

**FARMAKOTERAPIE
V TĚHOTENSTVÍ A PŘI KOJENÍ**

Knihy vyšla za laskavé podpory společností:



Pracujeme společně pro zdravější svět™



...prostě pomáhá

MUDr. Jan Vachek
Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA
MUDr. et PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D.
MUDr. Kateřina Maxová
a kol.

FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ A PŘI KOJENÍ

2. aktualizované vydání

**MAXDORF
JESSENIUS**

AUTOŘI

MUDr. Jan Vachek, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA, Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. et PhDr. Oskar Zakiyanov, Ph.D., Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

MUDr. Kateřina Maxová, Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Jan Vachek, Vladimír Tesař, Oskar Zakiyanov, Kateřina Maxová
FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ A PŘI KOJENÍ, 2. aktualizované vydání

© Jan Vachek, Vladimír Tesař, Oskar Zakiyanov, Kateřina Maxová 2013, 2016

© Maxdorf 2013, 2016

Illustrations © Maxdorf 2013, 2016; Adéla Hrnčířiková © 2016

Cover layout © Maxdorf 2013, 2016

Cover Photo © iStockphoto.com / Willie B. Thomas

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Martina Špičková**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D., MUDr. Adéla Hrnčířiková**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-497-5

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Petr Bušek, Ph.D.**, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha; Affidea, Praha 4–Chodov
MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., Revmatologická klinika 1. LF UK a VFN a Revmatologický ústav, Praha
MUDr. Adéla Hrnčířiková, Hemodialyzační středisko, Klatovská nemocnice, a.s.
MUDr. Martin Jedlička, Otorinolaryngologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
MUDr. Dora Jedličková, Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí 1. LF UK a Nemocnice na Bulovce, Praha
MUDr. Jiří Krombholz, Psychiatrická ambulance, Poliklinika Prosek, Praha
Doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha
MUDr. Vít Motáň, Oddělení klinické hematologie a transfúzní oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s.
MUDr. Jindřich Polívka, I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Jiří Votruba, Ph.D., I. klinika tuberkulózy a respiračních nemocí 1. LF UK a VFN, Praha

HLAVNÍ RECENZENTI

- Mgr. Jan Hartinger**, Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN a Farmakologický ústav 1. LF UK a VFN, Praha
Doc. MUDr. Jan Koucký, Ph.D., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
Doc. MUDr. Jiří Motáň, CSc., I. interní klinika LF UK v Plzni a FN Lochotín, Plzeň

RECENZENTI JEDNOTLIVÝCH KAPITOL

- MUDr. Václava Adámková**, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Kateřina Anderlová, Ph.D., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
PharmDr. Zbyněk Čalkovský, Břevnovská lékárna, Praha
MUDr. Rachid El Haddad, dč. Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Milan Flekač, Ph.D., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
Doc. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., Oční klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Aleš Hodek, Senior Clinical Fellow in Anaesthetics and Intensive Therapy Unit, Harefield Hospital, RBH NHS Trust, Harefield, Velká Británie
MUDr. Ivana Krajsová, MBA, Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Jan Krátký, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
Prof. MUDr. Jan Malík, CSc., III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha
MUDr. Eliška Potluková, Ph.D., Universitätsspital Basel
MUDr. Miroslav Procházka, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie/Pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus TU Dresden, Německo
Doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc., Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

OBSAH

PODĚKOVÁNÍ K DRUHÉMU VYDÁNÍ	7
PŘEDMLUVA K PRVNÍMU VYDÁNÍ	8

FARMAKOTERAPIE V OBDOBÍ TĚHOTENSTVÍ

1	OBECNÁ ČÁST	16
1.1	Úvod.	16
1.2	Principy teratologie	17
1.3	Farmakokinetické odchylky v těhotenství	21
1.4	Hodnocení rizika teratogenity	23
1.5	Klasifikace léčiv	23
1.6	Praktické aspekty farmakoterapie v těhotenství.	25
1.7	Hodnocení rizika po expozici léčivu	27
1.8	Užívání léků před otěhotněním	28
1.9	Farmakoterapie u otce	29
2	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII NEMOCÍ RESPIRAČNÍ SOUSTAVY.	30
2.1	Antiastmatika a bronchodilatancia.	30
2.2	Antitusika a expektorancia.	39
2.3	Antihistaminika	41
3	LÉČIVA UŽÍVANÁ V GASTROENTEROLOGII.	44
3.1	Antacida	44
3.2	H ₂ -blokátory	45
3.3	Inhibitory protonové pumpy.	46
3.4	Další léky používané v léčbě peptických vředů či gastropatie z nesteroidních antirevmatik	48
3.5	Laxativa	49
3.6	Obstipancia a střevní dezinficiencia.	52
3.7	Léčiva užívaná k terapii idiopatických střevních zánětů	53
3.8	Biologická léčiva	58
3.9	Léčiva užívaná k terapii onemocnění jater a žlučových cest	60
3.10	Antiemetika a prokinetika	61
3.11	Další léčiva užívaná v gastroenterologii.	63
3.12	Závěr.	65

