

Nosečnost in astma

Pregnancy and asthma

Ksenija Geršak,¹ Sabina Škrbat Kristan,² Mitja Košnik²

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Štajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

² Bolnišnica Golnik – Klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik 36, 4204 Golnik

Korespondenca/ Correspondence:

Ksenija Geršak,
Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Štajmerjeva 3,
1525 Ljubljana

Ključne besede:

nosečnost, astma, zdravljenje

Key words:

pregnancy, asthma, therapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2009;
78: 564–569

Prispelo: 25. jul. 2009
Sprejeto: 14. sept. 2009

Izvilleček

Izhodišča: Astma je pogosta kronična bolezen mladih in zapleta potek 4–9 % nosečnosti. Povezana je z zvečanim deležem prezgodnjih porodov, z zastojem v rasti ploda, zvečan pa je tudi odstotek porodov s carskim rezom. Med nosečnostjo velja pravilo tretjin: pri eni tretjini nosečnic se bolezen izboljša, pri eni tretjini ostane nespremenjena, pri eni tretjini pa postane težje vodljiva. V prispevku želimo obnoviti fiziološke spremembe dihal nosečnice, opredeliti diagnostični postopek za prvič postavljeno diagnozo med nosečnostjo in predstaviti priporočila za zdravljenje nosečnice z astmo.

Zaključki: Astma pri nosečnici naj bo urejena. Njeno vodenje priporočamo po »stopnji urejenosti«. Zdravila za zdravljenje novoodkrite blage astme so inhalacijski glukokortikoidi v srednje velikem dnevnem odmerku. Glede na stopnjo urejenosti dodamo antilevkotriene ali dolgodelujoče agoniste beta₂. V primeru težjega poslabšanja astme uporabljamo velike odmerke inhaliranih agonistov beta₂ in nekaj dni sistemske glukokortikoide z dodatkom kisika. Pri obravnavi nosečnice z astmo naj sodelujeta zdravnik internist/pnevmolog in ginekolog.

Abstract

Background: Asthma is common potentially serious medical problem that affects 4–9 % of pregnant women. Increased incidences of preterm labor, low birthweight infants, and deliveries by cesarean section have been reported. In about one third the severity of asthma may improve, worsen, or remain unchanged during pregnancy. In the article we try to highlight the maternal physiological adaptation of respiratory tract to pregnancy, to define the diagnostic strategy for the new patients and to present the recommendations on the management of asthma during pregnancy.

Conclusions: Asthma during pregnancy should be well controlled. The management of asthma should follow the stepwise approach according to the level of control. Newly diagnosed asthma should be treated with moderate doses of inhaled glucocorticoids. According to the level of control long acting beta agonists or antileukotrienes should be added. In the case of severe exacerbation repeated and large doses of inhaled beta agonists should be used along with the systemic glucocorticoids and oxygen.

Uvod

Astma je pogosta kronična bolezen mladih, zato ni presenečenje, da zapleta potek 4–9 % nosečnosti.^{1,2} V slovenskem nacionalnem perinatalnem informacijskem sistemu je bilo v 6-letnem obdobju, od 2002 do 2007 (108.012 porodov), zabeleženo 875 primerov nosečnic, ki so imele v osebni anamnezi kronično pljučno bolezen, in 9554 z alergijsko boleznijo. Astma kot kronična bolezen

je samostojno zabeležena 70-krat (MKB J45), na novo prvič zdravljena v nosečnosti pa v 12 primerih.

Astma je povezana s prezgodnjim porodom v 6–18 %, z zastojem v rasti ploda 2–15 % in s hipertenzijo 8–15 %, zvečan je tudi odstotek porodov s carskim rezom.^{3–7} Čim slabše je astma urejena, tem večja je verjetnost za neugoden izid nosečnosti. Med nosečnostjo velja pravilo tretjin: pri eni tretjini nosečnic

se astma izboljša, pri eni tretjini ostane nespremenjena, pri eni tretjini pa postane težje vodljiva,¹⁰ res pa težko vodljiva astma med nosečnostjo praviloma postane še težje vodljiva.¹¹ V prvih treh mesecih po porodu se pri 75 % žensk aktivnost astme vrne na stopnjo pred nosečnostjo. Življenjsko ogrožujoče poslabšanje astme je v nosečnosti zelo redko. Klinična slika se večinoma poslabša med 24. in 36. tednom nosečnosti, čeprav so izrazitejši simptomi v zadnjih 4 tednih nosečnosti in med porodom redki.

