal Deaths



Velika Britanija (www.cemach.org.uk)	1994-1996	2000-2002
--	------------------	------------------

Trudnoća (ukupno)	2.197.640	1.997.472
Smrt trudnica (ukupno)	268 (0,012%)	261 (0,013%)

Trudnica sa epilepsijom (ukupno)	10.988	9.987
Smrt trudnica sa epilepsijom (ukupno)	19 (0,17%) (x14)	13 (0,13%) (x10)

Šta je zajedničko za trudnice sa epilepsijom koje su umrle?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Slabo kontrolisani nar	1/19
Bez lekova	19
P1	9
Nea	
Asp.	10/19
Nedo	8/19

**NEADEKVATNO
LEČENA EPILEPSIJA
ILI PREKID
UZIMANJA LEKOVA**

o smrti

Razlozi da trudnica ne prima antiepileptičke lekove



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Neželjena dejstva lekova (kao i van trudnoće)
- Koncentracija AEL se smanjuje u trudnoći
- Kompetativna inhibicija dejstva vitamina K
 - mogućnost neonatalnog krvavljenja
- Prelazak AEL u majčino mleko

• **Teratogenost lekova**

- malformacije ploda (4-8%)
- anomalije ploda (10-20%)
- poremećen postnatalni razvoj (?%)

Epilepsy drug restricted over birth defect risk

By Oliver Wright
Health Correspondent

DOCTORS have been warned by the Government not to prescribe young women a common epilepsy drug that is known to cause birth defects.

The move comes after *The Times* highlighted the risks of the drug, which is still routinely prescribed by doctors despite it

The Commission on Human Medicines says GPs should stop using valproate

might become pregnant because it caused a seven-fold risk than alternative medication. A recent study of more than 2,000 pregnant women with epilepsy found that those taking sodium valproate, often prescribed under the brand name Epilim, were almost twice as likely to have babies with birth defects than those on other epilepsy medication.

The study, by doctors at the Royal Victoria Hospital in Belfast, found that women taking the drug had a 7.2 per cent risk of giving birth to babies with

Mothers sue over epilepsy drug damage

By Oliver Wright

Mothers of children with

evidence to show that these women were not advised of the risks they faced and were not

lack of communication within the NHS and call for more epilepsy medication and a review

babies with foetal abnormalities. In a group of 90 women who had their drug stopped

Professor David Chadwick, consultant in neurology at the Walton Centre in Liverpool

A report in *The Times* of January 2002, stemming from the prescription of sodium valproate

spina bifida, heart disease, skeletal and other deformities. Women on another epilepsy medication had that risk reduced to 2.3 per cent.

times higher than in the general population," the report concluded.

"An increased incidence has been demonstrated in infants

Betts, a consultant neuropsychiatrist at the University of Birmingham, told the medical magazine *Pulse*.

"I know they're more expen-

na billion."

the char-

that it

I ovo sada znaju svi, čak i novinari

were that many other parents will also make claims. As a result of the concern, the safety committee started an investigation into the drug that has now been published.

It said that women who could become pregnant should not be started on the drug without specialist neurological advice. Women who were already taking the drug should also seek specialist advice about moving to alternative medications. "The risk of congenital malformations in infants born to mothers is approximately two to three

of childbearing potential should not be started on sodium valproate without specialist neurological advice."

But some doctors have expressed concern that the guidance contradicts advice due out from the National Institute for Clinical Excellence, which recommends sodium valproate as a first-line treatment.

The doctors said that the greater expense of the newer drugs was more than offset by the cost to society of children born with defects. "In women it is much better to start with lamotrigine or Keppra," Tim

welcomed the decision. "We are pleased that the committee has made this decision, which we have been pressing for for a long time," she said.

"While we realise that for some women sodium valproate is the most appropriate drug to control their condition, we do believe they should all be assessed by a specialist and their medication reviewed."

Epilepsy Action says that one in every 130 people in Britain suffers from epilepsy. About 40 per cent are of childbearing age. The charity runs a helpline on 0808 8005050.

Klinička (i životna) dilema



Klinika za neurologiju

Klinički centar Srbije





Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Težnja ka punom zdravlju

Kroz naučni (egzaktni) pristup

Kroz pojedinačna iskustva



Konvencionalna medicina



Alternativna medicina



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

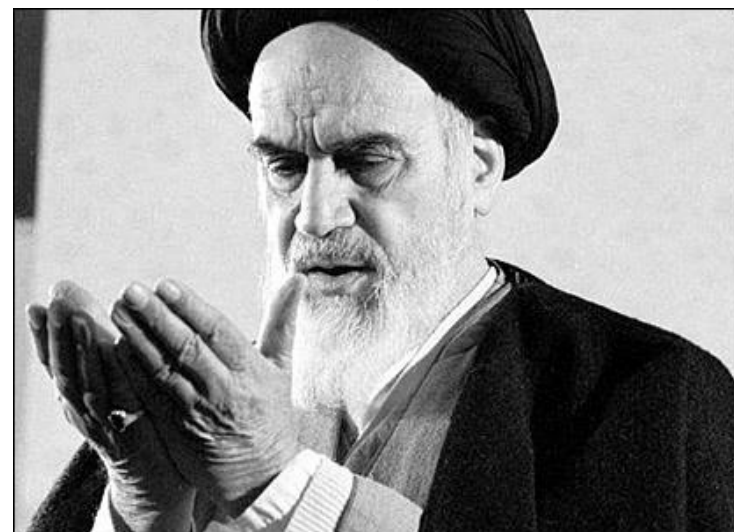
Težnja ka Bogu

Kroz Bibliju

Kroz Kuran



Hrišćanstvo



Islam

Da li trudnica sa epilepsijom
treba da se leči antiepilepticima?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

...zapravo, stvar je na osnovu procene rizika od
nelečene epilepsije i procene rizika od
teratogenosti antiepileptičnih lekova jasna...

• Trudnica **TREBA**

da uzima antiepileptičke lekove u trudnoći



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Da li epilepsija utiče na trudnoću?



Da li trudnoća utiče na epilepsiju?

Uticaj trudnoće na epilepsiju



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Dejstvo na epilepsiju	Klasična literatura	Cantrell, 1998
Pogoršanje *	35%	21%
Poboljšanje	10%	4%
Bez promene	55%	75%
Bez napada	?	62%

Razlozi za pogoršanje* (*Najčešće kod bolesnica sa terapijski refraktarnim napadima)	Slaba komplijansa (briga za potomstvo)
	Izmena obrasca spavanja
	Izmena psihosocijalnog statusa (stres)
	Hormonske promene (↑estrogena)
	Izmena kinetike lekova

Tijana (prvi pregled)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- 25 godina, profesor srpske književnosti i jezika
 - Na pregled dolazi sa ocem i sestrom
- Jedan generalizovani toničko-klonički napad posle neprospavane noći mesec dana pre pregleda (spremala poslednji ispit)
- EEG pokazuje epileptiformnu abnormalnost
- Kasni joj menstruacija 2 nedelje
- Saopštava se da je verovatnoća pojave sledećeg antiepileptičnog napada velika (preko 85%)
 - Savetuje se Keppra (levetiracetam) 1000mg

Tijana (6 nedelja kasnije)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Vanredni kontrolni pregled
 - Na pregled dolazi sa ocem i budućim suprugom
- “U 6. sam nedelji trudnoće i neću da pijem lek”
- Ipak bi trebalo, ovaj lek je bezbedan u trudnoći prema svemu što do sada znamo o njemu. Imaš epilepsiju i TREBA da piješ lek. Da li tvoj budući muž zna da imaš epilepsiju...
- “Zna, ali ne želi da veruje (osmeh i pogled u mladića)...Neću da pijem lek, nemojte da se ljutite...”

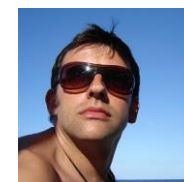


Tijana (2 meseca kasnije)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Vanredni kontrolni pregled
 - Na pregled dolazi sa sestrom
- “Venčala sam se pre mesec dana. Slabo sam spavala noć pre venčanja. Na dan venčanja imala sam napad i ne sećam se polovine venčanja. Počela sam da pijem 250mg Keppre”
- Nedovoljno, najmanje 1000mg
- “Neću, nemojte da se ljutite... Beba je dobro... UZ je odličan”



Tijana (4 meseca kasnije)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Vanredni kontrolni pregled
 - Na pregled dolazi sa sestrom
- “Nisam imala napade. Porođaj očekujem svaki čas. Beba je dobro. UZ je odličan. Pijem 500mg Keppre”
- Nedovoljno, najmanje 1000mg
- “Neću, nemojte da se ljutite...”



Tijana (1 nedelju kasnije)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Epilog:

Tijanu je suprug ostavio dva meseca posle rođenja kćerke M.

Tijana uzima lekove i nema napade
Kćerkica M. je zdrava i dobro napreduje

- Ona izgleda stvarno ima epilepsiju

Izmena kinetike antiepileptičkih lekova tokom trudnoće



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Koncentracija AEL se smanjuje sa napredovanjem trudnoće
 - uprkos nepromenjenoj dozi AEL
- 50% trudnica dobiju napad kada su koncentracije AEL u plazmi niske
- Izraženo za većinu antiepileptičkih lekova
 - karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, valproat...

Mehanizam izmenjene kinetike



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Oslobađanje lekova iz veze sa proteinima
- Povećanje zapremine plazme
- Povećanje protoka krvi kroz bubrege
- Povećanje glukuronidizacije
 - ukupna koncentracija se smanjuje za sve AEL
- Posle porođaja
 - koncentracija se za par dana vraća na raniju
 - **moгуćnost intoksikacije!**

Fiziološke promene u organizmu trudnice i njihov uticaj na farmakokinetiku AE lekova



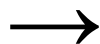
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

↑ količina vode



↓ koncentracija u krvi

↑ minutni volumen



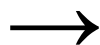
↑ hepatski protok

↑ renalni protok



↑ renalni klirens

↑ aktivnost CYP



↑ metabolizam jetre

↓ maternalni albumini



↑ slobodna frakcija leka

Rezultat: ubrzana eliminacija antiepileptičkih lekova!



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Da li epilepsija utiče na trudnoću?



Da li trudnoća utiče na epilepsiju?
Uticaj je mali (odnosi se na kinetiku lekova)

Uticaj epilepsije na trudnoću



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

128.049 trudnica		
741 trudnica sa epilepsijom		128.308 trudnica bez epilepsije
233 sa lekovima	508 bez lekova	
20,6% malformacije i anomalije	8,5% malformacije i anomalije	8,6% malformacije i anomalije
Malformacije nisu posledica genetskih karakteristika roditelja niti same epilepsije već in utero izloženosti antiepileptičkim lekovima		

Teratogeno dejstvo je posledica lekova a ne karakteristike epilepsije ni genetike roditelja

- Meta analiza 10 randomizovanih studija objavljenih do 2004. godine
 - učestalost malformacija kod dece majki sa epilepsijom koje nisu tokom trudnoće uzimale lekove protiv epilepsije je slična kao i kod žena koje nemaju epilepsiju (i takođe ne uzimaju nikakve lekove)
- **Primena antiepileptičkih (i drugih) lekova je odgovarna za malformacije, a ne postojanje epilepsije**

Uticaj epilepsije na trudnicu, trudnoću i plod (EURAP)?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- 60% trudnica nema napade u trudnoći
- Bez razlike između II i III trimestra po pitanju pogoršanja kontrole napada
- Napadi tokom porođaja: **3,5% (1 na 28)**
- Učestalost epileptičkog statusa: **2% (1 na 50)**
- Učestalost mrtvorodenosti: **1,5%**
- Bez smrtnih ishoda kod trudnica/porodilja
– **grupa bolesnika koja se bolje nadgleda**

Komplikacije trudnoće vezane za epileptičke napade



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Hyperemesis gravidarum
- Vaginalna krvavljenja
- Eklampsija
- Prevremeni porođaj
- Produženi porođaj
- Potreba za carskim rezom
 - rizik je povećan 1,5-3 puta
 - u mnogim studijama **p=NS**

Neonatalna i infantilna smrtnost kod bolesnica sa epilepsijom



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Nenormalnost	Epilepsija	Kontrola
Mrtvorodenost	1,3-14%	1,2-7,8%
Postnatalna smrt	1,3-7,8%	1,0-3,9%

- Povećana smrtnost dece rođene od majki sa epilepsijom
 - u mnogim studijama **p=NS**



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

→
Da li epilepsija utiče na trudnoću?

Uticaj je mali

←
Da li trudnoća utiče na epilepsiju?

Uticaj je mali (odnosi se na kinetiku lekova)

Kakav je uticaj epilepsije na trudnoću i trudnoće na epilepsiju?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Mali uticaj epilepsije na trudnoću

Mali uticaj trudnoće na epilepsiju

**Veliki uticaj AE lekova na
trudnoću**

Da li, ipak, žena sa epilepsijom
treba da rodi ukoliko ostane trudna?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **TREBA!**
- **šansa bolesnice da
iznese normalnu
trudnoću je >90%**

Da li prekinuti ili nadgledati trudnoću?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Trudnoću ne prekidati samo zbog izloženosti ploda AE leku kao potencijalnom teratogenu**
- **Dokazati da li je plod normalan ili oštećen**
 - pažljivo nadgledati trudnoću

Kako se posebno nadgleda trudnoća žene sa epilepsijom?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Dokazati do 20. nedelje sa visokom verovatnoćom da je plod**
 - ili zdrav (>90% trudnoća)
 - ili malformisan (<10% trudnoća)
- **primenom jednostavnih neinvazivnih metoda**
 - alfa feto protein u krvi (10-12 nedelja)
 - ekspertski ultrazvuk (16-20 nedelja)
 - fetalna ehokardiografija (~24 nedelje)

Da li žena sa epilepsijom treba da rodi ukoliko ostane trudna?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Ako je plod zdrav**
 - **nastaviti trudnoću (>90%)**
- **Ako je plod malformisan**
 - **prekinuti trudnoću (<10%)**
- **Zaključak može da se donese do 20. nedelje trudnoće**

Ekspertski ultrazvuk između 16-20 nedelje (kod nas u 23. nedelji)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Normalan nalaz fetalnog ultrazvuka



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **16 nedelja**: najranije vreme kada mogu da se pouzdano vide detalji fetusa
- Anatomski ultrazvuk:
 - pregled i verifikacija anatomske normalnosti svih važnih organa fetusa
- Pouzdanost > 95%
- **Nedovoljna pouzdanost za srčane mane!**
 - potrebna je fetalna ehokardiografija (24. nedelja)

Lakše je u 30. nedelji, ali
tada je možda kasno



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Šta nam preostaje sem da
nadgledamo trudnicu ako se javi?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Pripremiti ženu sa epilepsijom pre nego što zatrudni!**

Kako se žena sa trudnoćom priprema za trudnoću



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Ispravna dijagnoza
- Optimalno lečenje
 - hirurgija epilepsije
 - implantacija VNS
 - primena malih doza lekova
 - korišćenje monoterapije
 - korišćenje neteratogenih lekova

Šta je najveći problem
odnosa
epilepsije i trudnoće?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Uticaaj AE
lekova na plod
(teratogenost)**

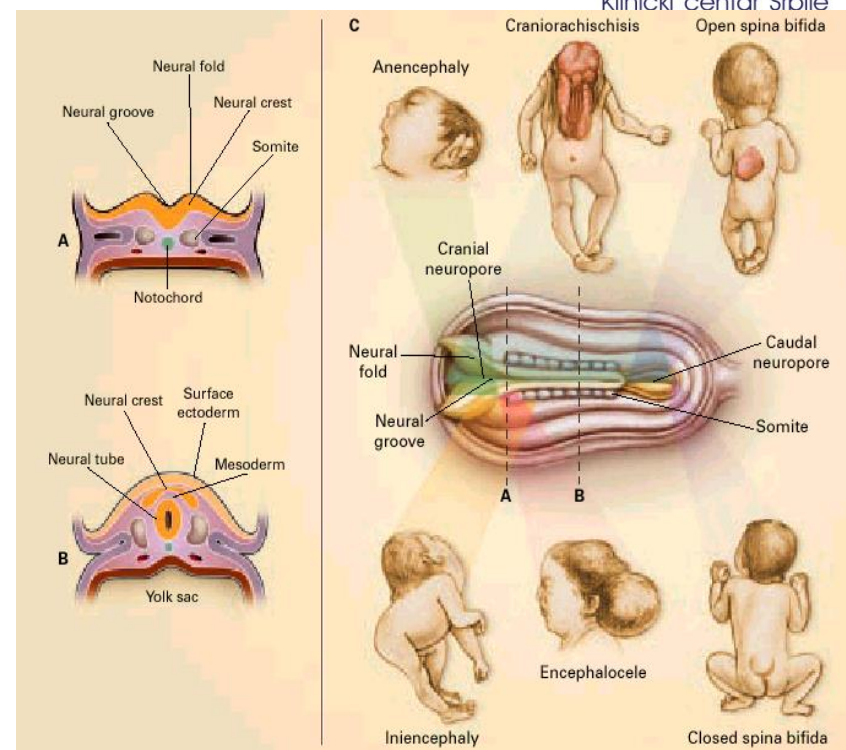
Teratogeni potencijal lekova



Klinika za neurologiju

Klinički centar Srbije

- **Teras, teratos**
(teras, teratos)
=nakaza



- **Mnogi lekovi koji se koriste u medicini**
imaju teratogeni potencijal

Acta Paedopsychiatr 1963;30:401-5.