4	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH NEMOCÍ	68
4.1	Antihipertenziva	68
4.2	Antiarytmika a srdeční glykosidy	84
4.3	Antikoagulancia, antiagregancia a další léčiva s vlivem na hemostázu	87
4.4	Jiná léčiva užívaná v kardiologii a angiologii	92
5	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII ENDOKRINNÍCH A NĚKTERÝCH METABOLICKÝCH ONEMOCNĚNÍ	98
5.1	Hormony hypothalamu a hypofýzy	98
5.2	Hormony štítné žlázy, tyreostatika a jod	101
5.3	Hormony kůry nadledvin	104
5.4	Inzulin a ostatní antidiabetika	105
5.5	Estrogeny, gestageny, antiandrogeny	111
5.6	Léčiva užívaná k terapii osteoporózy	112
5.7	Léčiva užívaná k terapii hyperlipoproteinemií	113
5.8	Léčiva užívaná k terapii obezity	117
5.9	Vitaminy, stopové prvky a dietetika	118
6	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY	120
6.1	Antikonvulziva	120
6.2	Analgetika	135
6.3	Antimigrenika	145
6.4	Myorelaxancia	148
6.5	Antiparkinsonika	149
6.6	Léčiva užívaná u sclerosis multiplex	149
7	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII DUŠEVNÍCH NEMOCÍ	152
7.1	Antidepresiva	152
7.2	Antipsychotika (neuroleptika)	163
7.3	Anxiolytika a hypnotika	170
7.4	Jiná psychofarmaka, hypnotika	173
8	LÉČIVA UŽÍVANÁ V HEMATOLOGII	175
9	LÉČIVA UŽÍVANÁ K OVLIVNĚNÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU	179
9.1	Glukokortikoidy	179
9.2	Azathioprin	180
9.3	Kyselina mykofenolová	180
9.4	Cyklosporin A	181
9.5	Tacrolimus	181
9.6	Monoklonální protilátky a ostatní biologická léčiva	182
9.7	Interferony	182
9.8	Systémová enzymoterapie	182

10	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII INFEKČNÍCH A PARAZITÁRNÍCH NEMOCÍ, OČKOVACÍ LÁTKY	184
10.1	Antibiotika	185
10.2	Antimykotika pro systémovou aplikaci	201
10.3	Protivirová léčiva	204
10.4	Antiparazitika a antihelminatika	206
10.5	Očkovací látky, imunoglobuliny a hyperimunní séra.	208
10.6	Závěr.	210
11	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII KOŽNÍCH NEMOCÍ	215
12	NĚKTERÁ LÉČIVA UŽÍVANÁ V GYNEKOLOGII A PORODNICTVÍ	220
13	LÉČIVA UŽÍVANÁ V ONKOLOGII	224
13.1	Alkylační cytostatika	225
13.2	Vinca-alkaloidy	226
13.3	Deriváty podofylotoxinu	227
13.4	Cytostatická antibiotika – antracykliny	227
13.5	Antagonisté kyseliny listové	227
13.6	Antagonisté purinů a pyrimidinů	228
13.7	Taxany	228
13.8	Sloučeniny platiny	228
13.9	Monoklonální protilátky.	228
13.10	Podpůrná terapie	229
14	LÉČIVA UŽÍVANÁ V OČNÍM A UŠNÍM-NOSNÍM-KRČNÍM LÉKAŘSTVÍ	230
15	LÉČIVA UŽÍVANÁ V REVMA TOLOGII	235
15.1	Analgetika a nesteroidní antiflogistika v revmatologii	235
15.2	Imunosupresiva v terapii revmatických onemocnění.	236
15.3	Antiartrotika	241
15.4	Antiuratika	241
15.5	Biologická léčba.	242
15.6	DMARD a ostatní léčiva užívaná v revmatologii	245
16	FYTOFARMAKA	248
17	LÉČIVA UŽÍVANÁ V ANESTEZIOLOGII	252