Fiziološke spremembe dihal

Poznavanje fizioloških sprememb dihal nosečnice in oksigenacije ploda je nujno za razumevanje pomena dobre urejenosti astme med nosečnostjo.

Minutna ventilacija nosečnice v mirovanju se poveča najverjetneje kot posledica vpliva progesterona, ki v tem primeru deluje na centralni živčni sistem kot dihalni stimulans. Občutek dispneje med nosečnostjo je prisoten tudi zaradi povečane minutne ventilacije, ki je za nosečnico z normalnim hemogramom fiziološka. V plinski analizi arterijske krvi je normalno prisotna respiracijska alkalozna zaradi fiziološkega znižanja PaCO_2 iz 5,3 kPa (40 mmHg) na 4,3–4,4 kPa (32–34 mmHg). Ledvici kompenzacijsko izločata bikarbonat.

V preiskavi pljučne funkcije se zaradi povečanja maternice zmanjša funkcionalna rezidualna kapaciteta. Nosečnost ne vpliva na velikost FEV_1 (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi), VC (vitalna kapaciteta) in PEF (angl. »peak expiratory flow«). Tudi razmerje FEV_1/VC je nespremenjeno. Če med nosečnostjo izmerimo obstruktivno motnjo ventilacije, ta nikoli ni posledica nosečnosti, pač pa neke obstruktivne bolezni pljuč, največkrat astme.¹²

Posteljica deluje kot izmenjevalec kisika med materino in plodovo krvjo. Parcialni tlak kisika (PaO_2) v popkovnični veni tako ne more nikoli preseči parcialnega tlaka kisika materine krvi. PaO_2 v plodovi krvi normalno doseže le približno eno tretjino do eno četrtino PaO_2 matere, torej 30–40 mm Hg. Plod lahko tolerira takšno fiziološko stanje z različnimi kompenzacijskimi mehanizmi:¹³

- plodov hemoglobin ima v primerjavi z od-

- raslo osebo večjo afiniteto za vezavo kisika;
- koncentracija plodovega hemoglobina je v primerjavi s stanjem odraslega za 15–20 % večja, kar povečuje oksiformno kapaciteto plodove krvi;
- perfuzija plodovih organov je velika, 2,5-krat večja v primerjavi z odraslo osebo;
- plod vzdržuje stanje mešane respiracijsko-metabolne acidemije, ker placenta deluje pufersko kot pljuča in kot ledvice;
- pretok plodove krvi se usmeri v vitalne organe, predvsem v možgane (t.i. »brain sparing« učinek).

Ti mehanizmi pa imajo omejeno sposobnost kompenziranja. Hipoksemija veliko hitreje ogrozi plod kot mater. Že majhno zmanjšanje PaO_2 v krvi matere zaradi akutnega poslabšanja astme pomeni pomembno zmanjšanje oksigenacije ploda. Plod se odziva s hemodinamskimi spremembami: zmanjša se pretok skozi popkovnico, zveča se periferni in pljučni upor, zmanjša se plodov srčni utripni volumen.¹⁴ Plod ogrozi tudi materina hipokapnija, saj povzroči zmanjšanje uteroplacentne perfuzije in tako dodatno vpliva na slabo oksigenacijo ploda.¹² Zaloge kisika v plodovi krvi zadoščajo za samo 1–2 minuti. Zasičenost s kisikom v intervaloznih prostorih pa ni večja od 65–75 %.