Embryopathy during pregnancy caused by taking anticonvulsants

Mullers-Kuppers Von M.



mefenitoin

- mikrocefalija
- rascep nepca
- IQ 60

Ključna pitanja teratogenosti AE lekova



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

1.	Koji je mehanizam teratogenosti AE lekova?
2.	Kolika je "prosečna" teratogenost AE lekova?
3.	Kada se tokom trudnoće javljaju malformacije?
4.	Kakva je teratogenost AE lekova u odnosu na druge lekove/supstance?
5.	Koje malformacije su izazivane AE lekovima?
6.	Kolika je teratogenost pojedinih AE lekova?
7.	Koji preventivni postupci mogu da smanje štetno teretogeno dejstvo AE lekova?

Inhibicija funkcije histona



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Histoni imaju važnu ulogu u kontroli transkripcije gena**
- **Histoni + DNA = hromozomi**



Kontrola transkripcije uz acetilaciju i deacitlaciju histona



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **acetiltransferaza histona**
 - ↑ transkripcija
- **deacetilaza histona (HDAC)**
 - ↓ transkripcije
- **VPA + teratogeni VPA analozi
inhibiraju HDAC**

Teorijski vs. realni rizik



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Nisu sve trudnice (bez epilepsije ili sa njom) koje su izložene antiepileptičkim lekovima pod teorijskim rizikom od **2-4%** da rode malformisanu decu
- U prisustvu **teratogenog agensa** trudnice sa **genetskom varijantom metabolizma** su pod velikim rizikom (npr. **25%**, **50%** ili **100%**), dok druge nisu uopšte pod rizikom

Terorista vs. plaćeni ubica



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Terorista suludo ubija svakog ko je u dometu bombe ili drugog razornog sredstva čime neselektivno zastrašuje celu populaciju
- Plaćeni ubica hladonkrovno ubija samo svoju metu sa kojom je direktno ili indirektno povezan i kojoj je ta veza možda i poznata, dok su drugi pošteđeni

Teratogenost AE lekova se ponaša po principima plaćenog ubice



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Teratogenost antiepileptičkih lekova



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Antiepileptički lekovi su teratogeni ciljano, samo za neke žene, za one sa **farmakogenetskim defektom enzima** koji učestvuju u metabolizmu leka, a ne ravnomerno za sve žene koje su izložene leku

...ali...



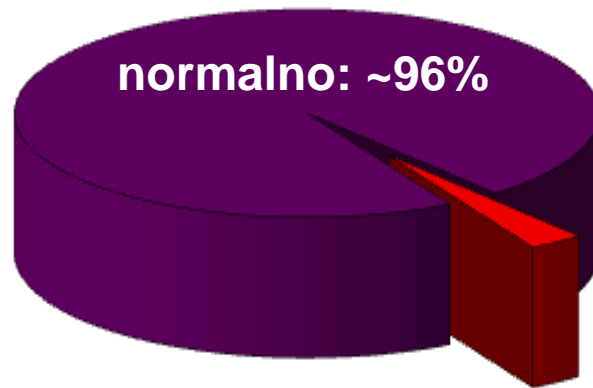
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Velike doze leka mogu da smanje "selektivnost" teratogenog leka
- Razni kofaktori nisu dovoljno ispitani
 - politerapija
 - vrsta i težina epilepsije
 - neepileptička komedikacija
 - pušenje, korišćenje alkohola, psihoaktivnih supstanci
 - iradijacija

Kolika je "prosečna" teratogenost antiepileptičkih lekova?

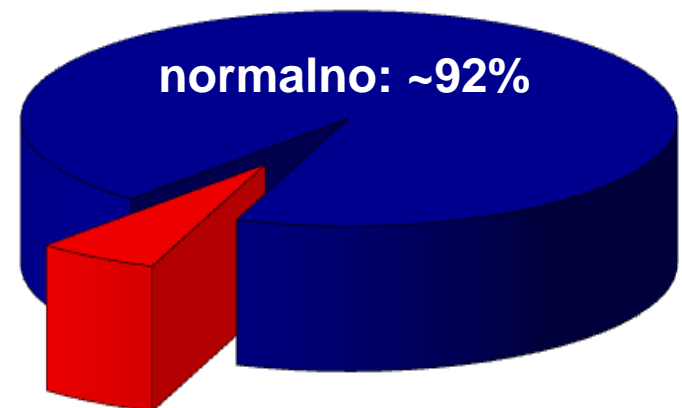
- Rizik za pojavu malformacija je ~2 puta veći kod žena sa epilepsijom u odnosu na žene bez epilepsije

**opšta populacija
(2-4%)**



2 - 4%

**žene sa epilepsijom
(4-8%)**



4 - 8%

Učestalost malformacija u opštoj populaciji/kod trudnica lečenih AEL



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- EUROCAT registar svih malformacija
 - **98.075 malformacija na 3.881.592 porođaja (2,5%)**
- EURAP registar trudnica sa epilepsijom
 - **382/6619 (5,8%) trudnica sa epilepsijom (maj 2010)**
 - **445/9034 (4,9%) trudnica sa epilepsijom (maj 2012)**

Koje malformacije izazivaju antiepileptički lekovi?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Kongenitalne malformacije**
 - fizički defekt koji ugrožava život ili funkciju organa ili dela tela i zahteva hiruršku korekciju ukoliko je moguća
- **Anomalije/dizmorfizam**
 - blaži vidljivi defekti u građi delova tela koji im ne ugrožavaju funkciju čija se izraženost smanjuje sa rastom deteta
- **Usporen postnatalni kognitivni razvoj**
 - manja inteligencija nego kod braće/sestara koji u trudnoći majke nisu bili izloženi AE leku (valproat)

Odnos kongenitalnih malformacija, anomalija i kognitivnog razvoja



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Malformacije

formiraju se u prva 3 meseca

mogu da se nadgledaju ekspertskim ultrazvukom

mogu da se koriguju hirurgijom

Anomalije

formira se tokom cele gestacije

teško mogu da se nadgledaju u kasnoj trudnoći

vremenom se spontano ublažavaju

Kognitivni razvoj

formira se tokom cele gestacije, kao i postnatalno

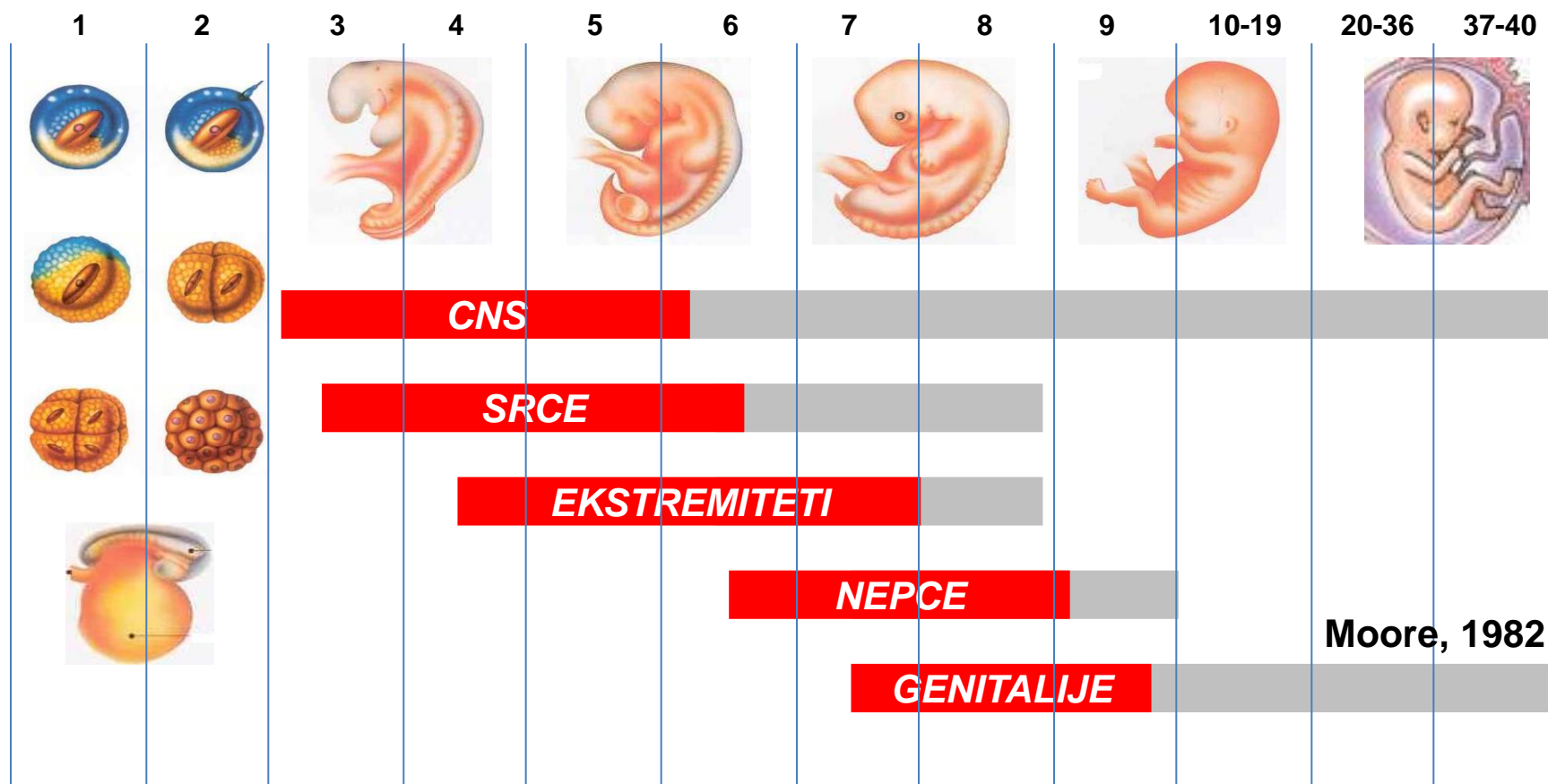
ne mogu da se nadgledaju prenatalno kao ni rano postnatalno

ne mogu da se koriguju

Kada se tokom trudnoće javljaju malformacije?



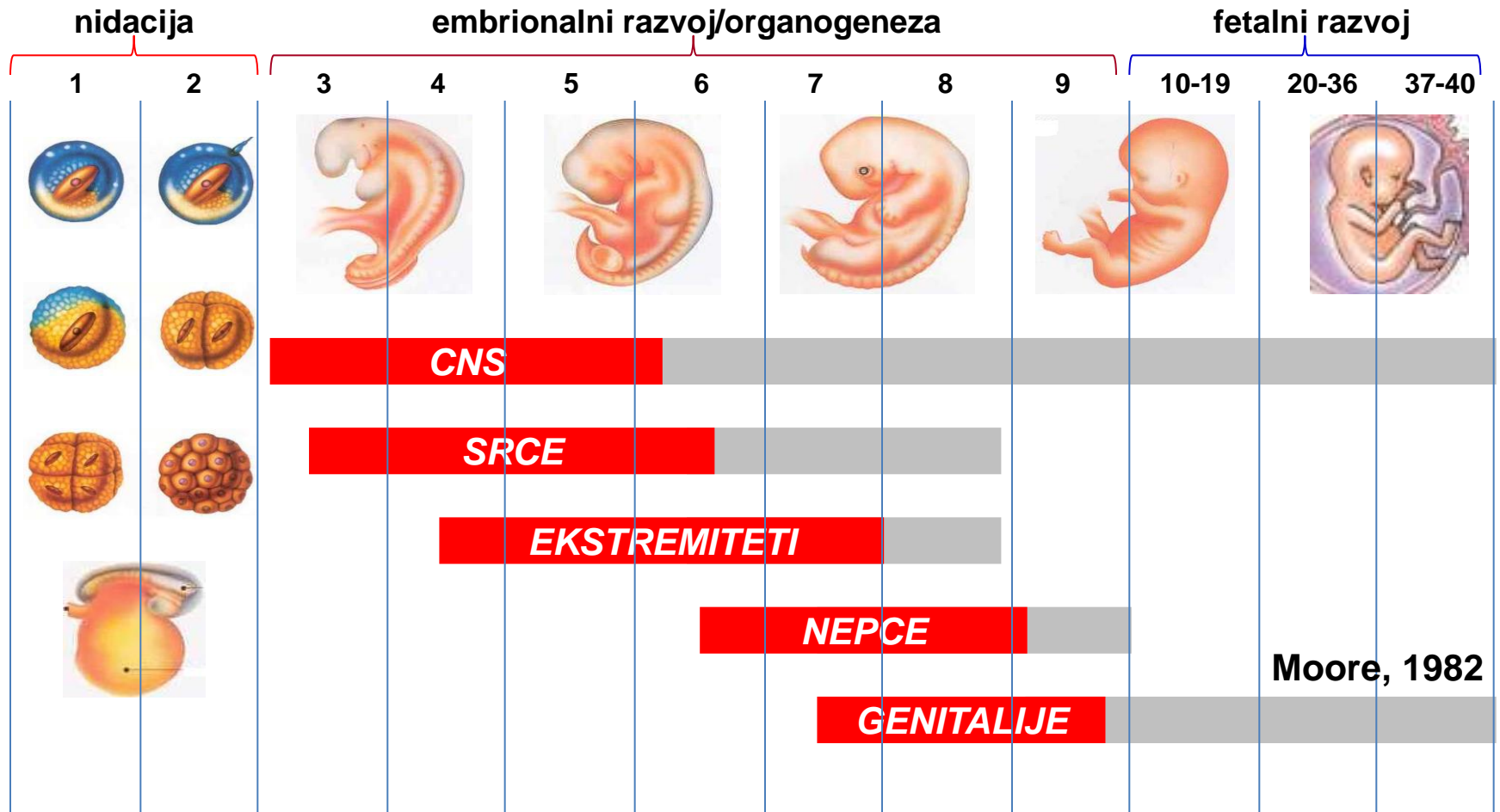
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Kritični periodi razvoja: nidacija, organogeneza, rast i razvoj fetusa