FARMAKOTERAPIE V OBDOBÍ KOJENÍ

18	OBEČNÁ ČÁST	258
18.1	Úvod.	258
18.2	Fyziologie kojení	259
18.3	Léky a kojení	259
18.4	Faktory ovlivňující přestup léčiv do mateřského mléka.	260

18.5	Principy farmakoterapie v laktaci	262
18.6	Ovlivnění tvorby mléka některými léčivými	263
18.7	Informační zdroje	264
19	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII NEMOCÍ RESPIRAČNÍ SOUSTAVY	265
19.1	Antiastmatika a bronchodilatancia	265
19.2	Antitusika	267
19.3	Expektorancia	268
19.4	Antihistaminika	268
20	LÉČIVA UŽÍVANÁ V GASTROENTEROLOGII	271
21	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII KARDIOVASKULÁRNÍCH NEMOCÍ	275
21.1	Antihypertenziva	275
21.2	Antiarytmika a srdeční glykosidy	278
21.3	Jiná léčiva užívaná v kardiologii a angiologii	279
22	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII ENDOKRINNÍCH A NĚKTERÝCH METABOLICKÝCH ONEMOCNĚNÍ	282
23	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII ONEMOCNĚNÍ NERVOVÉ SOUSTAVY	287
23.1	Antikonvulziva	287
23.2	Myorelaxancia	291
23.3	Léčiva užívaná k terapii sclerosis multiplex	291
24	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII DUŠEVNÍCH NEMOCÍ	293
24.1	Antidepresiva	294
24.2	Antipsychotika (neuroleptika)	296
24.3	Lithium a další stabilizátory nálady	297
24.4	Anxiolytika a hypnotika	298
25	LÉČIVA UŽÍVANÁ V HEMATOLOGII A ONKOLOGII	300
26	LÉČIVA UŽÍVANÁ K OVLIVNĚNÍ IMUNITNÍHO SYSTÉMU	302
27	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII INFEKČNÍCH A PARAZITÁRNÍCH NEMOCÍ	306
27.1	Antibiotika	306
27.2	Antimykotika	311
27.3	Protivirová léčiva	311
27.4	Antihelminatika	311
28	LÉČIVA UŽÍVANÁ K TERAPII KOŽNÍCH NEMOCÍ	313
29	LÉČIVA UŽÍVANÁ V OČNÍM A UŠNÍM-NOSNÍM-KRČNÍM LÉKAŘSTVÍ	317
29.1	Antiglaukomatika	317
29.2	Ostatní oftalmologika	318
29.3	Lokální léčiva užívaná v ORL	319

30	LÉČIVA UŽÍVANÁ V REVMATOLOGII	320
31	FYTOFARMAKA	323
32	LÉČIVA UŽÍVANÁ V ANESTEZIOLOGII	325

PŘÍLOHA

DOPORUČENÁ LÉČIVA PRO BĚŽNÁ ONEMOCNĚNÍ V GRAVIDITĚ A LAKTACI	328
PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK	346
MEDAILONKY AUTORŮ	348
REJSTŘÍK	357

1 OBECNÁ ČÁST

AUTOŘI: KATEŘINA MAXOVÁ, JAN VACHEK, ADÉLA HRNČIŘÍKOVÁ

RECENZE: RACHID EL HADDAD

1.1 ÚVOD

S problematikou farmakoterapie těhotných žen se lékaři i ostatní zdravotníci setkávají stále častěji. Je to způsobeno mj. zvýšením věku a morbiditoy rodiček. Roste počet žen, které užívají léky na chronická onemocnění, často tzv. civilizační, např. na hypertenzi, bronchiální astma nebo depresivní stavy. Roli hraje i zvyšující se počet těhotenství po umělém oplodnění (starší pacientky, primární onemocnění apod.).

