

Läkemedels kinetik och dynamik under graviditet. Hur påverkas fostret?

Falkenberg 17 maj 2012

Ellen Vinge

Fysiologiska förändringar under graviditet

- Ökad volym
- Ökad cardiac output
- Ökat renalt blodflöde
- Perifer vasodilatation
- Förändrad plasmaproteinbild
- Tillkomst av vävnad som kan metabolisera läkemedel

Farmakokinetiska förändringar under graviditet

- Större distributionsvolym
 - Ökad renalt blodflöde
 - Ökad renal utsöndring
 - Ökad metabolism (av vissa läkemedel)
- i många fall sjunker koncentrationen av läkemedel i kvinnans blod under graviditeten
- halveringstiden för renalt utsöndrade medel kan minska

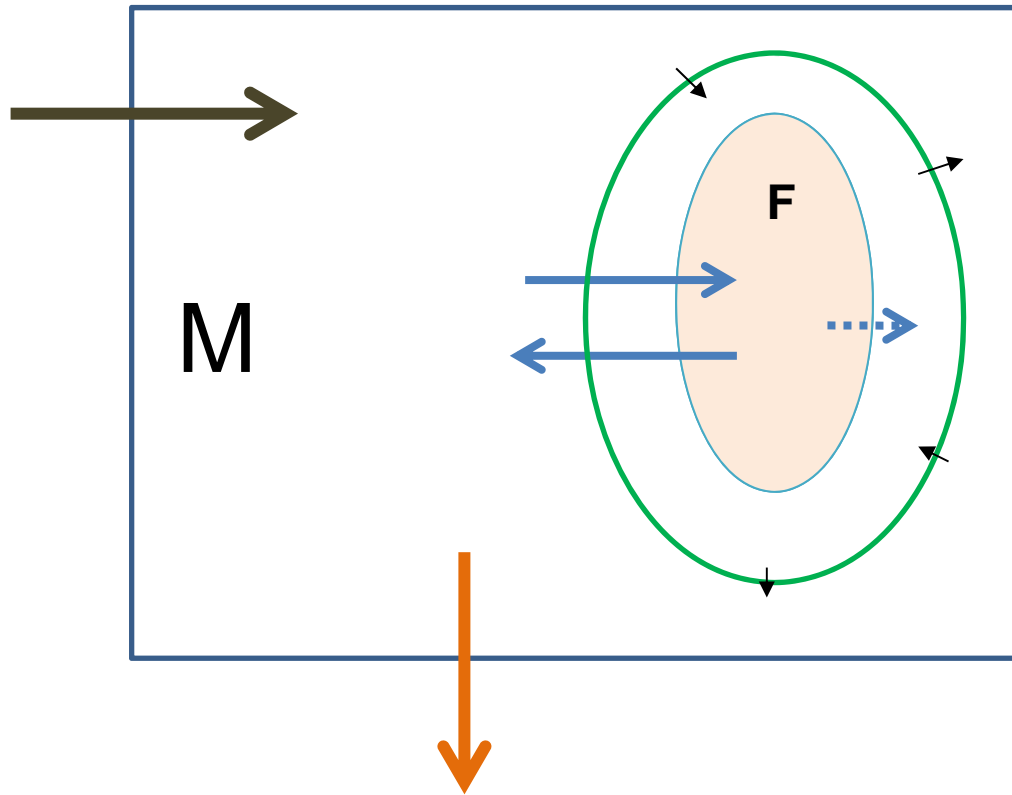
Risk för minskad effekt av vissa läkemedel under graviditet

Lägre halter, och/eller kortare duration av:

- Vissa antiepileptika (t ex fenytoin, lamotrigin)
- Vissa antibiotika

- *Smärtlindrande medel (?)*
- *Beta-blockare ?*
- *Sömnmedel ??*
- *Neuroleptika ??*

Läkemedel till moder och foster



Henderson-Hasselbalch-ekvationen

$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \quad (6)$$

[HA] är koncentrationen av substansens **syraform**.

[A⁻] är koncentrationen av substansens **basform**.

När **pH=pK_a** finns hälften av substansen i basform, hälften i syraform

Jonfälla

Den oladdade formen av en syra/bas har lättast att diffundera genom biologiska membran.

Den laddade formen har svårare att passera membran.