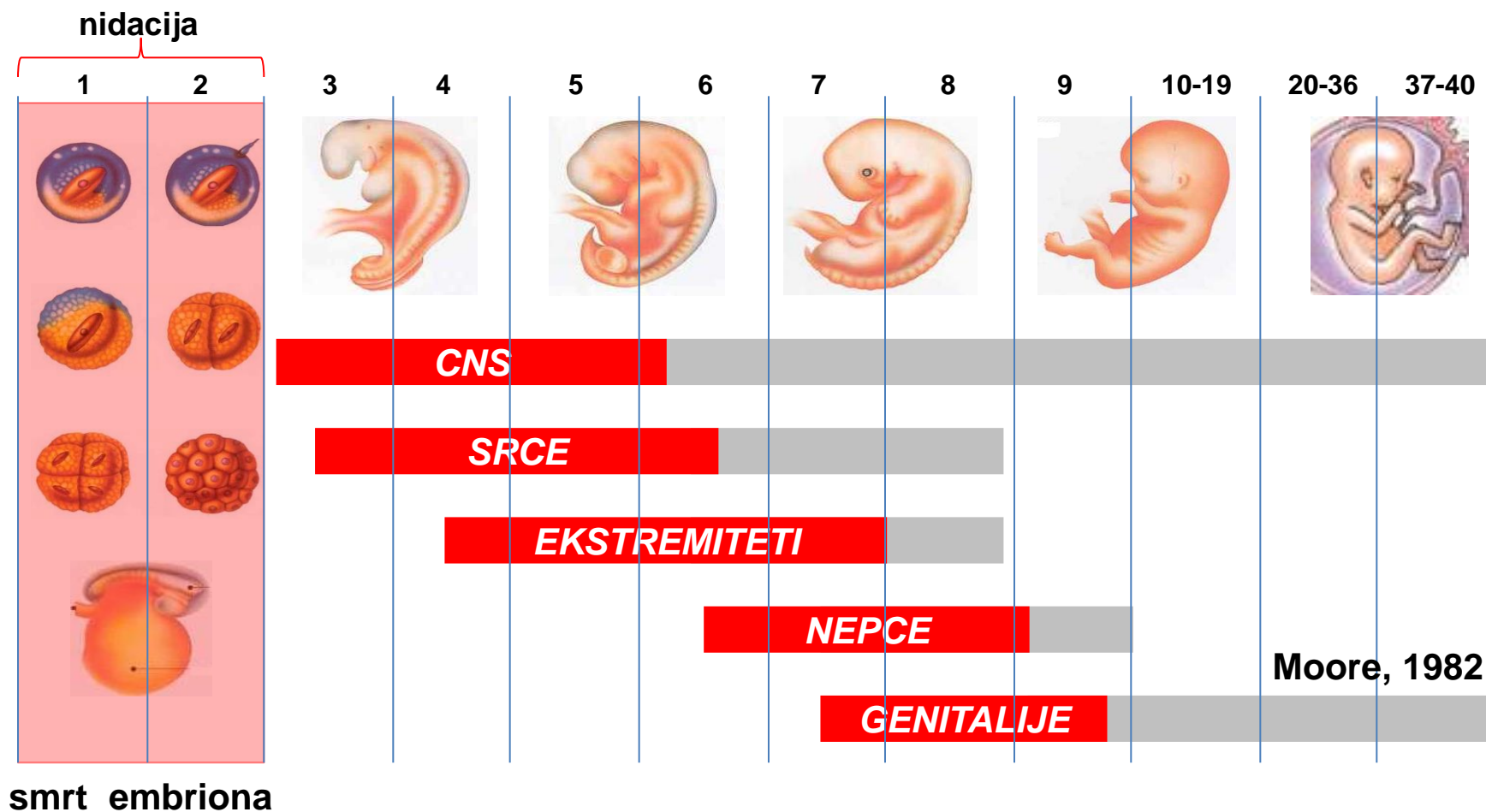
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Kritični periodi razvoja: nidacija



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

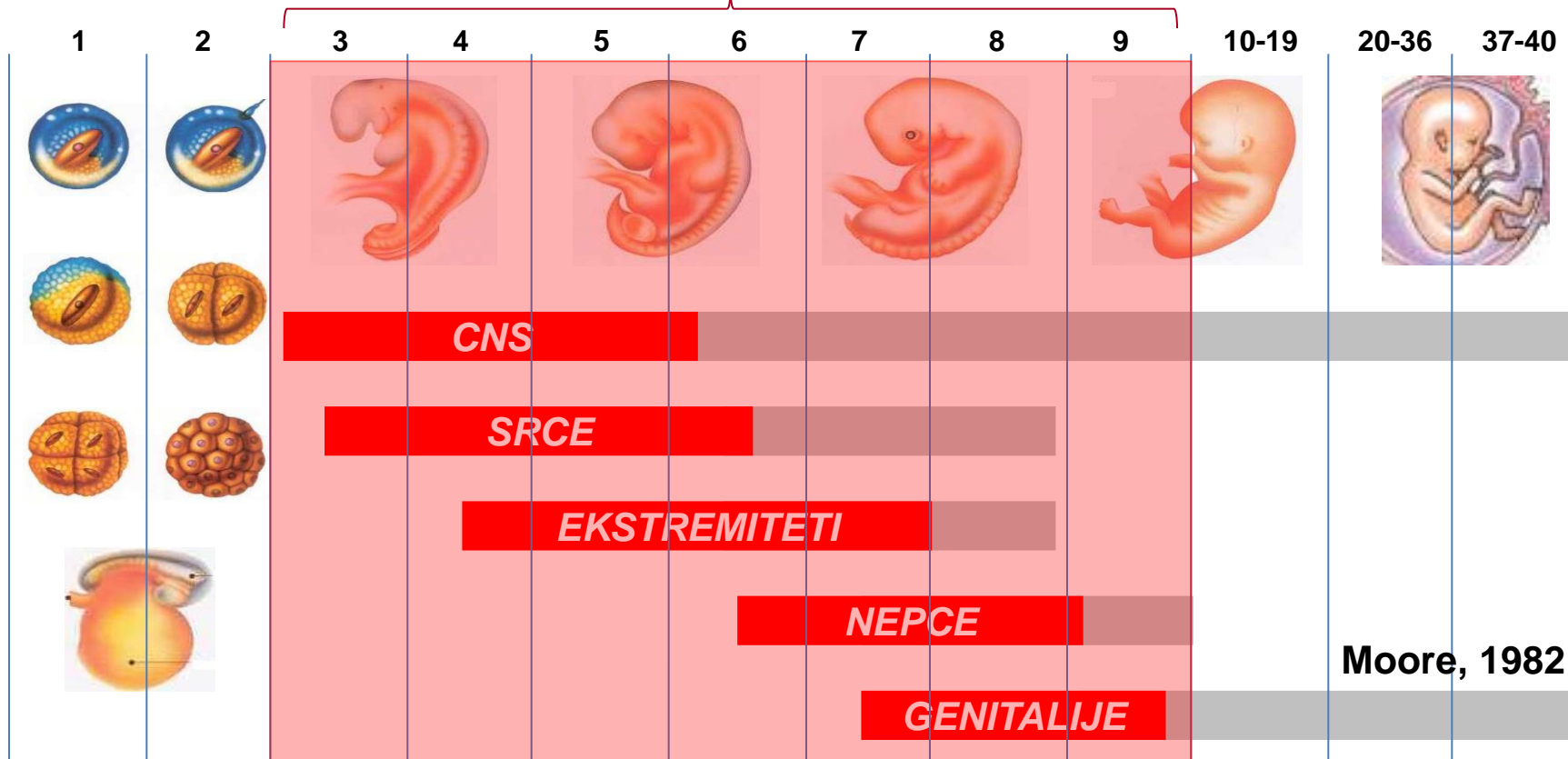


Kritični periodi razvoja: embrionalni razvoj/organogeneza



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

embrionalni razvoj



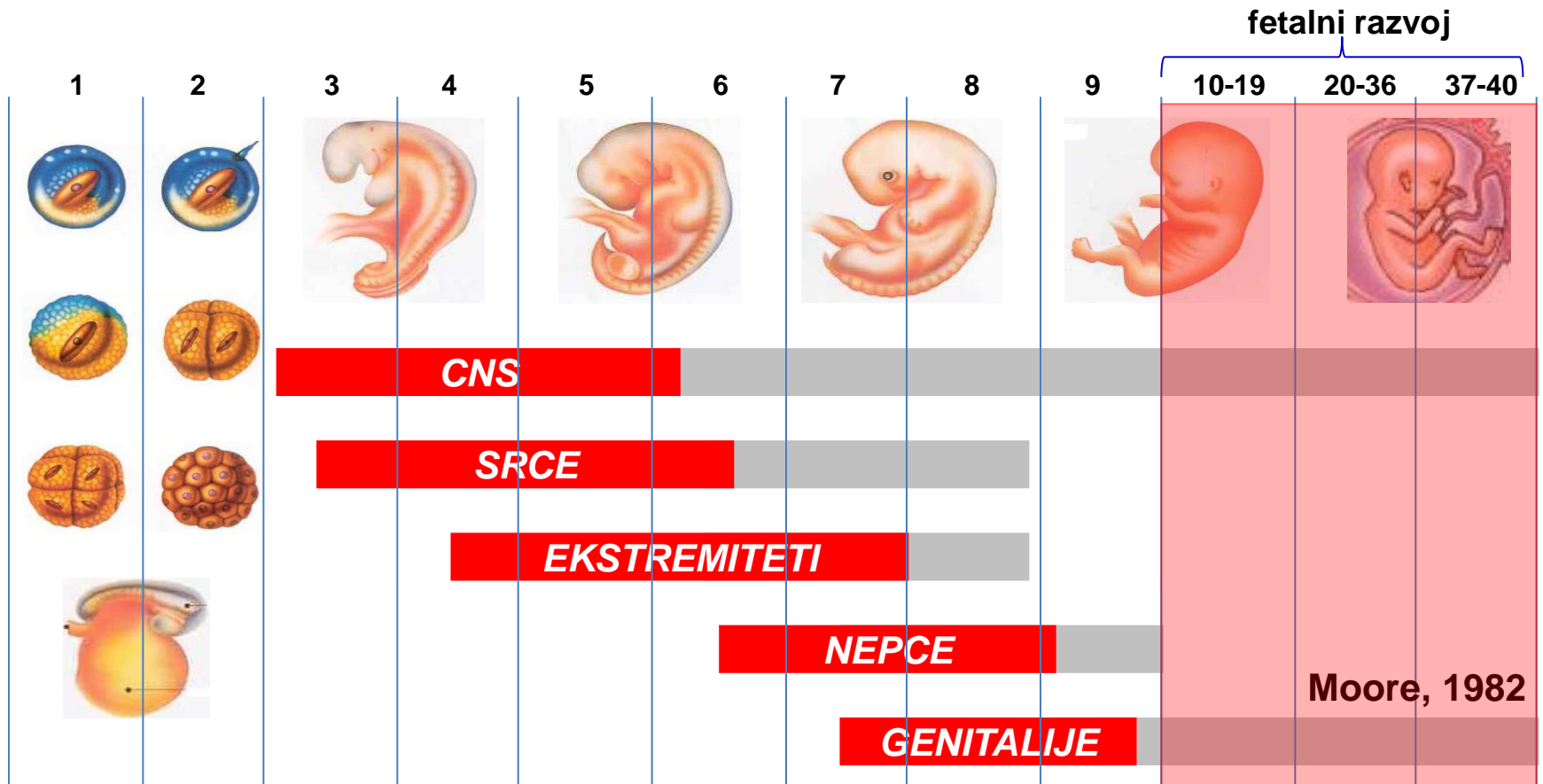
Moore, 1982

malformacije/anomalije/oštećen kognitivni razvoj

Kritični periodi razvoja: rast i razvoj fetusa



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



anomalije/oštećen
kognitivni razvoj

Proporcija malformacija izazvanih AEL u odnosu na druge uzroke

- **Proporcija malformacija koje se pripisuju antiepileptičkim lekovima**
 - U registru svih malformacija iz registra MADRE, samo **299 od 8005 (3,7%)** malformacija je povezano sa primenom antiepileptičkih lekova
- **Antiepileptički lekovi nemaju snažno teratogeno dejstvo, ali se primenjuju često i dugo tokom trudnoće, zbog prirode same epilepsije!**

Koje malformacije su izazivane antiepileptičkim lekovima?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Srčane mane u središnjoj ravni
 - nesrasla pregrada između levog i desnog srca
- Defekti skeleta
- Oro-facijalni rascepi
- Rascep nervne cevi
 - spina bifida, anencefalus
- Urogenitalne malformacije

Meta analiza ishoda trudnoća: da li svi lekovi jednako izazivaju malformacije?



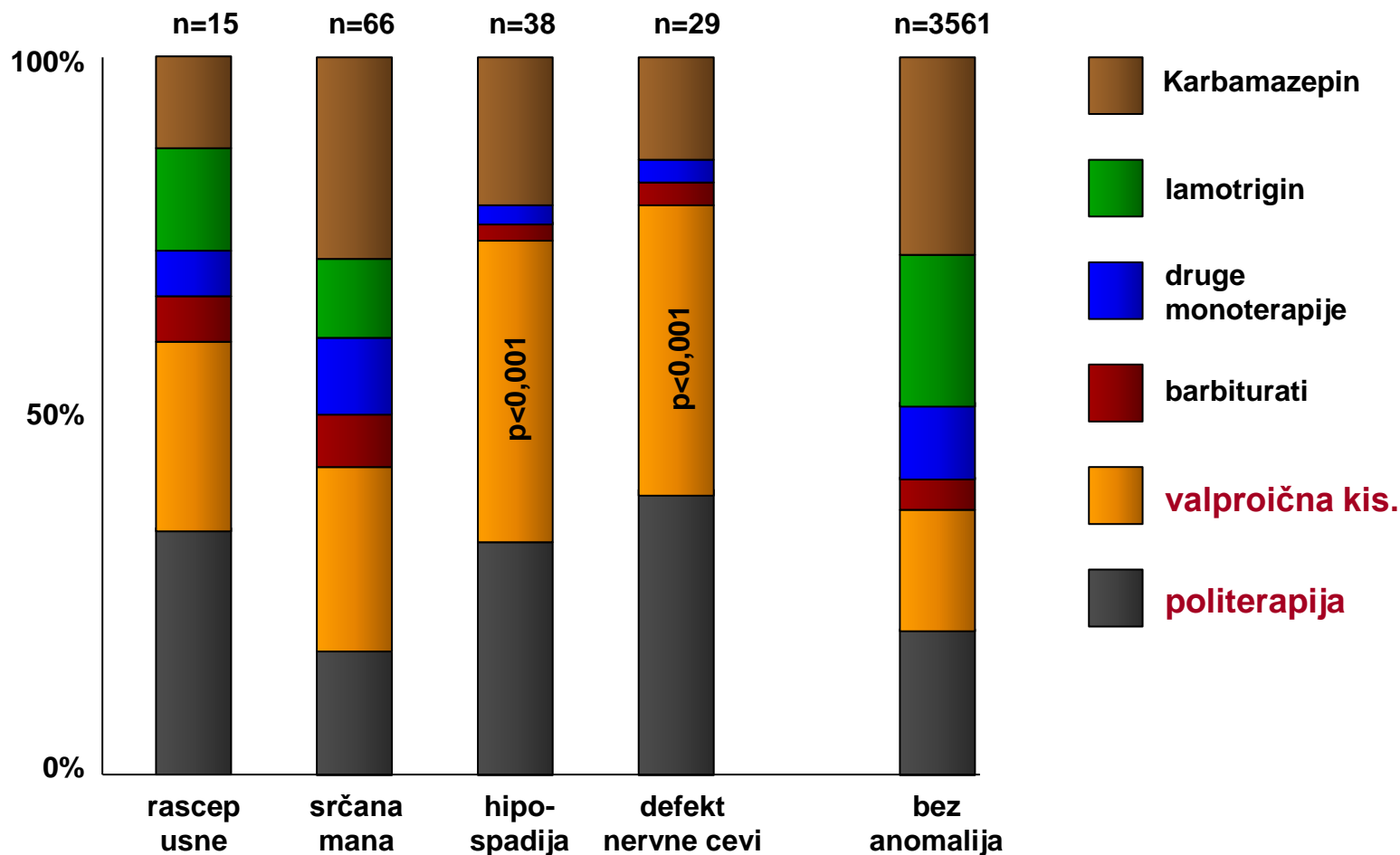
Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

Način lečenja	% malformacija	95% CI
Žene bez epilepsije	3,27%	1,37-5,17
Karbamazepin	4,62%	(3,48 - 5,76)
Lamotrigin	2,91%	(2,00 - 3,82)
Fenobarbiton	4,91%	(3,22 - 6,59)
Fenitoin	7,36%	(3,60 - 11,11)
Valproat	10,73%	(8,16 - 13,29)

Povezanost malformacija sa primenjenom terapijom (EURAP)



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije



Koji lek dati ženi u generativnom periodu (potencijalna trudnica)?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Lečenje epilepsija kod žena u generativnom periodu je jedan od najvećih izazova epileptologije
- Apsolutno bezbedan AEL ne postoji
 - **Lamotrigin ima prednost zbog male teratogenosti**
 - nedovoljno efikasan protiv IGE
 - komplikovan za primenu u trudnoći
 - **Levetiracetam ima prednost zbog male teratogenosti**
 - jednaka efikasnost kao valproat i karbamazepin
 - verovatno je bezbedan u trudnoći
 - derivat piracetama (Oicamid, Calicor)
 - primena (verovatno) nije komplikovana u trudnoći

Da li je sve tako jednostavno?