Farmakoterapie těhotných žen představuje mimořádně citlivé téma, a to z mnoha důvodů:

- Značná část těhotných žen užívá léky v kritických obdobích organogeneze, kdy o svém těhotenství ještě nevědí.
- Účinek mnoha léčiv na těhotenství není znám. Lékové studie na těhotných ženách dnes nepřicházejí v úvahu, u novějších léčiv nejsou k dispozici validní údaje mnohdy vůbec.
- Situaci lékařům neulehčuje ani farmaceutický průmysl, který zaujal bezpečnou pozici a u většiny léčiv uvádí těhotenství jako kontraindikaci. Odpovědnost tak leží plně na předepisujícím lékaři.
- Rezignovat na léčbu většinou nepředstavuje východisko. Některá onemocnění matky mohou pro osud těhotenství představovat podstatně větší riziko než podávání léků. Příkladem může být riziko plynoucí z epileptických záchvatů, neléčené hypertenze, infekcí nebo hyperpyrexie.

1.2 PRINCIPY TERATOLOGIE

Teratologie (z řeckého slova teratos = zrůda) je věda studující příčiny a mechanismy vzniku vývojových vad vlivem teratogenů. Vývojová vada je odchylka od normální stavby těla či orgánu, která vznikla v průběhu zárodečného vývoje. Vrozená vada může narušovat jak normální strukturu tkání a orgánů, tak jejich funkci.

Rozdělení podle mechanismu vzniku:

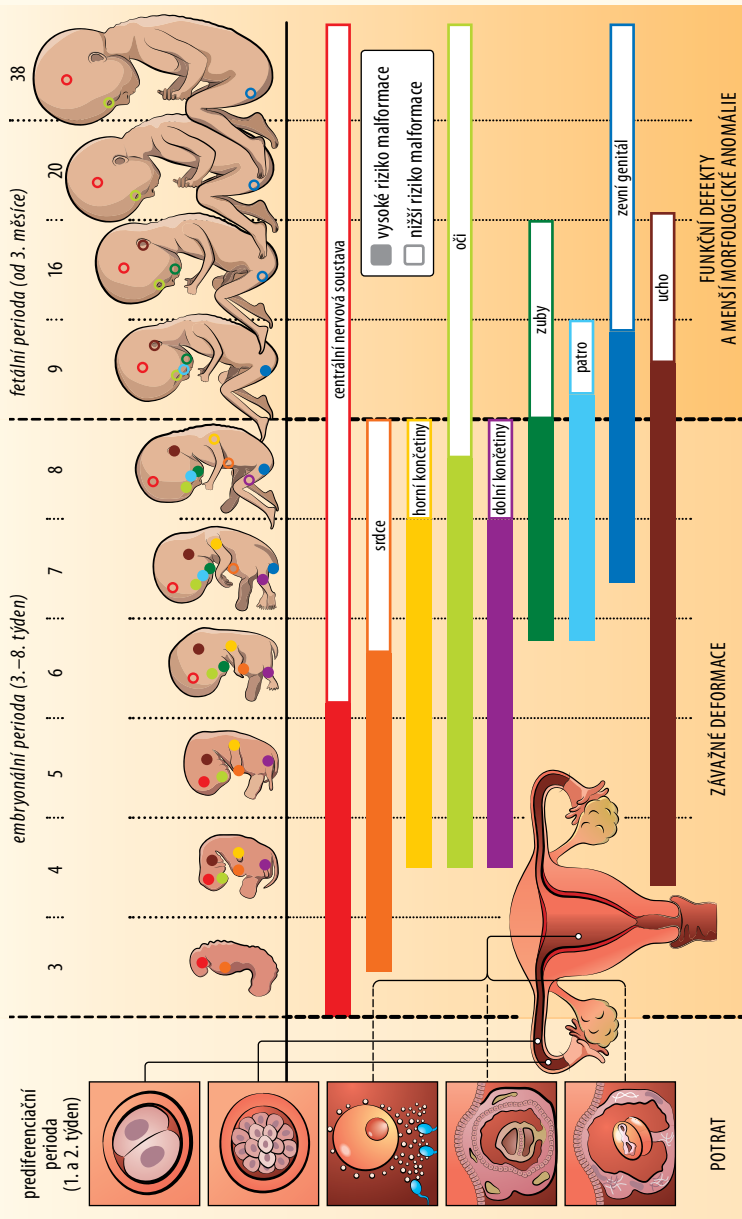
- malformace: jsou způsobeny abnormálním vývojem orgánu/tkáň, přičemž tento vývoj byl abnormální od samého začátku
- disrupce: jsou způsobeny patologickým procesem, který naruší vývoj orgánu/tkáň, přičemž tento vývoj byl původně normální
- deformace: jsou způsobeny zásahem abnormální síly (fyzikálního charakteru), která poškodí doposud zdravý orgán/tkáň
- dysplazie: jsou způsobeny abnormálním uspořádáním buněk formujících příslušný orgán/tkáň