Diagnostični postopek

Redko se zgodi, da diagnozo astme prvič postavimo med nosečnostjo. Če nosečnica toži o težjem dihanju in kašlju, so njene težave lahko odsev fizioloških sprememb. Dispneja in/ali kašelj sta lahko tudi posledica anemije, pljučne embolije, pljučnice, bolezni srčne mišice, gastroezofagealnega refluksa, kroničnega rinitisa z zatekanjem sluzi v žrelo, hiperventilacije in drugih razlogov. Kadar se med nosečnostjo prvič pojavijo simptomi, značilni za astmo, izvedemo diagnostični postopek. Naredimo spirometrijo in bronhodilatacijski test z uporabo salbutamola. Nespecifičnega provokacijskega testa z metaholinom pa med nosečnostjo ne izvajamo. Če je spirometrija normalna, nam pomaga serijska meritev maksimalnih pretokov (PEF). Pri astmi je povečana dnevna variabilnost zapore bronhov. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo maksimalnega preto-

ka zraka v izdihu – PEF. Z majhnim merilcem PEF enostavno spremljamo časovni potek obstrukcije. Dnevna variabilnost PEF, ki je večja od 20 %, je značilna za astmo. Variabilnost, ki presega 30 %, je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF načelno diagnostična za astmo.¹⁵ Koristi lahko tudi določanje dušikovega oksida v izdihanem zraku, ki je pri astmi značilno povišan. Alergijo med nosečnostjo raje testiramo s testi *in vitro*.

Večina nosečnic z astmo ima diagnozo astme postavljeno že pred nosečnostjo. Bolnice je primerno že pred nosečnostjo poučiti o vodenju astme med nosečnostjo. Bolnice morajo razumeti, da je stabilnost astme, ki jo vzdržujejo z zdravili, ključnega pomena za ugoden izid nosečnosti. Če kadijo, je to razvado primerno pred nosečnostjo opustiti.

Zdravljenje nosečnice z astmo

Vodenje astme priporočamo po »stopnji urejenosti« (Tabela 1). Pri nosečnici z neurejeno astmo vedno preverimo complianco z zdravljenjem, možnost gastroezofagealne refluksne bolezni in prisotnost rinitisa ali sinusitisa.

Astma pri nosečnici naj bo urejena. Zdravljenje naj bo urejeno tako, da je pričakovana korist (tj. urejena astma in ugoden izid nosečnosti) večja od tveganja za povzročitev škode materi in plodu.¹⁶ Tudi glede na zadnja priporočila velja, da je za nosečnico z astmo varneje prejemati zdravila zoper astmo kot pa jih opustiti s tveganjem, da se pojavijo simptomi astme ali poslabšanja astme.¹⁶⁻¹⁸

Večina nosečnic razume farmacevtska navodila »da zdravila ni priporočljivo jemati« kot »zdravilo ni varno« in razmišljajo o samovoljnem zmanjšanju odmerka zdravil, o opustitvi zdravljenja ali celo prekinitvi nosečnosti. Res pa je, da imajo podobne zadržke

tudi zdravniki.¹⁹ Čeprav ni prospektivnih raziskav o varnosti protiastrmatičnih zdravil med nosečnostjo, retrospektivni podatki kažejo na dober varnostni profil teh zdravil.

Nosečnico z astmo je primerno pogosteje povabiti na kontrolni pregled k specialistu pulmologu, vsekakor pa mora nosečnica imeti možnost, da se takoj poveže s pulmologom, če se astma slabša.

Inhalacijski glukokortikoidi

Zdravila za zdravljenje novoodkrite blage astme so inhalacijski glukokortikoidi v srednje velikem dnevnem odmerku (Tabela 2). Budezonid (faktor tveganja FDA: Bm/Cm) in flutikazon (faktor tveganja FDA: C) sta inhalacijska glukokortikoida z zelo majhnim sistemskim učinkom na nosečnico, če jih uporabljata v priporočenih odmerkih.²⁰

Po priporočilu Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov (ACOG)^{16,21} predpisujemo budezonid nosečnicam, ki so imele dober odgovor na zdravilo še pred začetkom nosečnosti, in tistim, ki za ureditev astme potrebujejo visok odmerek inhalacijskega glukokortikoida. Zdravljenje lahko nadaljujemo tudi z drugim inhalacijskim glukokortikoidom, če je bila astma pri tem zdravlilu urejena že pred pričetkom nosečnosti. Budezonid je zdravilo izbire tudi za nosečnice, ki zaradi astme še niso bile zdravljenje in uvažamo inhalacijski glukokortikoid prvič med nosečnostjo.