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Levetiracetam je lek prvog izbora za lečenje žena sa epilepsijom u generativnom periodu
 - verovatnoća da bude efikasan slična ostalim AEL
 - inicijalna Th novodijagnostikovane epilepsije: ~40-50%
 - subsekventna Th novodijagnostikovane epilepsije: ~20-30%
 - primarno generalizovane epilepsije: ~85%
 - farmakorezistentne epilepsije: <10%
- Ukoliko je levetiracetam neefikasan
 - **valproat za primarno generalizovane epilepsije**
 - **lamotrigin za fokalne epilepsije**
 - ostali lekovi prema efikasnosti lekova drugog izbora

Ne primenjivati visoke doze

Ne primenjivati politerapiju



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- Često nije moguće
- **Problem farmakorezistentnih epilepsija**
- Moguća rešenja
 - **Hirurško lečenje ukoliko je moguće**
 - lekovi se uzimaju i posle uspešne operacije
 - mali broj bolesnica koje mogu da budu ispitane ili operisane, slaba svest o koristi od operacije
 - **VNS (ugradnja stimulatora n. vagusa)**
 - nema teratogeno dejstvo
 - mala efikasnost (remisija 1-2%, poboljšanje 30-50%)
 - visoka cena

Zaključak



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **Antiepileptički lekovi imaju teratogeni potencijal**
- **Teratogenost se povećava sa povećanjem doze za sve ispitane monoterapije (VPA, PB, CBZ, LTG)**
- **Doze VPA >1500 mg su kod 24% slučajeva udružene sa malformacijama**
- **Male doze VPA (<700 mg) su udružene sa sličnom učestalošću malformacija kao i doze PB>150 mg, 400<CBZ<1000 mg, i LTG>300 mg**
- **VPA je udružen sa usporenim postnatalnim razvojem**
- **Porodična anamneza o malformacijama povećava rizik od malformacija za 4 puta**
- **CBZ, LTG i LEV su najmanje teratogeni**

Optimistička strana pogleda na problem



Klinika za neurologiju
Klinički centar Srbije

- **U celini situacija je optimistična: >90%
trudnica uspešno iznosi trudnoću**
 - bez valproata
 - bez politerapije
 - što manje doze lekova



TERAPIJA DIJABETESA U TRUDNOĆI

Prof. dr Aleksandra Jotić

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

- Nezadovoljavajuća metabolička kontrola dijabetesa u trudnoći - **povišen rizik od neželjenog ishoda za majku i novorođenče**
- Značaj striktne metaboličke kontrole za tok i ishod trudnoće kako u gestacijskom dijabetesu (GD), tako i u trudnoći komplikovanoj prethodno postojećim dijabetesom tipa 1 (T1D) ili tipa 2 (T2D)

(American Diabetes Association 2004)

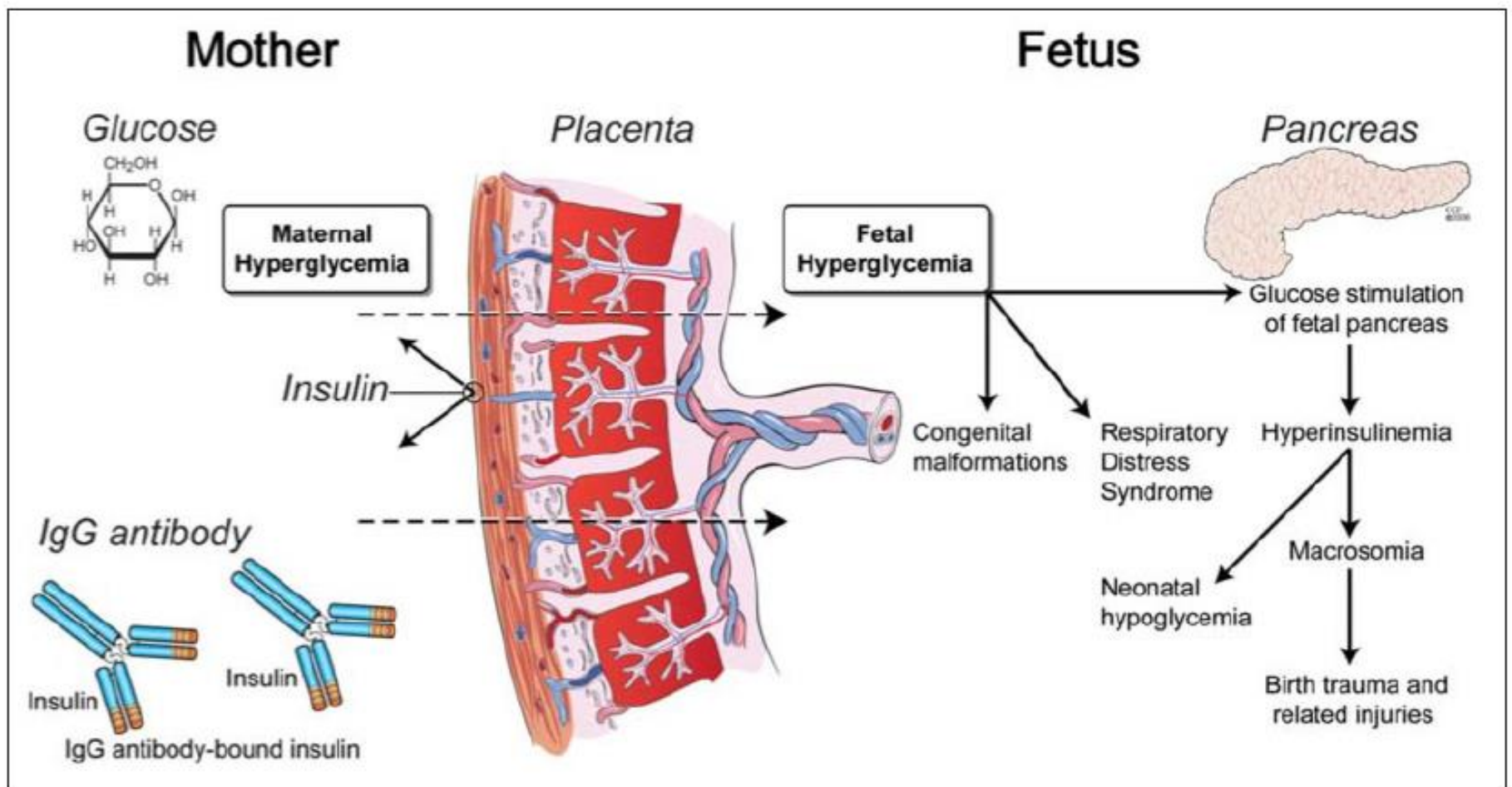


Fig. 1. The sequelae of maternal and fetal hyperglycemia/hyperinsulinemia during pregnancy. The transplacental passage of maternal glucose and IgG antibody-bound insulin results in fetal hyperglycemia and hyperinsulinemia, which can cause congenital malformations, macrosomia, and neonatal complications. Figure adapted from the Pedersen hypothesis (3).

Metabolička kontrola GD

Ciljne vrednosti glikemije (A, IIa):

- našte <5.3 mmol/L
- 1-h postprandijalno < 7.8 mmol/L
- i/ili 2-h postprandijalno <6.7 mmol/L

Nacionalni vodič, Diabetes mellitus, Beograd 2012

Terapija GD

Ukoliko navedene vrednosti nisu ostvarene primenom higijensko-dijetetskog režima i umerene fizičke aktivnosti, u periodu od dve nedelje, preporuka je da se u terapiju trudnica sa GD uvodi insulin. (A, IIa)

Nacionalni vodič, Diabetes mellitus, Beograd 2012

Terapija GD

- adekvatan dijetetski režim
- insulinska terapija
- oralni antihiperglikemici (sem metformina retko)
Tieu et al. 2010
- metformin

Global Guideline on Pregnancy and Diabetes, IDF, 2009

Terapija metforminom u trudnoći

- Terapija metforminom može biti korisna u trudnoći u smislu smanjenja rizika za razvoj GD ili drugih komplikacija trudnoće koje su posledica postojanja insulinske rezistencije.
- Trenutno, rutinska upotreba metformina tokom trudnoće u pacijentkinja sa PCOS u cilju prevencije nastanka komplikacija trudnoće se ne preporučuje.
- Aktuelno, ne postoje dokazi koji ukazuju na pozitivan ili negativan uticaj terapije metforminom na ishod trudnoće.
- U isčekivanju konačnih preporuka o upotrebi metformina tokom trudnoće žena sa potvrđenom insulinskom rezistencijom, i dalje je apsolutno indikovano prestanak terapije metforminom čim se potvrdi trudnoća.

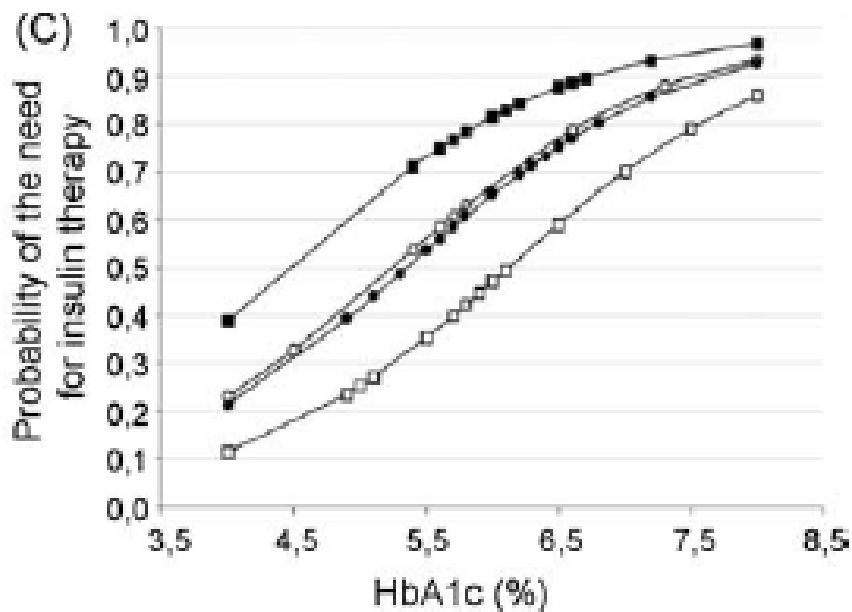
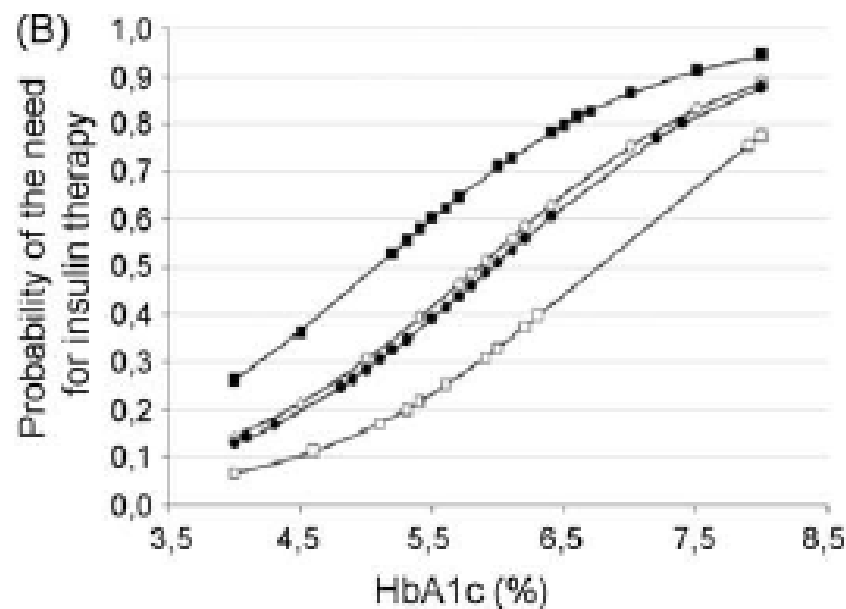
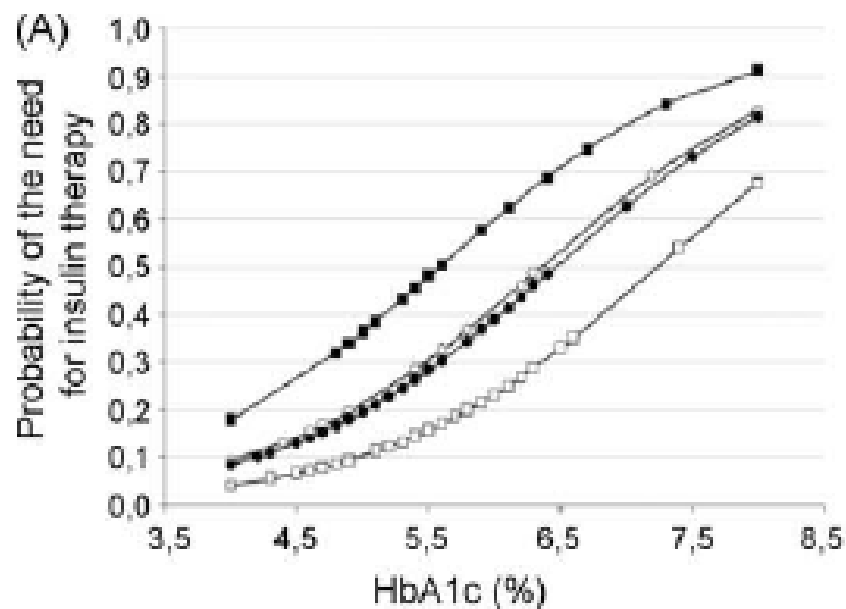
Risk Factors That can Predict Antenatal Insulin Need in Gestational Diabetes

	B	S.E.	Wald	df	P	Odd Ratio	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
positive family history	0.351	0.367	0.918	1	0.338	1.421	0.692	2.916
Diagnosis time (gestational week)	-0.046	0.044	1.115	1	0.291	0.955	0.876	1.040
BMI at diagnosis	0.026	0.038	0.458	1	0.499	1.026	0.952	1.106
HbA1C during diagnosis	0.680	0.316	4.635	1	0.031	1.974	1.063	3.666
Fasting plasma glucose at OGTT	0.062	0.016	14.947	1	0.0001	1.064	1.031	1.098
Constant	-9.682	2.665	13.203	1	0.0001	0.000		

Gestational diabetes mellitus: Who requires insulin therapy?