Rozdělení podle četnosti a komplexnosti:

- izolované vady: vady neasociované s dalšími vadami či anomáliemi (např. izolovaná polydaktylie)
- sekvence: mnohočetné vady vznikající jako následek patologické kaskády dějů, zapříčiněné primárním patologickým zásahem (např. sekvence Potterové – stav vzniklý v důsledku nedostatku plodové vody z různých příčin, vedoucí k sekvenci sekundárních anomálií plodu: oploštělý obličej, hypoplazie plic, deformity končetin)
- asociace: určité typy vrozených vad mají tendenci vyvíjet se spolu s jinými typickými vadami – tedy v asociaci (např. VATER asociace – současný výskyt vertebrálních, análních, tracheoezofageálních a radiálních anomálií)
- syndrom: komplex fenotypových vlastností (anomálií), které jsou typické pro definovanou klinickou diagnózu (např. Downův syndrom)

Rozdělení podle klinického obrazu:

- neslučitelné se životem (např. oboustranná ageneze ledvin nebo anencefalie). Tyto vady často vedou k spontánní prenatální



Obr. 1.1 Kritická období pro vznik morfologických a funkčních vad. Upraveno podle: Sadler TW, Langman J. Langman's Medical Embryology. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

eliminaci embrya. Pokud je takto postižený plod donošen a porozen, umírá po porodu

- závažné, ale slučitelné se životem po chirurgickém zásahu (např. hydronefróza, Ebsteinova anomálie)
- nezávažné – neovlivňující přežití a zdraví, označují se jako vývojové odchylky (např. polydaktylie)

Pojmem *teratogen* se rozumí obecně jakýkoli vnější faktor, který je schopen v příslušném období těhotenství u matky s příslušným genotypem způsobit vznik vrozené vady – morfologické, biochemické nebo behaviorální poruchy. Rozlišujeme teratogenní vlivy fyzikální, chemické a biologické. *Fyzikálními teratogeny* mohou být např. ionizující záření, ale i hyperpyrexie nebo mechanické poškození plodu amniotickými pruhy. *Biologické vlivy* představují např. různá onemocnění matky – chronické nemoci nebo infekce. Významnou podskupinou *chemických teratogenů* jsou léčiva, ale i alkohol.

Některé teratogeny působí převážně na jeden orgánový systém (jedná se o neurotropismus či kardiotropismus), ostatní postihují celý organismus.

Léčiv s prokázaným teratogenním efektem není mnoho. Mezi nejznámější teratogenní léčiva patří kumarinová antikoagulancia (warfarin), vitamin A a jeho deriváty (isotretinoin), antagonisté kyseliny listové (hydantoiny, methotrexát, valproát), lithium nebo thalidomid. Existují léčiva, kde se teratogenní efekt předpokládal, ale ukázalo se, že toto riziko bylo přeceňováno (např. benzodiazepiny). U mnoha zcela bezpečných léčiv je farmaceutickými firmami uváděno těhotenství jako kontraindikace jejich podávání, případně je alespoň zdůrazněna nutnost „pečlivě zvážit přínos a rizika pro matku a plod“. Toto vede k značné nejistotě mezi lékaři i těhotnými pacientkami.

Při posuzování teratogenity léčiv musíme vzít v úvahu fázi těhotenství.

V *období před početím* se vyvíjejí mužské a ženské zárodečné buňky (gametogeneze). Tento proces mohou narušit chromozomální aberace, příkladem může být vznik trizomie 21. chromozomu.

Blastogeneze probíhá od okamžiku početí až do 17. dne těhotenství. Dochází ke vzniku zygoty, jejímu rýhování v morulu, přeměně moruly v blastocystu, až po diferenciaci zárodečných listů. Časově se jedná o období začínající několik hodin po oplodnění a trvající až

do konce 2. týdne. V tomto období platí princip „vše nebo nic“ – při větším poškození blastocysta odumře, přičemž dojde ke spontánnímu potratu, anebo poškozenou část nahradí intaktní buňky. Pokud tedy podání léku nezpůsobilo ukončení těhotenství, není další vývoj embrya nepříznivě ovlivněn.