Antilevkotrieni in bronhoselektivni agonisti beta₂

Antilevkotriene največkrat uporabljamo kot monoterapijo pri bolnikih z blago astmo. Če zdravljenje astme začnemo med nosečnostjo, potem se za antilevkotrien ne odločimo.

Tabela 1: Ocenitev urejenosti trajne astme.

	Simptomi ali raba olajševalca	Poslabšanja astme	Astma ob naporu	Nočna astma	FEV1 in/ali PEF	Variabilnost PEF
Urejena	Izjemoma ≤ 2x/teden	Izjemoma	Izjemoma	Izjemoma	Normalen	< 20 %
Delno urejena	3–6x/teden	Redko	Redko	> 2x/mesec	60–80 %	20–30 %
Neurejena	Vsak dan	Pogosto	Pogosto	> 1x/teden	< 60 %	> 30 %

Če pa je imela bolnica pred nosečnostjo astmo dobro urejeno ob uporabi antilevkotriena, zdravila ne ukinjamo.

Ob prvem predpisu inhalacijskega glukokortikoida se nikoli ne odločimo za dodatek dolgodelujočega agonista beta₂ ali antilevkotriena. Za dodatek teh zdravil se lahko odločimo šele ob kontrolnih pregledih glede na stopnjo urejenosti astme (Tabela 1). Obe kombinaciji imata primerljivi klinični učinek.

Dodatek antilevkotriena koristi bolnicam, ki imajo ob prejemanju inhalacijskega glukokortikoida v velikem dnevnem odmerku astmo še vedno neurejeno. Med antagoniste levkotrienskih receptorjev uvščamo montelukast (faktor tveganja FDA: Bm) in zafirlukast (faktorja tveganja FDA: Bm). Prehajanje skozi posteljico ni poznano, ker pa imata učinkovini majhno molekulsko maso, ga lahko pričakujemo. Bolnicam, za katere je znano, da je montelukast bistveno izboljšal bolezen že pred nosečnostjo, predpisujemo zdravilo v priporočenem dnevnem odmerku 10 mg. Največji dovoljeni odmerek zafirlukasta je 1 mg/kg/dan oz. priporočeni dnevni odmerek 20 mg.²⁰

Bronhoselektivni agonisti beta₂ vplivajo na kontraktilno sposobnost uterusa v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, zato lahko učinkujejo kot zaviralci prezgodnjega poroda. Veliki odmerki na koncu nosečnosti lahko motijo začetek normalnega poroda, ker inhibirajo vpliv prostaglandinov na gladkomišične celice miometrija. Njihova absorpcija v sistemski obtok je majhna, prav tako tudi vezava na plazemske proteine, vendar vsi hitro prestopajo posteljico. Agonisti beta₂ veljajo za varne učinkovine za uporabo med nosečnostjo in ne zvečujejo incidence prirojenih razvojnih nepravilnosti. Največ so zbrali podatke za salbutamol (faktorja tveganja FDA: Cm)

in terbutalin (faktorja tveganja FDA: Bm). Podatki o delovanju dolgodelujočih agonistov salmeterola (faktorja tveganja FDA: Cm) in formoterola (faktorja tveganja FDA: C) pa so omejeni. Predpisujemo jih kot dodatek k inhalacijskemu glukokortikoidu, če je zdravilo dobro vplivalo na izboljšanje bolezni že pred nosečnostjo ali če nosečnica nima urejene astme pri srednjem odmerku inhalacijskega glukokortikoida.²¹ Salbutamol²⁰ lahko zveča plodov srčni utrip nad 160 utripov/min. Zaradi fiziološko spremenjenega metabolizma glukoze se lahko pokaže prehodna hiperglikemija in hiperinzulinemija. Koncentracije inzulina so dvakrat zvečane tudi v popkovnični krvi ploda pri porodu, neodvisno od trajanja uporabe učinkovine pri materi, gestacijske starosti ploda ali njegove porodne teže. Ugodni učinek salbutamola pa je zmanjšanje incidence neonatalnega distresnega sindroma, podobno kot velja za ostale bronhoselektivne agoniste beta₂.