Vincent W. WONG^{1,2} and Bin JALALUDIN^{2,3}

	Odds ratio	95% confidence interval	P-value		GDM-I	GDM-MNT	P-value
<u>Body mass index (kg/m²)</u>				Gestational week at delivery ± SD	38.6 ± 1.5	38.3 ± 3.3	0.130
<20.0	1.23	0.56–2.53	<u>0.013*</u>	<u>Birth-weight (g) ±SD</u>	3343 ± 532	3223 ± 630	<u>0.020</u>
20.0–24.9†	1.00	–		Birth-weight percentile (%) ± SD	47.3 ± 29.0	41.1 ± 29.0	0.007
25.0–29.9	1.31	0.83–2.09		% with birth-weight above 90th percentile	11.6	5.7	0.009
>30.0	2.19	1.36–3.54		Delivery methods (%)			
<u>Oral glucose tolerance test</u>				Vaginal delivery	69.0	75.2	
<u>Fasting glucose level‡</u>	2.75	1.95–3.86	<u><0.001</u>	Caesarean delivery (CS)	31.0	24.8	0.082
<u>2-h glucose level§</u>	1.24	1.07–1.43	<u>0.005</u>	Emergency CS	15.2	10.7	0.092
<u>Week when GDM diagnosed¶</u>	0.96	0.93–0.98	<u><0.001</u>	Apgar scores			
				<7 at 1 min (%)	7.9	5.6	0.231
				<7 at 5 min (%)	1.7	1.4	0.720
				Admission to neonatal intensive care unit (%)	3.9	4.0	0.935



Trudnoća komplikovana prethodno postojećim dijabetesom

- 0.5-0.75% trudnica ima T1D ili, znatno češće, T2D pre trudnoće
(Bell et al. 2008, Albrecht et al. 2010)
- Trudnice sa T1D :
 - *veći rizik za spontani pobačaj*
 - *prevremeni porođaj*
 - *perinatalnu smrtnost*
 - *fetalnu makrozomiju i*
 - *kongenitalne malformacije**(Al Agha et al. 2005, Chen et al. 2005)*
- Značajno veći perinatalni mortalitet u trudnica sa T2D u poređenju sa T1D, sa važnim uticajem starije životne dobi, gojaznosti i pripadnosti etničkim manjinama
(Kinsley et al. 2007, Murphy et al. 2007, Balsells et al. 2009)

Preconception care for women with diabetes: is it effective and who should provide it?

Rosemary Temple, FRCP, Consultant Physician *

Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospital NHS Trust, Colney Lane, Norwich, Norfolk NR4 7UY, UK

Aims of preconception care since 1976.¹⁵⁻¹⁸

1976- 1990	2010
Contraception Give contraceptive advice.	Contraception <ol style="list-style-type: none">1. Document use of effective contraception.2. Continue contraception until optimum HbA1c achieved.
Optimise glucose control <ol style="list-style-type: none">1. Explain importance of good glucose control and optimise glucose control.2. Teach home blood glucose monitoring.	Optimise glucose control <ol style="list-style-type: none">1. Aim HbA1c as close to normal range as possible without significant hypoglycaemia2. Advise HGBM, 4-7 tests daily.<ul style="list-style-type: none">• Pre-meal glucose <6 mmol/L.• Post-meals <8.0 mmol/L.3. Stop oral hypoglycaemic agents and initiate insulin if suboptimal glucose control.4. Consider metformin if improved glycaemia outweighs potential risks.5. Advise on management of hypoglycaemia.
Screen for diabetic complications Assess patient's fitness for pregnancy in relation to presence of diabetic complications.	Screen for diabetic complications <ol style="list-style-type: none">1. If retinopathy present, refer to ophthalmologist.2. If proteinuria present or reduced GFR, refer to nephrologist.3. Assess cardiac status and consider referral to cardiologist.

Metabolička kontrola dijabetesa i ishod trudnoće

Epidemiology/Health Services Research

BRIEF REPORT

Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes

DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 6, JUNE 2009

DORTE M. JENSEN, PHD¹
LARS KORSHOLM, PHD²
PER OVESEN, DMSC³
HENNING BECK-NIELSEN, DMSC¹

LARS MOELSTED-PEDERSEN, DMSC⁴
JES G. WESTERGAARD, DMSC³
MARGRETHE MOELLER, MD⁶
PETER DAMM, DMSC⁷

Table 1—Serious adverse outcomes (congenital malformations and/or perinatal mortality) in offspring of women with type 1 diabetes and background population according to peri-conceptional glycemic control

A1C (%)*	z score (SD > mean)	Number of patients	Congenital malformations (%)	RR (95% CI) vs. background population	Perinatal mortality (%)	RR (95% CI) vs. background population	Serious adverse outcome (%)	RR (95% CI) vs. background population
≥10.4	≥10	55	10.9	3.9 (1.8–7.8)†	5.5	7.3 (2.5–19.8)†	16.3	4.7 (2.5–8.1)†
8.9–10.3	7.0–9.9	128	3.9	1.4 (0.6–3.1)	6.3	8.3 (4.2–15.9)†	7.8	2.2 (1.2–3.9)†
7.9–8.8	5.0–6.9	182	5.0	1.8 (0.9–3.3)	3.3	4.4 (2.0–9.4)†	7.7	2.2 (1.3–3.6)†
6.9–7.8	3.0–4.9	284	4.9	1.8 (1.0–2.9)	2.8	3.8 (1.9–7.3)†	7.7	2.2 (1.5–3.3)†
<6.9	<3.0	284	3.9	1.4 (0.8–2.4)	2.1	2.8 (1.3–6.1)†	5.6	1.6 (1.0–2.6)
Background population (n = 70,089)			2.8	1.0	0.75	1.0	3.5	1.0

*Standard reference 5.4 ± 1.0 (mean \pm 2 SD) in the nondiabetic background population. †Significantly higher than background population at significance level of 0.05. RR, relative risk.

⊙ Preporučeni prekonceptijski nivo HbA1c: **6.1-7.0%**

(Kitzmilller et al. 2008, Guideline Development Group: NICE guidance 2008)

Trudnoća komplikovana prethodno postojećim dijabetesom: ishrana i fizička aktivnost

- Kalorijski unos se određuje na osnovu ITM na početku trudnoće
- Više manjih obroka u toku dana
- Razmotriti redukciju unosa ugljenih hidrata
- Redovna fizička aktivnost (šetnja) – 30 min/dan
- Edukacija

(American Diabetes Association 2012)

Telesna težina (TT) u trudnoći - ciljevi

Ako je žena pre trudnoće...

Preporuka za dobijanje u TT...

Pothranjena

12.7-18.4 kg

Normalnog ITM (19.8-26)

11.3-15.9 kg

Prekomernog ITM (26.1-29)

6.8-11.3 kg

Gojazna (>29)

4.9-9.1 kg

(American Diabetes Association 2012)

Ciljne vrednosti glikemija u prekonceptcijskom periodu

Pre obroka

**3.3 – 6.1 mmol/l (60-119
mg/dl)**

1h nakon obroka

**5.5 -8.3 mmol/l (100-149
mg/dl)**

Praćenje parametara metaboličke kontrole u trudnica sa T1D i T2D (I)

Ciljne vrednosti (A, IIa)

HbA1c:	6.1-7.0%
glikemije našte	< 5.3 mmol/L
postprandijalna (1h posle obroka):	< 7.8 mmol/L
postprandijalna (2h posle obroka)	< 6.7 mmol/L

ukoliko ih je moguće postići bez povećanja rizika za pojavu hipoglikemijskih epizoda.

Praćenje parametara metaboličke kontrole u trudnica sa T1D i T2D (II)

- **Određivanje nivoa HbA1c (svakih 4-8 nedelja), glikemija našte /ili postprandijalnih glikemija, najmanje 2-3 puta dnevno. (B, IIa)**

(Nacionalni vodič, Diabetes mellitus, Beograd 2012)

- **Ne savetuje se trudnoća ako je HbA1c >10%**

(Kitzmilller et al. 2008, Guideline Development Group: NICE guidance 2008, ACOG 2005)

HbA1c u trudnica sa T1D i T2D

- Usporena akumulacija glikoziliranog hemoglobina i fiziološke promene u stvaranju eritrocita tokom trudnoće
- HbA1c nije potpuno precizan pokazatelj akutnih promena glikemije - objašnjenje za neželjene ishode trudnoća kod bolesnica smatranih zadovoljavajuće regulisanim

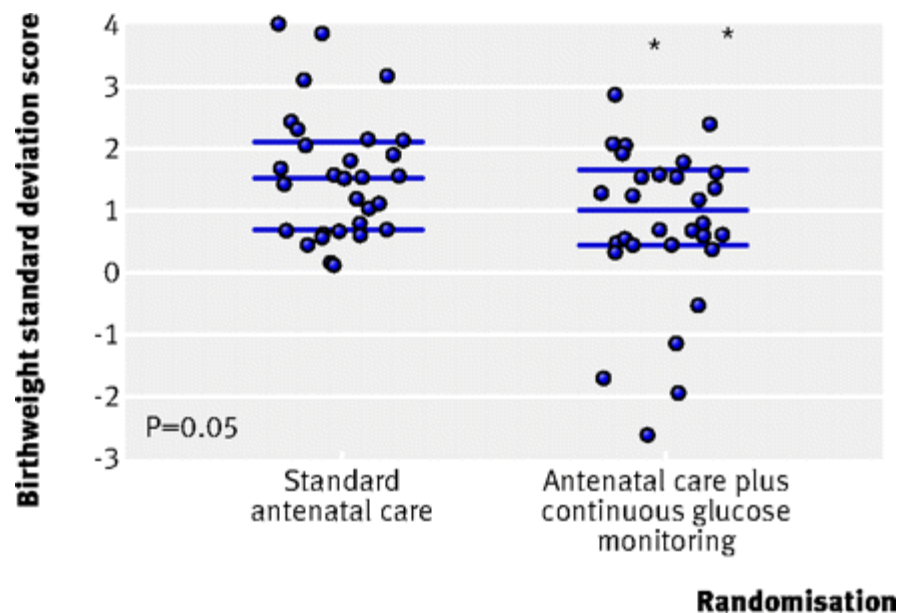
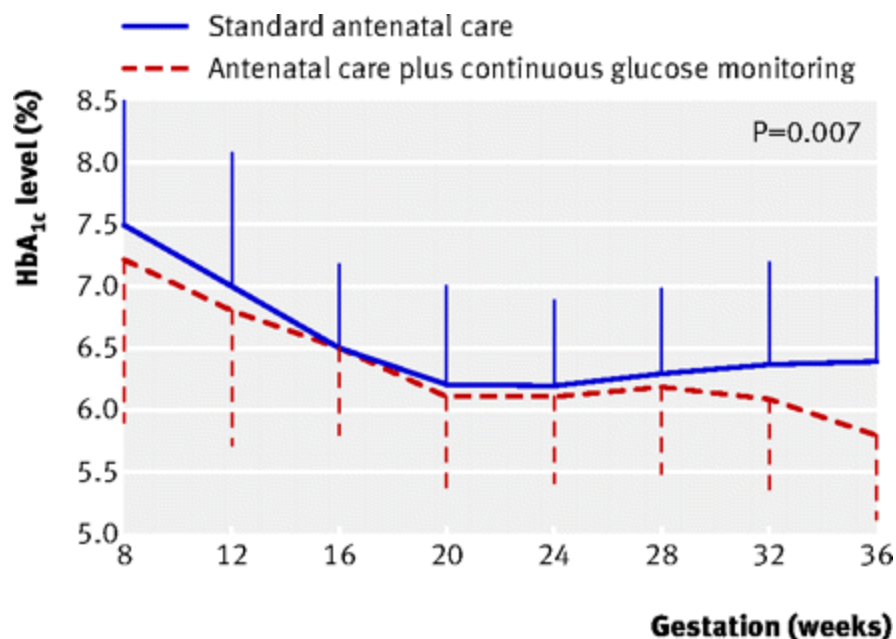
(Higgins et al. 1981, Kerssen et al. 2006)

- Značaj kontinuiranog glukoznog monitoringa u trudnoći

(Buhling et al. 2006, Hirsch et al. 2005)

Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial

BMJ 2008;337:a1680



WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Continuous glucose monitoring is a potentially beneficial educational tool, with benefits on glycaemic control

NICE have called for research during pregnancy, to focus on pregnancy complications and infant outcomes

WHAT THIS STUDY ADDS

Continuous glucose monitoring is associated with improved maternal glycaemic control and reduced infant birth weight and risk of macrosomia

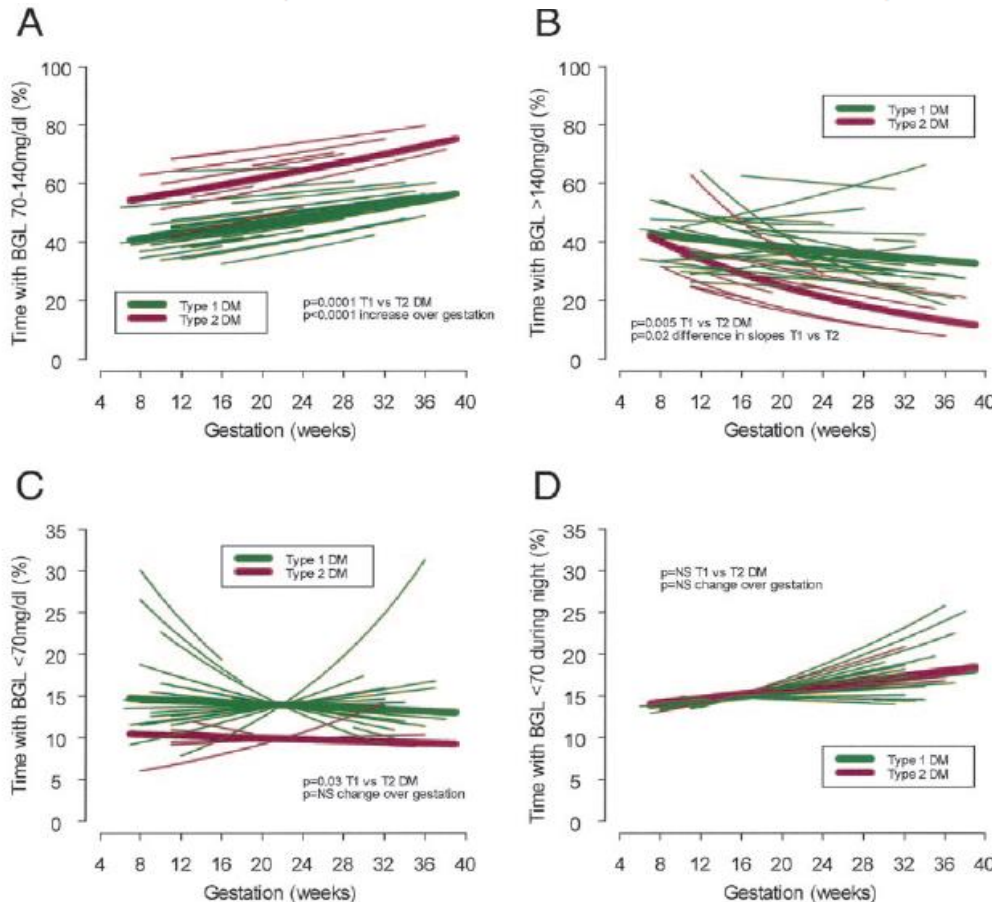
The beneficial effects on pregnancy complications potentially offer longer term health benefits for the infants of mothers with diabetes

Changes in the Glycemic Profiles of Women With Type 1 and Type 2 Diabetes During Pregnancy