Kritickým obdobím, v němž řada žen o svém těhotenství ještě neví, je *embryogeneze*, jež probíhá mezi 19. dnem a 8. týdnem těhotenství. Tehdy se tvoří orgány a orgánové soustavy a napojují se na krevní oběh matky, diferencuje se placenta. V tomto období vznikají rozsáhlé malformace, např. defekty neurální trubice nebo srdeční a cévní anomálie. Škodlivě se zde uplatňují např. alkohol, antikonvulziva (hydantoiny, barbituráty, valproát), deriváty retinolu nebo virové infekce.

Od 9. týdne až do porodu navazuje vývojové stadium *fetogeneze*. Diferenciace orgánů je ukončena, plod dozrává. V tomto stadiu již obvykle nedochází k vzniku malformací, ale cytotoxické účinky léků mohou způsobit různé funkční poruchy (např. fetální alkoholový syndrom, deficit inteligence po expozici těžkým kovům, vznik renální insuficience po expozici ACE inhibitorům – ACE-I) či behaviorální vady.

Placentární transport: většina dat ze studií se týká transportu ke konci těhotenství. Placenta je v podstatě lipidová bariéra mezi mateřskou a embryonální/fetální cirkulací. V tučích rozpustná farmaka tedy procházejí snadněji než rozpustná ve vodě. Léky prostupují bariérou pasivní difuzí, neionizované léky o nízké molekulární hmotnosti procházejí rychleji. Časem se vytvoří na obou stranách bariéry zhruba stejné koncentrace. Většina léků má nižší molekulární hmotnost (< 600–800 Da) a prostupuje placentou. Výjimku představují konjugované steroidy a bílkovinné hormony (např. inzulin, růstový hormon). Větší molekuly (např. vitamin B₁₂ a imunoglobuliny) využívají k přestupu specifické transportní mechanismy. Od 3. měsíce těhotenství jsou fetální játra schopna aktivace či inaktivace chemických látek pomocí oxidace.

V roce 1959 postuloval J. G. Wilson šest principů prenatální toxikologie, které platí doposud:

1. **Senzitivita plodu k toxickým vlivům závisí na jeho genotypu.**

Plody různých živočišných druhů reagují na zevní toxické vlivy

- různě. Například teratogenní dávka thalidomidu je u člověka řádově mnohem nižší než u zvířat (kromě králíků).
2. **Senzitivita plodu k toxickým vlivům závisí i na vývojovém stadiu** (blastogeneze, embryogeneze, fetogeneze – jak je popsáno výše).
 3. **Toxické vlivy působí na vyvíjející se tkáně a buňky několika specifickými mechanismy.** Například defekty neurální trubice po valproátu, carbamazepinu a methotrexátu jsou způsobeny jejich účinkem na metabolismus kyseliny listové.
 4. **Podstata teratogenu určuje jeho přístup k vyvíjejícímu se orgánu/tkáni.** Většina látek s molekulovou hmotností pod 1000 Da prochází přes placentu volně. Příkladem mohou být kumarinová antikoagulantia, zatímco hepariny (ani nízkomolekulární) nebo inzulin transplacentárně nepřestupují. Transplacentární transport závisí i na lipofilitě substance: např. organické sloučeniny rtuti přestupují přes placentu snadno, zatímco anorganická rtuť nikoli. Látky silně vázané na bílkovinu též přestupují přes placentu jen minimálně.
 5. **Po expozici toxickému vlivu je možných několik různých scénářů vývoje:**
 - defekt se zhojí a plod se vyvíjí dále normálně
 - odumření plodu
 - vznik malformace
 - růstová retardace plodu
 - vznik orgánové poruchy
 - transplacentární kancerogeneze – příkladem této situace může být vznik tumorů vaginy u dívek prenatálně exponovaných diethylstilbestrolu
 6. **Závažnost důsledků expozice toxickým vlivům závisí na její dávce.**

1.3 FARMAKOKINETICKÉ ODCHYLKY V TĚHOTENSTVÍ

Během těhotenství dochází k řadě fyziologických změn, které mají vliv na farmakokinetiku a účinek některých lékových skupin.