Ostala zdravila

Redke bolnice s težko vodljivo astmo potrebujejo teofilin.

Nekaterim bolnicam, ki imajo astmo, odvisno od sistemskega glukokortikoida, koristi selektivni imunosupresiv ciklosporin (faktor tveganja FDA: Cm). Zdravilo med nosečnostjo še naprej uporabljamo. Zaenkrat niso opisani primeri teratogenega delovanja pri človeku pri odmerkih 260–550 mg/dan. Ker učinkovina vpliva tudi na rast, je zvečana pojavnost intrauterinega zastoja v rasti ploda.

Zaradi dejstva, da so protitelesa anti IgE omalizumab v uporabi kratek čas, se pri zdravljenju astme v nosečnosti zaenkrat ne uporabljajo.²⁰

Uporaba antitusikov, mukolitikov in ekspektoransov pri astmi ni strokovno utemeljena.

Tabela 2: Primerljivost odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov.

Učinkovina	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
Budezonid	< 400 µg	400–800 µg	> 800 µg
Ciklesonid	< 160 µg	160–320 µg	> 320 µg
Flutikazon	< 250 µg	250–500 µg	> 500 µg
Mometazon	< 400 µg	400–800 µg	> 800 µg

Prostaglandini skupine F in ergonovin poslabšajo astmo, zato se jim pri kroničnih bolnicah poskušamo izogniti.

Poslabšanje astme

V primeru težjega poslabšanja astme uporabljamo velike odmerke inhalacijskih agonistov beta₂ in nekaj dni sistemske glukokortikoide v odmerku 30–120 mg dnevno.¹⁶ Seveda moramo dodajati tudi kisik, da vzdržujemo zasičenost arterijske krvi s kisikom med 92 in 95 %. Bolnico hospitaliziramo na internističnem (ali pulmološkem) oddelku.

Sklep

Neurejena astma med nosečnostjo je povezana z zapleti nosečnosti.

Pri obravnavi nosečnice z astmo naj sodelujeta zdravnik internist/pnevmolog in ginekolog.

Pri ženskah z astmo v rodni dobi naj obravnava vedno obsega tudi predstavitev poteka in zdravljenja astme med nosečnostjo.

Vsaki nosečnici z astmo se moramo individualno posvetiti in ji izbrati ter svetovati zdravljenje v skladu s priporočili.

Inhalacijski glukokortikoid je temeljno zdravljenje trajne astme. V nosečnosti je zdravilo izbire budezonid.

Kratkodelujoče bronhodilatatorje uporabljamo po potrebi. V nosečnosti je zdravilo izbire salbutamol.

Zahvala

Stališča smo obravnavali na skupnem sestanku članov Alergološke in imunološke sekcije SZD, s strokovnjaki Bolnišnice Golnik – Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo, in Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Literatura

1. Wendel PJ. Asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 537–51.
2. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1201–10.
3. Mitchell P, Dombrowski MD. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 667–81.
4. Beckmann CA. The effects of asthma on pregnancy and perinatal outcomes. *J Asthma* 2003; 40: 171–80.
5. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 90–6.
6. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 435–40.
7. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1091–5.
8. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 739–52.
9. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 5–12.
10. Stenius-Aarniala B, Piirila P, and Teramo K. Asthma and pregnancy: A prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 12–8.
11. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007; 334: 582–5.
12. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 16–22.
13. Minotti D. Pregnancy and atopic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19: 191–214.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Pulmonary disorders. In: *Williams Obstetrics*, 22nd ed. London: Prentice Hall International, 2005: 1055–72.
15. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Živčec-Kalan G, Škrkat-Kristan S, Morgan T, et al. Stališče bolnišnice Golnik-KOPA, Združenja pnevmatologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 369–71.

16. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 475– 80.
17. Chambers K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age. *Case Manager* 2003; 14: 58–61.
18. Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 149–53.
19. Koren G. *Maternal-Fetal Toxicology*, 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 2001.
20. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005.
21. communications@acog.org: Practice Bulletin 2008: American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) [10.4.2009].