HELEN R. MURPHY, FRACP¹
 GERRY RAYMAN, MD¹
 KATHERINE DUFFIELD, RGN²
 KAREN S. LEWIS, RGN¹

SUSAN KELLY, RGN, RM¹
 BALROOP JOHAL, FRCOG¹
 DUNCAN FOWLER, MD¹
 ROSEMARY C. TEMPLE, FRCP²

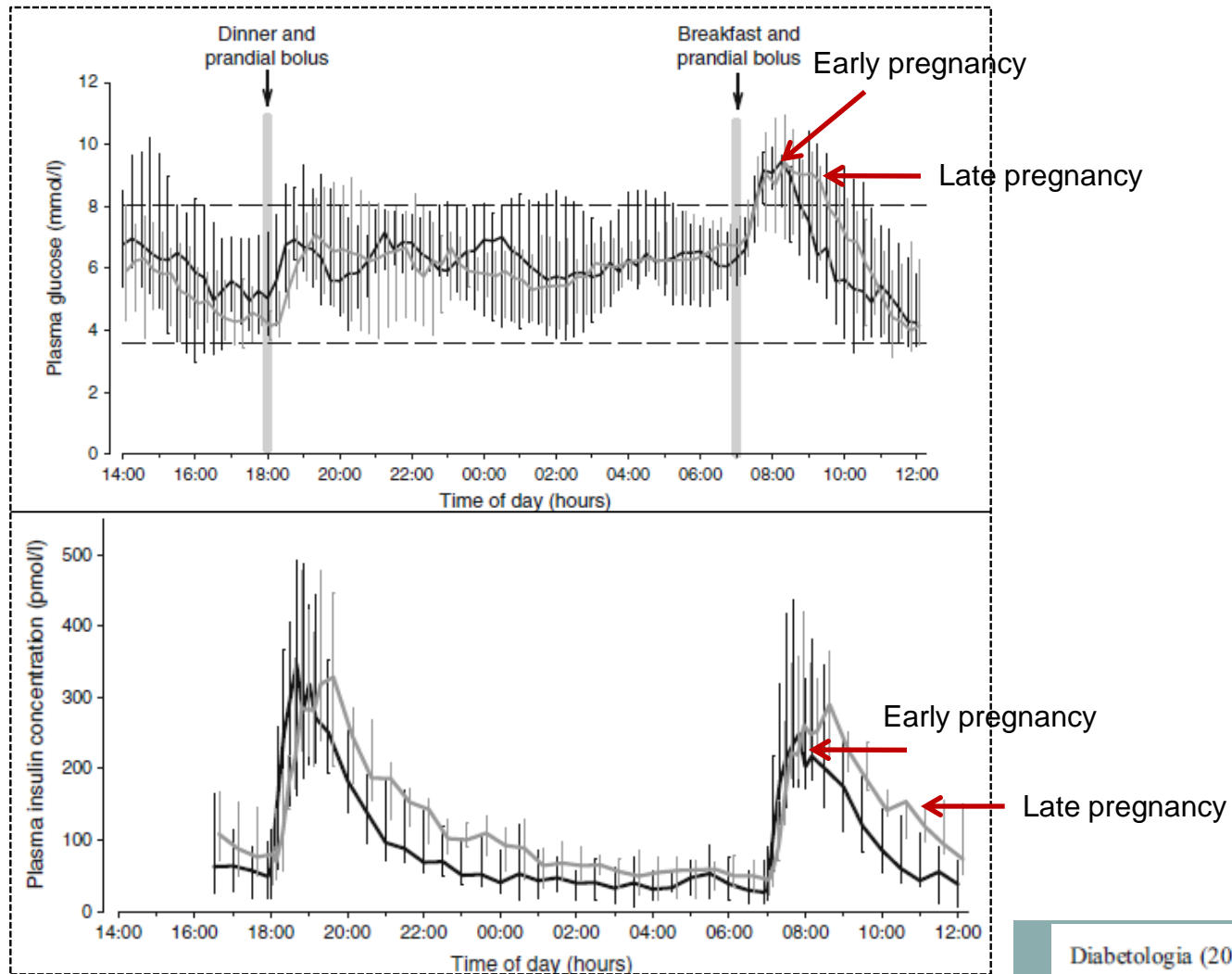
DIABETES CARE, VOLUME 30, NUMBER 11, NOVEMBER 2007



Kontinuirani glukozni monitoring: trudnice sa dijabetesom u prvom trimestru trudnoće, najznačajnijem za organogenezu, provedu svega **50% vremena u stanju euglikemije**

Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy

H. R. Murphy • D. Elleri • J. M. Allen • J. Harris • D. Simmons • G. Rayman •
R. C. Temple • A. M. Umpleby • D. B. Dunger • A. Haidar • M. Nodale •
M. E. Wilinska • R. Hovorka



Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: We Have the Technology but Not All the Answers

For clinicians hoping that CGM may help to improve maternal/fetal outcomes, the current results are disappointing. Acceptance of, and compliance with, CGM in unselected pregnant women was poor. It is also possible that intermittent use of real-time CGM is not beneficial. Clearly, more data are required before routine clinical use of CGM in pregnancy can be fully endorsed. An international Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial (CONCEPTT) will now evaluate the role of continuous real-time CGM before and during pregnancy. It is not the devices per se but how patients, their spouses/significant others, and health professionals interact with CGM that will likely determine outcomes. At this point in time we have the technology, but we don't have all the answers.

Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial

BMC Pregnancy and Childbirth 2012, 12:164

Daphne N Voormolen^{1*}, J Hans DeVries², Arie Franx¹, Ben WJ Mol^{3,4} and Inge M Evers⁵

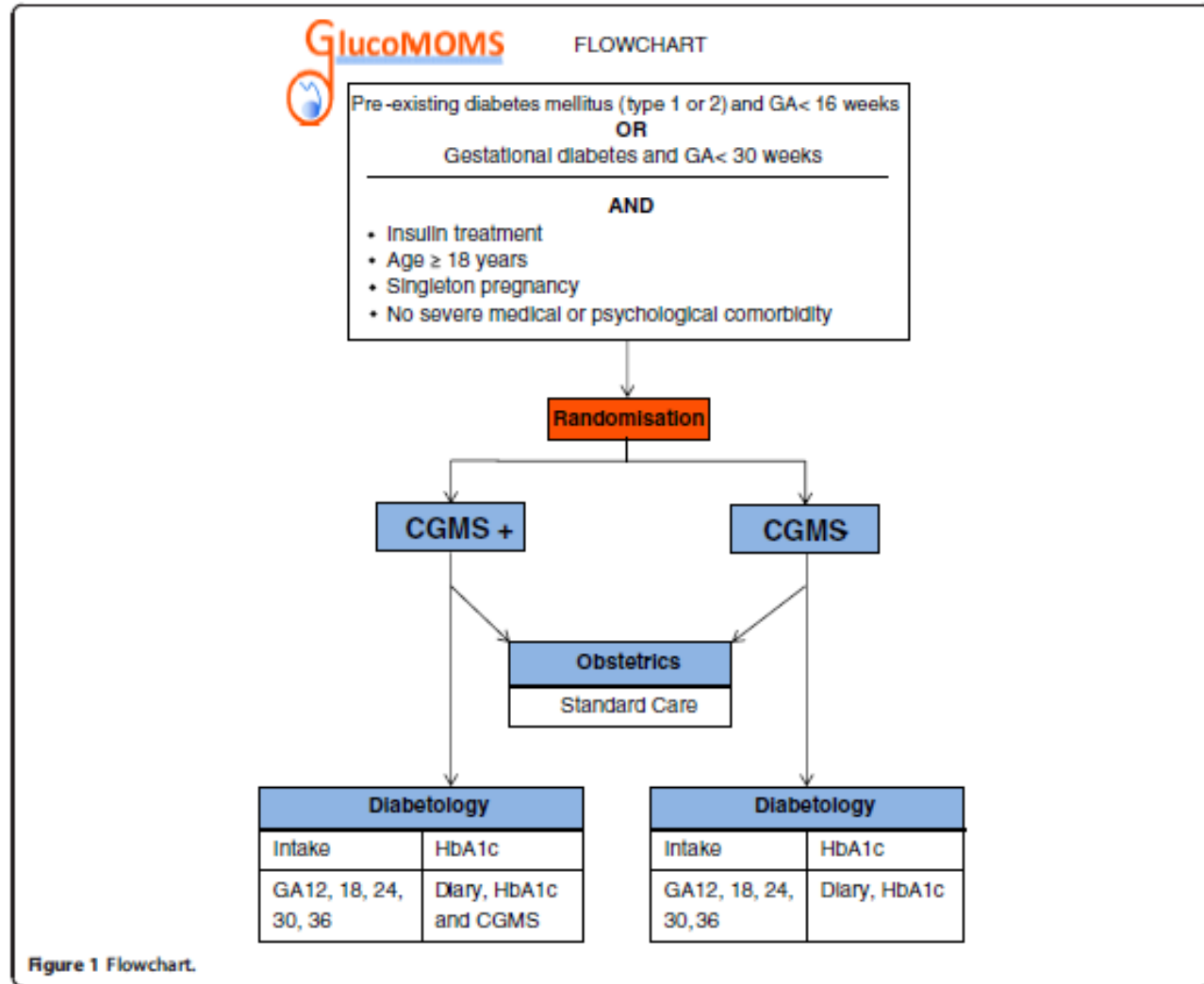


Figure 1 Flowchart.

Terapija T1D u trudnoći

- **Prvi trimestar** – sniženje glikemije našte, porast postprandijalnih glikemija, postepeni porast bazalnih i postprandijalnih nivoa insulinemija i pad nivoa insulinske senzitivnosti za 50% .
- Dnevna doza insulina tokom prvog trimestra opada, u **drugom i trećem trimestru** postepeno raste, da bi tokom poslednjeg meseca trudnoće opet opala za 20-30% zbog pojačanog transporta majčine glukoze ka fetusu.

(Farrar et al. 2009)

Terapija T1D u trudnoći

- Terapija izbora u T1D i trudnoći je konvencionalna intenzivirana insulinska terapija, kratkodjelujući insulin humani ili analog pred obroke i srednjedugodjelujući humani insulin pred spavanje. (A, I)
- Terapija subkutanom insulinskom infuzijom uz pomoć spoljne portabilne insulinske pumpe se savetuje u komplikovanim slučajevima kada nije bilo moguće postići optimalnu metaboličku kontrolu konvencionalnom intenziviranom terapijom pri čemu se koristi kratkodjelujući insulinski analog. (B, IIa)

Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes

Diane Farrar¹, Derek J Tuffnell², Jane West³

Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2009

Main results

Two studies (60 women with 61 pregnancies) were included. There was a significant increase in mean birthweight associated with CSII as opposed to MDI (weighted mean difference 220.56, 95% confidence interval (CI) -2.09 to 443.20; two trials, 61 participants). However, taking into consideration the lack of significant difference in rate of macrosomia (birthweight greater than 4000 g) (relative risk (RR) 3.20, 95% CI 0.14 to 72.62; two trials, 61 participants), this is not viewed by the authors as clinically significant. No significant differences were found in any other outcomes measured, which may reflect the small number of trials suitable for meta-analysis and the small number of participants in the included studies. No significant differences were found in perinatal mortality (RR 2.00, 95% CI 0.20 to 19.91), fetal anomaly (RR 1.07, 95% CI 0.07 to 15.54), maternal hypoglycaemia (RR 3.00, 95% CI 0.35 to 25.87) or maternal hyperglycaemia (RR 7.00, 95% CI 0.39 to 125.44).

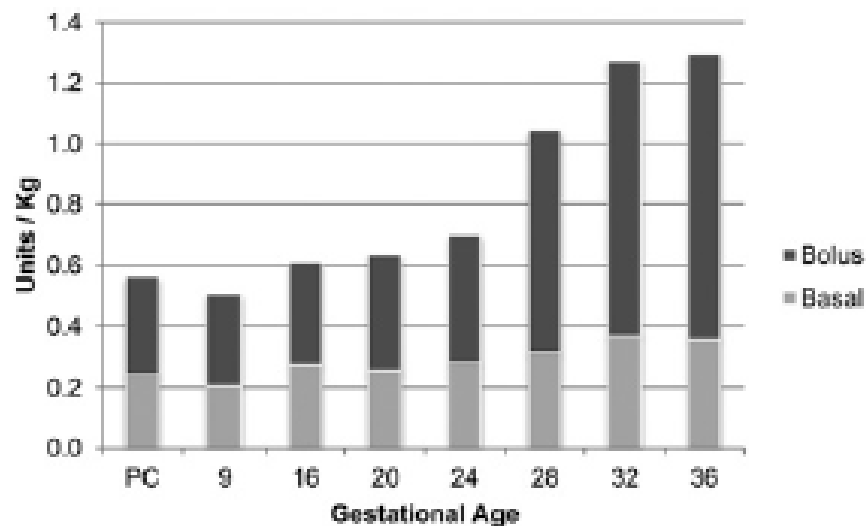
Authors' conclusions

There is a dearth of robust evidence to support the use of one particular form of insulin administration over another for pregnant women with diabetes. The data are limited because of the small number of trials appropriate for meta-analysis, small study sample size and questionable generalisability of the trial population. Conclusions cannot be made from the data available and therefore a robust randomised trial is needed. The trial should be adequately powered to assess the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in terms of appropriate outcomes for women with diabetes.

Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus

Hilary A. Roeder, MD; Thomas R. Moore, MD; Gladys A. Ramos, MD

FIGURE
Insulin doses across gestation



Bolus increase from before conception

Meal	Percentage of bolus increase (range)
Breakfast	53 (25–70)
Lunch	50 (14–72)
Dinner	48 (13–75)

Basal increase from before conception to 32 weeks' gestation

Basal segment time	Percentage of basal increase (range)
0000-0500	35 (4–114)
0500-0900	85 (3–150)
0900-1600	8 (–100 to 67)
1700-2200	14 (–70 to 86)
2200-2400	25 (–50 to 100)

Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes.

[Mathiesen JM](#), [Secher AL](#), [Ringholm L](#), [Nørgaard K](#), [Hommel E](#), [Andersen HU](#), [Damm P](#), [Mathiesen ER](#).

Center for Pregnant Women with Diabetes, Rigshospitalet.

Abstract

Abstract Objective: To explore insulin pump settings in a cohort of pregnant women with type 1 diabetes on insulin pump therapy with a bolus calculator.

Methods: Twenty-seven women with type 1 diabetes on insulin pump therapy were included in this study. At 8, 12, 21, 27 and 33 weeks, insulin pump settings and HbA1c were recorded. Results were compared to 96 women with type 1 diabetes on multiple daily injection therapy.

Results: Throughout pregnancy, the carbohydrate-to-insulin ratio decreased at all three main meals. The most pronounced decrease was observed at breakfast, where the carbohydrate-to-insulin ratio was reduced, from median 12 (range 4-20) in early pregnancy to 3 (2-10) grams carbohydrate per unit insulin in late pregnancy. Basal insulin delivery increased by approximately 50%, i.e. from 0.8 (0.5-2.2) to 1.2 (0.6-2.5) international units (IU)/hour at 5 a.m., and from 1.0 (0.6-1.5) to 1.3 (0.2-2.3) /hour at 5 p.m. during pregnancy. HbA1c levels during pregnancy, the occurrence of severe hypoglycemia, and pregnancy outcomes were similar in the two groups.

Conclusions: In women with type 1 diabetes on insulin pump therapy with a bolus calculator the carbohydrate-to-insulin ratio declined four-fold from early to late pregnancy, while changes in basal insulin delivery were smaller.

Primena analoga u trudnoći

- Sva tri brzo delujuća insulinska analoga koji su na tržištu su efikasni u kontroli rane postprandijalne kontrole glikemije i značajno smanjuju rizik za nastanak odložene postprandijalne hipoglikemije.
- Kliničke studije u trudnoći su ograničene na **lispro** i **aspart**, oba insulina su dokazala kliničku efikasnost, nema dokaza o teratogenosti, postoji mala antigenost i prolazak autoantitela kroz placentu, sličnih humanom insulinu.
- Primena lispro i aspart insulina tokom trudnoće pripada **B kategoriji**, što znači da postoje kliničke studije koje su dokazale da ne postoje štetni efekti na plod.

INSULIN GLARGINE USE DURING PREGNANCY

*Kevin M. Pantalone, DO; Charles Faiman, MD, FRCPC, MACE;
Leann Olansky, MD, FACP, FACE*

Conclusions: Use of insulin glargine during pregnancy should be seriously considered in uncontrolled diabetes during pregnancy and in those patients taking insulin glargine before conception, because the benefits from improved glycemic control would be expected to outweigh any, as yet, unproven risks of insulin glargine exposure. (Endocr Pract. 2011;17:448-455)

CONCLUSIONS — Insulin glargine, when used at therapeutic concentrations, is not likely to cross the placenta.