Obecně lze očekávat snížení koncentrací plasmatických léčiv především z těchto důvodů:

- Zvětšení distribučního objemu, které vede ke snížení plasmatických koncentrací léčiv. Na zvětšení distribučního objemu pro hydrofilní léčiva se podílí jak zvětšení objemu plasmy a intersticiální tekutiny, tak i vznik nového hydrofilního kompartmentu: plodu s amniovou tekutinou. Vzhledem k určitému nárůstu tělesného tuku v těhotenství se může zvětšovat i distribuční objem pro lipofilní látky.
- Zrychluje se významně eliminace léčiv. Vzhledem k vyššímu průtoku krve ledvinami stoupá glomerulární filtrace o 30–50 %, což má vliv na eliminaci hydrofilních léčiv (beta-laktamy, levotiracetam). Zároveň dochází k indukci metabolizačních a konjugčních enzymů vlivem pohlavních hormonů. Tímto způsobem dochází ke zvýšení eliminace např. u lamotriginu.

Dále se snižuje diluční hladina sérových proteinů a mění se jejich složení. Tyto změny mohou vést k snížení nebo zvýšení volné frakce léčiva. Například koncentrace thyroxin-vázacího globulinu (TBG) se v těhotenství zvyšuje, čímž klesá podíl volné frakce thyroxinu. Naopak pokles hladiny albuminu v těhotenství a obsazení části jeho vazebné kapacity steroidními a placentárními hormony může vést ke snížení celkové plasmatické koncentrace antikonvulziv, ale i ke zvýšení podílu jejich volné (tj. aktivní) frakce. To je třeba vzít v úvahu, pokud hodnotíme celkovou plasmatickou hladinu antikonvulziv. Při dávkování léků silně vázaných na plasmatické bílkoviny bychom se měli orientovat vyšetřením volné frakce léčiva.

Vliv na farmakokinetiku léčiv má i změněná perfuze tkání, nárůst objemu tuku, zvýšení srdeční výdej a některé další parametry.

Příkladem léčiv, u kterých je vhodné zvýšit dávkování (především ve 2. a 3. trimestru), jsou beta-laktamová antibiotika, která patří mezi nejužívanější antiinfektiva v těhotenství. Většina léčiv z této skupiny má signifikantně nižší plasmatické hladiny v průběhu těhotenství, větší clearance a kratší biologický poločas. Dále je nutné upravovat dávky antikonvulziv (vhodné je využít metod terapeutického monitorování léčiv) a dalších léků.

Faktory, na nichž závisí transplacentární přenos substance, byly uvedeny v předchozím odstavci o fyzikálních a chemických vlastnostech toxických látek.

Od 3. měsíce těhotenství začínají fungovat játra plodu, což může vést k poklesu koncentrací léčiva ve fetálních orgánech.

1.4 HODNOCENÍ RIZIKA TERATOGENITY

Extrapolace teratogenních účinků z pokusu na zvířeti na člověka je obtížná (viz první Wilsonův postulát výše). Například thalidomid není u většiny zvířat teratogenní, naopak diazepam může na rozdíl od člověka způsobit u zvířat rozštěpové vady.

Kontrolované studie na těhotných ženách nelze z etických důvodů provádět. Proto dnes většina informací o teratogenních efektech nových léčiv pochází z epidemiologických sledování (studie případů a kontrol; sledování případů, kdy byl lék podáván při ještě nezjištěném těhotenství nebo off-label). Nevýhodou tohoto postupu je značná prodleva při získávání validních souborů.

Všechna léčiva musí být testována v průběhu preklinického vývoje na teratogenitu s užitím přinejmenším dvou živočišných druhů (hlodavec + nehlodavec).

1.5 KLASIFIKACE LÉČIV

Nejdříve byla klasifikace rizik léků vypracována ve *Spojených státech* (FDA 1982). Podle původního znění klasifikace FDA, platného do června 2015, byly léky rozděleny do pěti tříd:

- A – Adekvátní, kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly riziko léků pro plod a možnost poškození plodu se jeví jako zanedbatelná.
- B – Studie na zvířatech neprokázaly riziko léků pro plod a kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny; nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, ale dobře kontrolované studie u těhotných žen žádné riziko pro plod neprokázaly.
- C – Studie prokázaly, že lék má teratogenní nebo embryocidní účinky u zvířat, ale nebyly provedeny žádné kontrolované studie u žen; nebo nejsou dostupné studie u zvířat ani u žen.