- **I miljö med surt pH ansamlas basiska ämnen**

(t ex magsaft, parietalceller, modersmjölk, urin med lågt pH)

- **I miljö med basiskt pH ansamlas syror**

(t ex saliv, basisk urin)

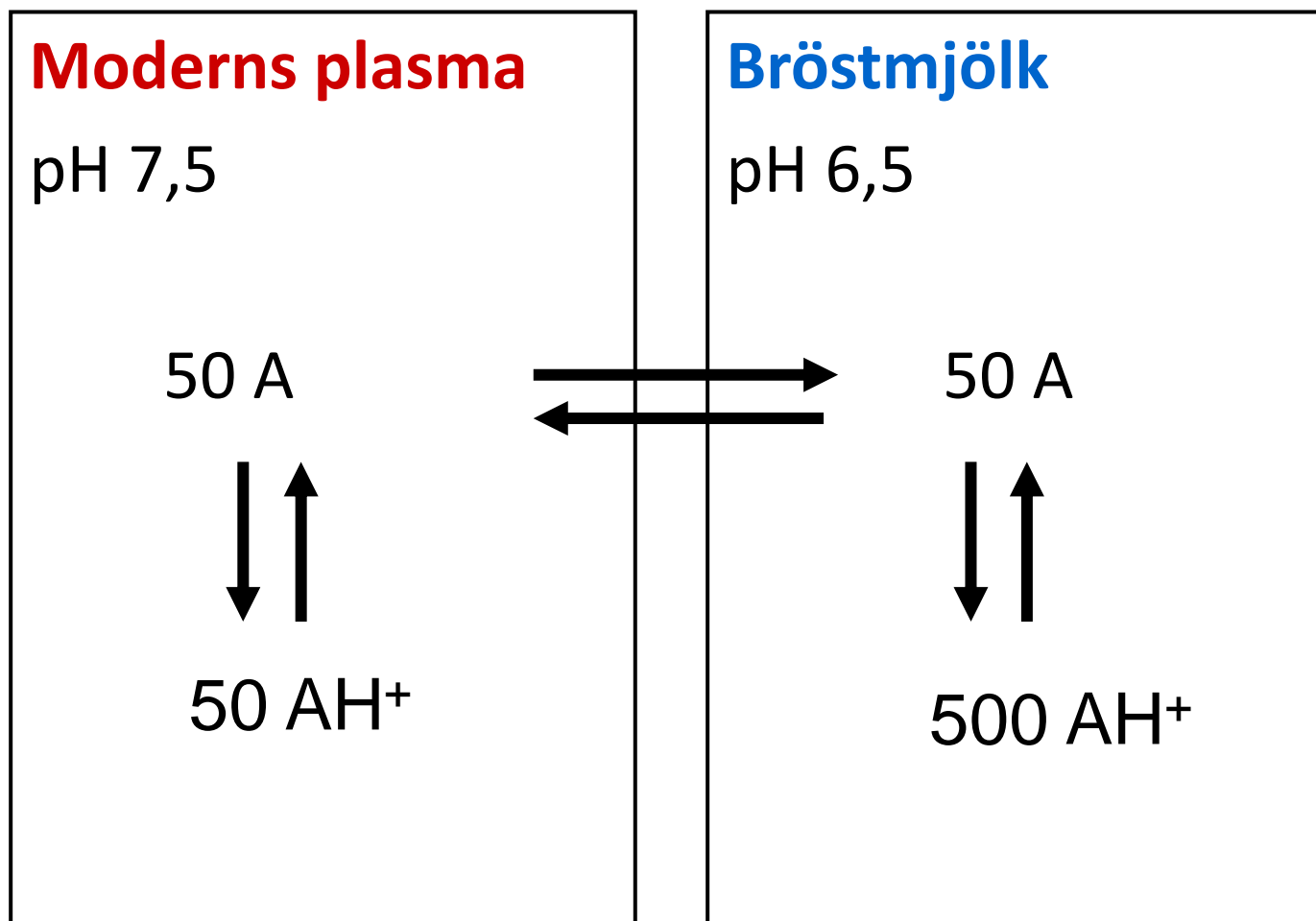
pH-skillnader mellan mor och foster

→ Svaga baser tenderar att finnas högre nivåer i fostrets plasma än i moderns plasma

Gäller också för bröstmjök!

OBS! Ju större pH-skillnad, desto större koncentrationsskillnad!

Fördelning av en **svag bas** med pKa 7,5
i plasma och bröstmjök



Fostrets hantering av läkemedel

- Mycket låg renal utsöndring (till fostervattnet)
- Varierande metabol aktivitet:
 - stora skillnader mellan olika enzymer/enzystem
 - successiv utveckling, vecka för vecka
 - fortsatt utveckling efter födseln
- Elimination sker huvudsakligen via placenta

Läkemedels effekt på foster

- Teratogen effekt
- Farmakologisk effekt
 - Antiarytmika (digoxin m fl)
 - Antivirala medel
 - Opioider och psykofarmaka
 - Antidoter
- Abstinens / utsättningssymtom
 - Antidepressiva (TCA, SSRI, SNRI)
 - Antiepileptika

Hur snabbt påverkas fostret vid behandling in utero, via modern?

Tid från injektion till effekt:

- BZP och flumazenil:
 - Cirka 5 minuter till CTG-effekt