Insulinski analozi i trudnoća - novine



FDA Approves Levemir® Pregnancy Category Change for Women with Diabetes

"It is exciting that the FDA has granted approval for this new category rating for Levemir®. For women who are pregnant, diabetes can be extremely challenging; they must be even more diligent and careful when monitoring blood sugar levels than before they were pregnant. This approval provides patients with a long-acting insulin analog option that can help them manage their blood sugar."

Lois Jovanovič, Chief Scientific Officer at Sansum Diabetes Research Institute in Santa Barbara, California, april, 2012

Terapija T1D u trudnoći

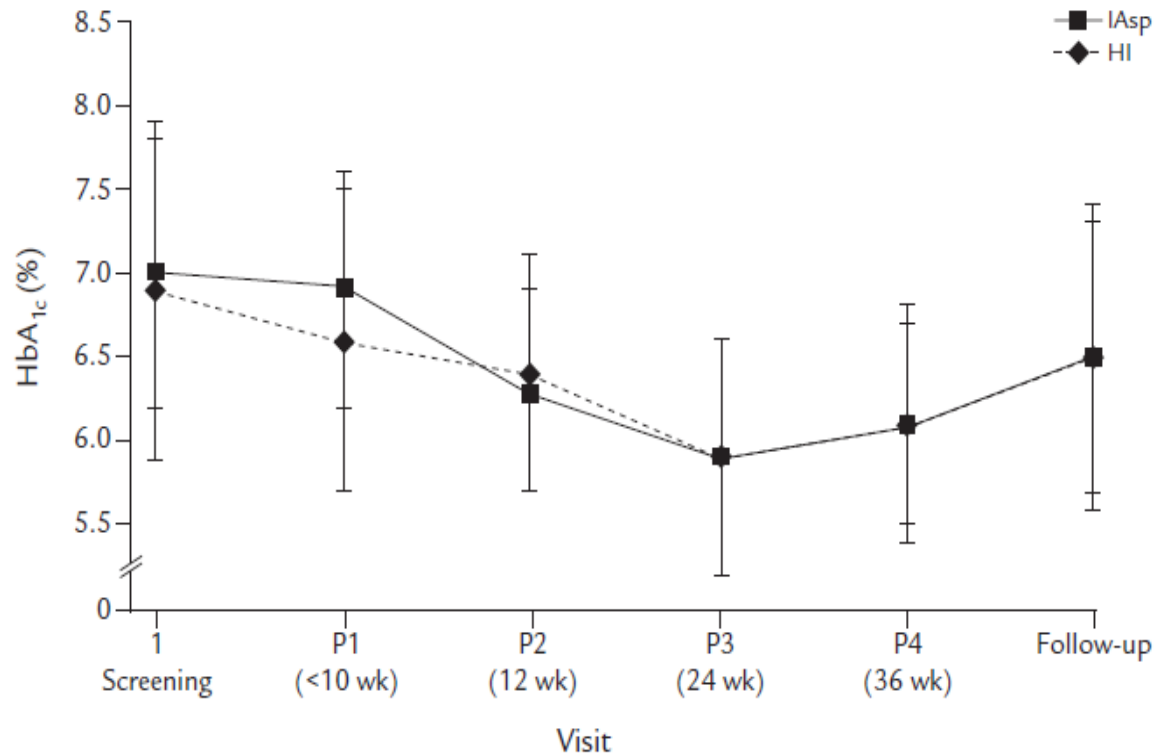


Figure. Mean (SD) glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) values by treatment group during pregnancy and at the follow-up visit (6 weeks postpartum). Data at P1 (<10 weeks gestation) include only patients who were pregnant after screening. IAsp = insulin aspart; HI = human insulin. Copyright © 2007 American Diabetes Association. From *Diabetes Care*[®], Vol. 30, 2007; 771-776. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.⁴⁰

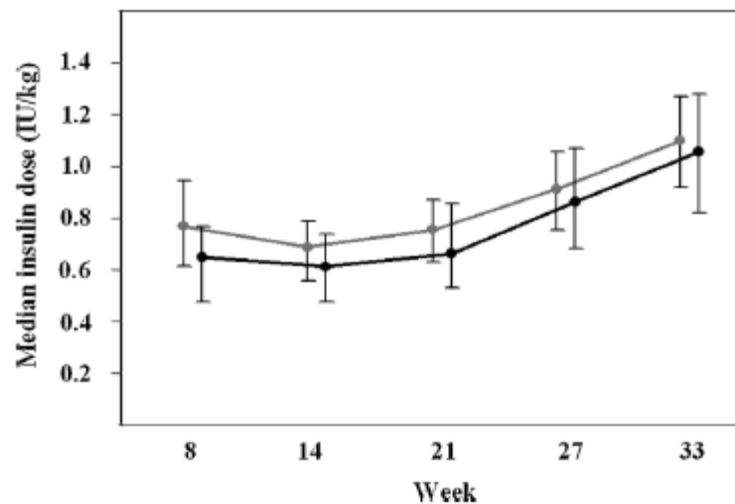
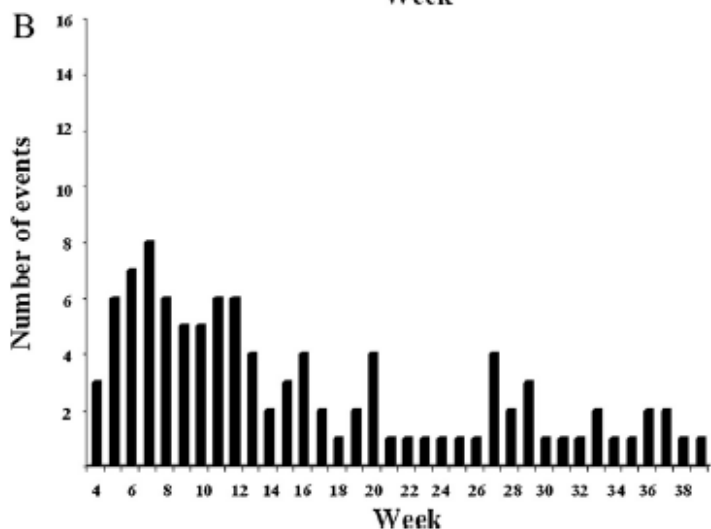
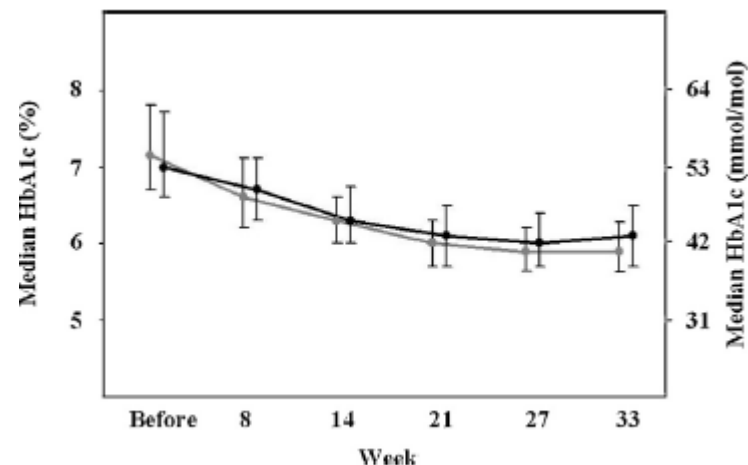
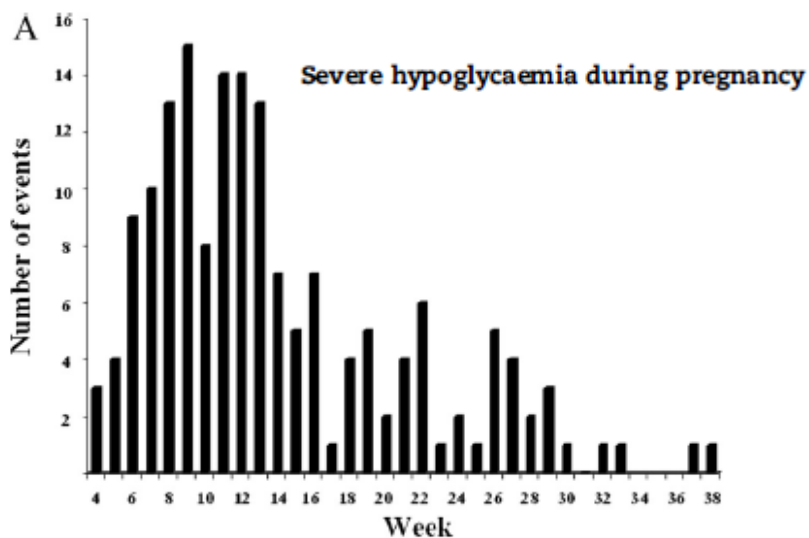
Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy

Table 1. Use of short-acting insulin analogues lispro and aspart in pregnancy

Studies	Number of patients	Type of DM	Lispro	Aspart	Regular	Outcomes
Jovanovic and cols. (22)	42	GDM	19	0	23	↓ PP with lispro
Bhattacharyya and cols. (23)	157	GDM	68	0	89	↓ HbA1c with lispro
Persson and cols. (24)	33	T1D	16	0	17	↓ PP and HbA1c with lispro; WR
Mecacci and cols. (25)	49	GDM	20	0	19	↓ PP with lispro
Loukovaara and cols. (26)	69	T1D	36	0	33	↓ PP and HbA1c with lispro; WR
Garg and cols. (27)	62	T1D	62	0	0	↓ HbA1c with lispro; 24% LGA; 2CM
Pettitt and cols. (28)	27	GDM	0	13	14	↓ PP with aspart
Masson and cols. (29)	76	T1D	76	0	0	6 SA; 7 LGA; 4 CM; 6 WR
Carr KJ and cols. (30)	9	T1D	9	0	0	Pre-meal = to PP insulin injection
Cypryk K and cols. (31)	71	T1D	25	46	0	No difference
Wyatt and cols. (32)	500	T1D	500	0	0	27 CM when HbA1c > 2 SD mean nl in 1 st trim
Hod and cols. (33)	330	T1D	0	125	125	↓ Hypo and hyperglycemia
Mathiesen and cols. (34)	322	T1D	0	157	165	↓ PP and hypoglycemia with aspart
Hod and cols. (35)	322	T1D	0	157	165	↓ Fetal losses and preterm with aspart

T1D: type 1 *diabetes mellitus*; GDM: gestational *diabetes mellitus*; PP: postprandial glucose levels; HbA1C: glycosylated hemoglobin; LGA: large for gestational age infant; CM: congenital malformations; SA: spontaneous abortion; WR: worsening of retinopathy; SD: standard deviation.

The incidence of severe hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes mellitus can be reduced with unchanged HbA1c levels and pregnancy outcomes in a routine care setting



Use of Insulin Pumps in Pregnancies Complicated by Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes in a Multiethnic Community

DAVID SIMMONS, FRACP, MD¹
COLIN F. THOMPSON, FRACP²

CAROLINE CONROY, RN³
DAVID J. SCOTT, FRACP, PHD³

	Pump user	Not pump user	Significance
Number of deliveries	30	60	
GDM (n)	66.7% (20)	75.0% (45)	0.486
Ethnicity (European, Maori, Pacific Islands, South Asian)	1, 7, 21, 1	1, 15, 41, 3	0.939
Age (years)	32 ± 5	33 ± 7	0.896
Smoker	20.0%	23.3%	0.720
Prior diabetes in pregnancy	63.3%	55.0%	0.451
High blood pressure	16.7%	11.7%	0.511
Parity	3 ± 2	3 ± 2	0.216
Gestation at booking (weeks)	15 ± 7	19 ± 8	0.009
Weight at booking (lb)	99.4 ± 18.6	95.9 ± 15.8	0.345
Diagnostic fasting glucose	7.6 ± 1.6 (16)	6.8 ± 1.6 (41)	0.105
Maternal weight gain from booking	12.1 ± 8.9	8.1 ± 6.0	0.014
Mean 2-h postprandial glucose (mmol/l)	6.6 ± 1.8	6.4 ± 1.6	0.550
<u>Maternal weight gain from referral (kg)</u>	10.6 ± 8.8	5.0 ± 4.9	<u>0.000</u>
<u>Maximum insulin dose (units)</u>			
Median (range)	246 (116–501)	130 (48–288)	<u>0.000</u>
Weight (units/kg) at booking	2.68 ± 1.10	1.52 ± 0.50	0.000
Gestation at delivery	39 ± 2	39 ± 2	0.282
Induction	50.0%	44.1%	0.695
Admitted to Special Care Baby Unit	56.3%	25.0%	0.033
Length of stay in Special Care Baby Unit (days)	2 (0–13)	2 (0–4)	0.303
Neonatal hypoglycemia ≤1.6 mmol/l	26.7%	19.6%	0.454
Big baby (4+ kg)	34.4%	40.0%	0.803
Caesarean section (Booked and emergency)	40.0%	28.8%	0.287
Emergency	30.0%	15.0%	
Booked	10.0%	13.3%	
Fetal 1-h glucose	2.5 ± 1.3	2.6 ± 1.2	0.844
Birth weight	3,790 ± 730	3,720 ± 790	0.704
Abnormal glucose tolerance test 6 weeks postpartum (n, GDM only)	28.6% (7)	8.3% (12)	0.243

Terapija tipa 2 dijabetesa u trudnoći

- Insulinska terapija - terapija izbora i u T2D
- Terapija peroralnim antihyperglikemicima je indikovana samo u selektovanih bolesnica
- Metformin se može koristiti kao dodatak insulinskoj terapiji u prekonceptijskom ili gestacijskom periodu, u bolesnica sa GD i prethodno dijagnostikovanom T2D

(Hughes et al. 2006, NICE, 2008)

- Nedovoljno dokaza za upotrebu metformina tokom cele trudnoće

Terapija dijabetesa u trudnoći

- Suplementacija 5mg folne kiseline najmanje tri meseca prekonceptciski i 12 nedelja postkonceptciski, nakon 12. nedelje trudnoće i 6 nedelja nakon porođaja kao i tokom laktacije

(Clinical Practice Guidelines, CDA 2008)

- Prekid antihipertenzivnih agenasa koji mogu biti teratogeni kao što su ACE inhibitori i ARB i zamena agensima čija je primena bezbedna u trudnoći (Ca antagonisti, beta blokatori, labetalol, hidralazin i metil dopa).

(Cooper WO et al. N Engl J Med. 2006)

- Prekid terapije statinima

(Edison RJ et al. N Engl J Med. 2004)

- Kontrole oftamologa tokom prvog trimestra, u daljem toku trudnoće, kao i nakon prve godine posle porođaja.

(Aspray Tet al. Diabetes Care. 2006)

- Skrining nefropatije : u slučaju mikroalbuminurije, glikoregulacija i tenzija moraju biti optimalne da bi se sprečile komplikacije i dalja progresija nefropatije.

(Ekblom P et al. Diabetes Care. 2001)

U celini,

postizanje i održavanje optimalne metaboličke kontrole dijabetesa, u prekonceptijskom periodu i tokom trudnoće, ostaje neophodnost u cilju smanjenja rizika za pojavu neželjenih ishoda za majku i novorođenče, kako u GD, tako i u trudnoća komplikovanih T1D ili T2D.

(American Diabetes Association 2011)

STRATEGIJE BIOHEMIJSKOG PRENATALNOG SKRININGA



Svetlana Ignjatović

Centar za medicinsku biohemiju,
Klinički centar Srbije i Katedra za medicinsku biohemiju,
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu



1

Skrlning (engl. screening) – definicija

Sistematska primena testa za **identifikaciju asimptomatskih osoba** na prisustvo **dovoljnog rizika** od oboljenja čime se postiže da se one **ne podvrgavaju daljim** dijagnostičkim ispitivanjima.