- D – Existují pozitivní doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu prospěšnosti za určitých situací (např. život ohrožující stav nebo závažná onemocnění, při nichž nelze použít bezpečnější léky) může být použití léků přijatelné navzdory rizikům, která jsou s ním spojena.
- X – Studie u zvířat nebo lidí prokázaly fetální abnormality, nebo existuje zkušenostmi podložený důkaz o riziku pro plod, nebo obojí, a riziko jednoznačně převažuje nad možným prospěchem.

Přestože původní znění této klasifikace FDA bylo snadno srozumitelné, bylo zařazení léků do jednotlivých skupin někdy problematické. Původní klasifikační kritéria nerespektovala fakt, že v současnosti nelze adekvátní, kontrolované studie na těhotných ženách již provádět. Ve skupině A je jen minimum léků, např. thyroxin nebo kyselina listová. V těhotenství zcela bezpečný guaifenesin nebo benzoylperoxid je zařazen dle FDA do kategorie C, ale dle australské klasifikace ADEC oba patří do skupiny A (viz níže). Do skupiny C patří např. i celkem běžně v těhotenství užívaný omeprazol.

Od 30. 6. 2015 byla klasifikace změněna, hodnocení je již slovní a platné jednak pro období těhotenství, jednak pro období kojení. Těž přibyla nová subsekce – reprodukční potenciál žen a mužů. V části věnované období gravidity mají být uváděny informace o možném negativním vlivu na těhotenství a plod, založené na údajích z dostupných klinických studií. V subsekcí „reprodukční potenciál žen a mužů“ jsou uváděny údaje o možném vlivu léčiva na fertilitu, o zkouškách vlivu substance na otěhotnění a na výsledek těhotenství.

Praktičtější je *australská klasifikace (ADEC)*, která zohledňuje skutečnost, že léky na těhotných ženách není z etických důvodů možné testovat. Hodnocení je vyjádřeno těmito kategoriemi:

- A – Léky, které byly užívány velkým počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku, aniž bylo pozorováno jakékoli prokázané zvýšení frekvence malformací nebo jiných přímých či nepřímých škodlivých účinků na plod.
- B – Léky, které byly užívány jen omezeným počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku, aniž bylo pozorováno jakékoli prokázané zvýšení frekvence malformací nebo jiných přímých či nepřímých škodlivých účinků na plod.

Studie u zvířat neprokázaly zvýšený výskyt poškození plodu – B1.
Studie u zvířat jsou neadekvátní nebo mohou být nedostatečné, ale dostupné údaje nedokládají zvýšený výskyt poškození plodu – B2.
Studie u zvířat dokládají zvýšený výskyt postižení plodu, jehož význam je u lidí považován za nejistý – B3.

- C – Léky, které vzhledem ke svým farmakologickým účinkům měly nebo mohly mít škodlivé účinky na plod nebo novorozence, aniž způsobily malformace. Tyto účinky mohou být reverzibilní. Vždy je nutné se seznámit s podrobnějšími údaji, uvedenými např. v SPC.
- D – Léky, které způsobily, mohly způsobit, či lze očekávat, že způsobí zvýšenou incidenci malformací nebo ireverzibilního poškození lidského plodu. Tyto léky mohou rovněž mít nežádoucí farmakologické účinky. Vždy je nutné se seznámit s podrobnějšími údaji, uvedenými např. v SPC.
- X – Léky s tak vysokým rizikem trvalého poškození plodu, že je nelze použít v těhotenství nebo v situaci, kdy je možné, že je žena těhotná.

Vzhledem k těmto změnám je ve speciální části uváděn údaj z australské klasifikace ADEC.

1.6 PRAKTICKÉ ASPEKTY FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ

- U žen ve fertilním věku je vždy zapotřebí na možnost těhotenství myslet, a to především při předepisování problematických léčiv (antiepileptika, warfarin, isotretinoin, leflunomid, mykofenolát). Pokud je to možné, měla by se všeobecně dávat přednost starším preparátům, s nimiž je více zkušeností.
- Je-li léčba teratogenním preparátem jedinou možností, je nutné zajistit ženu účinnou antikoncepcí.
- Neléčit není východisko – samotné onemocnění může představovat mnohem větší riziko než vhodně zvolená léčba.
- Při hodnocení rizika je nutné si uvědomit, že již samotné (byť léčené) onemocnění představuje riziko pro plod a zhoršuje výsledek