2

Neophodni parametri za dobar *skrlning* program

- da je stanje uobičajeno i dobro definisano
- da je test jednostavan i ima visoku specifičnost i osetljivost čime se dobija što manje lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata
- da je *skrlning* program isplativ
- da postoje potvrđni testovi za stanje koje je obuhvaćeno *skrlningom*
- etički prihvatljive opcije za intervenciju ili lečenje

3

Mere izvođenja skrlninga

STOPA DETEKCIJE
(osetljivost)

procenat "ugroženih"
skrlning pozitivnih
Što je veći, to je bolje!

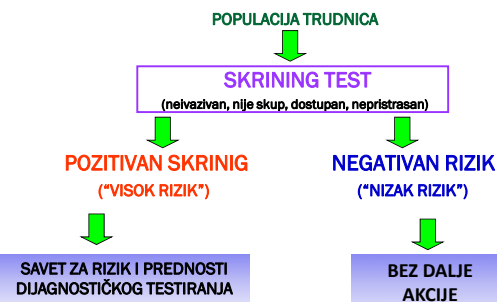
**LAŽNO POZITIVNA
STOPA**
(1 - specifičnost)

procenat "neugroženih"
skrlning pozitivnih
Što je manji, to je bolje!

Skrlning test treba da ima **VISOKU** stopu detekcije i **NISKU** stopu lažno pozitivnih rezultata !

4

Opis prenatalnog skrlninga



5

Ograničenja skrlninga

- ❖ Pozitivan rezultat **NIJE** dijagnoza
- ❖ **NE** detektuju se svi "ugroženi" fetusi
- ❖ Procena rizika je ograničena u izvesnim slučajevima

6

Skrining vs dijagnostički testovi

SKRINING

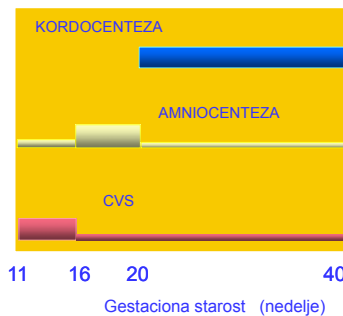
- testovi iz krvi i ultrazvučni pregled (rutinski kod većine trudnoća)
- mogu da identifikuju da li je kod ploda verovatno prisutno određeno stanje, ali ne mogu da potvrde definitivnu dijagnozu

DIJAGNOSTIČKI

- primena ako *skrining* test ukaže na postojanje mogućeg problema, kao i da ga predodređuju godine majke i porodična istorija
- uzorkovanje horionskih čupica i amniocenteza
- ovi testovi imaju mali rizik da dođe do pobačaja

7

Invazivne prenatalne dijagnostičke metode



8

Invazivne prenatalne dijagnostičke metode



CVS - King's College Hospital

Amniocentesis - King's College Hospital

9

Opcije skrininga u serumu majke

- skrining u prvom trimestru
- skrining u drugom trimestru
- skrining u prvom trimestru + skrining u drugom trimestru

10

Prenatalni *skrining* testovi

Dve vrste poremećaja:

- fetalna genetska oboljenja, kao što su **aneuploidije (trizomija 21, 13 i 18)**
- strukturalni poremećaji kao što su **defekti neuralne cevi** (engl. *neural tube defects, NTD*)

11

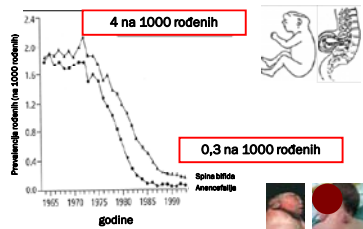
ANEUPLOIDIJE



- označava broj hromozoma koji ne odgovara tačnom umnošku haploidnog (n) broja
- aneuploidije s viškom jednog hromozoma određenog tipa poznate su kao trizomije ($2n+1=47$)

12

EFEKTI PRIMARNE PREVENCIJE I PRENATALNOG SKRININGA



sedamdeseth godina 20 veka - Skrining AFP u serumu majke (MSAFP)

osamdeseth godina 20 veka - Primarna prevencija (uzimanje folne kiseline)

Prevalencija rođenih u Engleskoj i Velsu 1964-1993. godine (N. Wald)

13

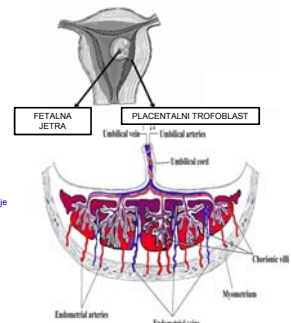
Skrining serum biomarkeri

Poreklo iz jetre fetusa:

- AFP

Poreklo iz placente:

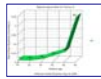
- fβ-hCG
- PAPP-A
- uE3 (stvara ga placenta iz prekursora DHEAS koji nastaje iz fetalnih adrenalnih žlezda i jetre)
- DIA



14

Razvoj prenatalnog skrininga

- 1930 ■ Daunov sindrom - godine majke
- 1940 ■ Daunov sindrom - uzrok trizomija 21
- 1950 (otkriće Jerome Lejeune 1959. god.)
- 1960 ■ Prenatalni skrining aneuploidija
- 1970 ■ Drugi trimestar - AFP (sa godinama majke)
- 1980 ■ Drugi trimestar - multipli markeri (double, triple, quad)
- 1990 ■ Prvi trimestar - nuhalna translucenca (NT)
- 2000 ■ Prvi trimestar - NT+PAPP-A+free βhCG
- 2011 ■ Prvi i drugi trimestar - integrisani test
- Prvi i drugi trimestar - sekvencijalni test
- Fetalne nukleinske kiseline (?)



1930	1940	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2011
1	1	1	1	1	1	1	1	1



AFP, fβhCG, hCG, PAPP-A, uE3, DIA

15

Skrining u prvom trimesteru

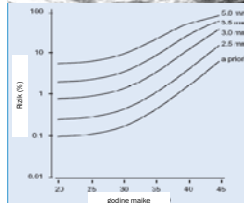
- Izvodi se između 10 i 14 gestacione nedelje (11-13+6 nedelja)
- Izračunavanje rizika
 - Markeri iz seruma
 - PAPP-A
 - Snižen u DS i trizomiji 18
 - hCG
 - Povećan u DS i snižen u trizomiji 18
 - Ultrazvučni marker
 - Debljina nuhalne translucence (potiljačna providnost, Nuhal Translucency, NT)



16

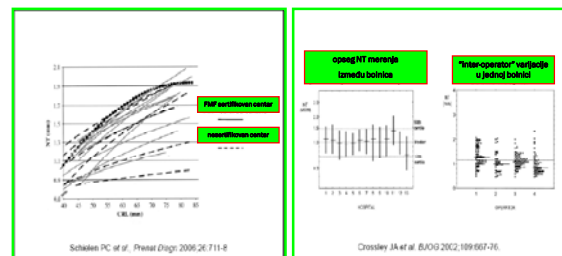
Debljina nuhalne translucence (NT)

- Meri tečnošću ispunjen prostor unutar nuhalnog regiona fetusa
- Izvodi se između 10 nedelje i 13 nedelje i 6 dana (dužina teme-trtica, crown rump length, CRL između 31 i 80/85 mm)
- Fetus sa DS imaju povećan NT u poređenju sa normalnim fetusima
- MERI SE NA STANDARDIZOVAN NAČIN (SERTIFIKACIJA !)



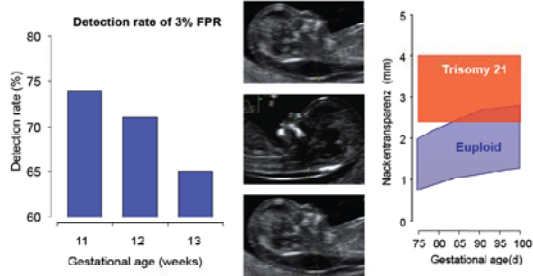
17

Varijacije u NT merenju



18

Skrining karakteristike NT



20% fetusa sa trizomijom 21 ima normalan NT



Izračunavanje rizika skrininga u serumu majke

Rezultati se zasnivaju na kompleksnoj jednačini koja uključuje:

- godine majke
- markere iz seruma (podešeni za nedelju gestacije i dodatne faktore)
- faktori koji utiču na vrednosti markera iz seruma
 - vreme gestacije
 - težina
 - rasa
 - insulin-zavistan dijabetes
 - broj fetusa
 - *in vitro* fertilizacija (IVF)

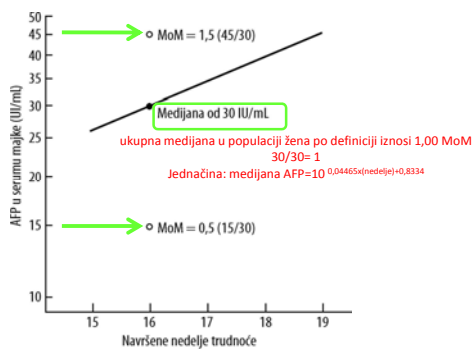
21

Umnošci medijane (*Multiple of Median, MoM*) "univerzalna novčanica"

- Koncentracija markera prenatalnog skrininga se menja u toku trudnoće
- Konverzijom ovih vrednosti do umnožaka specifično gestaciono starosnih medijalnih vrednosti (MoM) normalizuju se ovi uticaji koji zavise od gestacione starosti
- Po definiciji medijalna vrednost iznosi 1,00 MoM

22

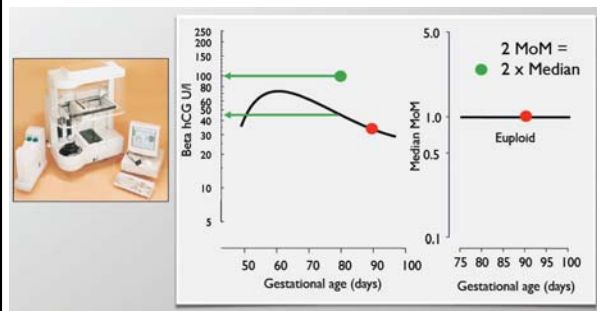
Koncentracije AFP u serumu majke rastu oko 15% nedeljno od 15 do 20 nedelji trudnoće



Prevođenje rezultata analita u MoM vrednosti

23

Prevođenje rezultata analita u MoM vrednosti



24

Skrining u prvom trimestru (11-13⁺⁶ nedelja)

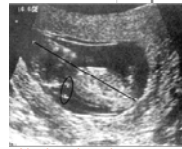
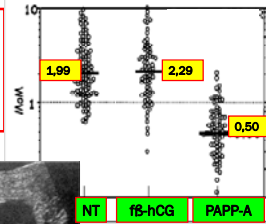
GODINE MAJKE NUHALNA TRANSLUCENCA fβhCG + PAPP-A NOVI MARKERI



25

SKRINING U PRVOM TRIMESTRU KOMBINOVANI TEST

- NT (ultrazvuk)
- PAPP-A (serum)
- fβhCG (serum)



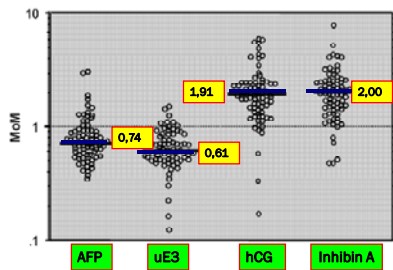
Vrednosti markera u serumu trudnoća sa Daunovim sindromom

Podaci iz FASTER studije

26

SKRINING U DRUGOM TRIMESTRU

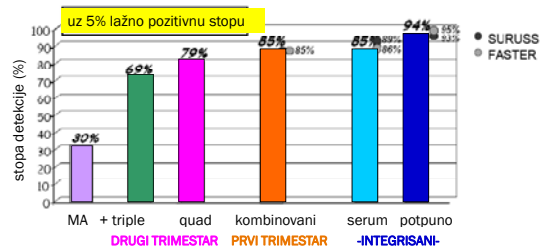
Vrednosti markera u serumu trudnoća sa Daunovim sindromom



Podaci iz FASTER studije

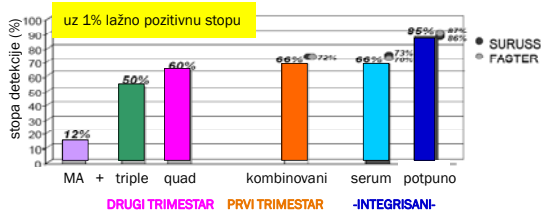
27

STOPA DETEKCIJE SKRINING TESTOVA ZA DAUNOV SINDROM (uz 5% lažno pozitivnu stopu)



28

STOPA DETEKCIJE SKRINING TESTOVA ZA DAUNOV SINDROM (uz 1% lažno pozitivnu stopu)



29

Mogućnosti poboljšanja skrininga

- NOVI ULTRAZVUČNI MARKERI
- OPTIMALNO VREME SKRININGA
- DODATNI SKRINING BIOMARKERI
- TIPIČNE ANOMALIJE

30

OPTIMALNO VREME SKRININGA

SKRINING U PRVOM TRIMESTRU U 2 KORAKA

One scan at 11+ - 13+ weeks:
NT, free β -hCG and PAPP-A



First visit at 8+ - 11+ weeks:
Free β -hCG and PAPP-A
Second visit at 12+ SSW:
Nuchal translucency

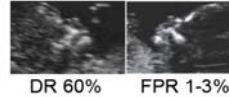


First visit at 8+ - 12+ weeks:
PAPP-A
Second visit 12+ weeks:
Nuchal translucency and free β -hCG



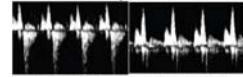
NOVI ULTRAZVUČNI MARKERI

Nose bone



DR 60% FPR 1-3%

Tricuspid flow



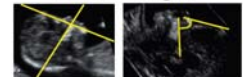
DR 56% FPR 1%

Ductus venosus



DR 66% FPR 3%

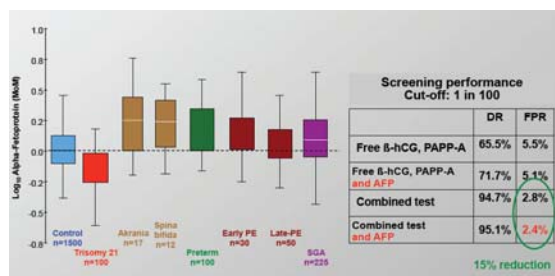
Facial angle



DR 50% FPR 5%

DODATNI SKRINING BIOMARKERI

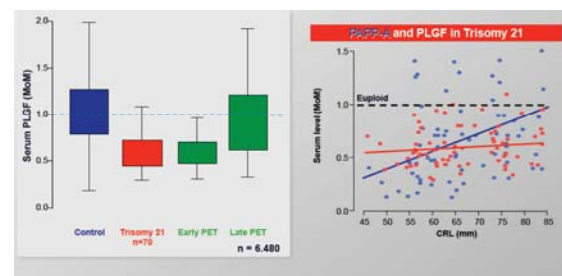
AFP u prvom trimestru



33

DODATNI SKRINING BIOMARKERI

PLGF



34

IZBOR SKRININGA ZAVISI OD:

- Gestacione starosti u toku prvog dolaska trudnice
- Raspoloživosti za merenje NT
- Rizika invazivne dijagnostike
- Želje za ranijim rezultatom
- Opcija ranijeg prekida trudnoće
- Osetljivosti i ograničenja testova
- Prethodne ginekološke istorije
- Porodične istorije
- Broja fetusa

35

INFORMISATI TRUDNICE

- Detekcionim i lažno pozitivnim stopama skrininga
- Prednostima, nedostacima i ograničenju skrininga
- Riziku i prednostima dijagnostičkih procedura

36

Zaključak

- Idealno skrining treba da se ponudi svim ženama pre 20 nedelje gestacije, **bez obzira** na godine majke
- Ponuditi najbolju strategiju koja je na raspolaganju i zadovoljava potrebe trudnice
- Ko želi prenatalnu dijagnostiku u prvom trimestru:
 - Strategija koja inkorporira oba trimestra ili kombinovani skrining u prvom trimestru
- Ko dolazi prvi put u drugom trimestru:
 - Quad skrining

37

HVALA NA PAŽNJI
PITANJA?

38