

Léky v těhotenství a laktaci

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Článek se zabývá problematikou užívání léků v těhotenství a v době kojení. Přehledným způsobem informuje o jednotlivých skupinách léků podle stupně rizika pro plod, s ohledem na jednotlivá stadia jeho nitroděložního vývoje. Víme, že je pouze málo léků, které jsou pro člověka přímo teratogenní. Na druhé straně je také málo léků, o kterých můžeme s jistotou tvrdit, že jejich užití je v těhotenství zcela bezpečné. Závěrem článku předkládá zásady správné farmakoterapie v těhotenství.
Klíčová slova: těhotenství, léky, kojení.

V současné době jsme svědky obrovského nárůstu množství léků, které ženy mohou užívat, a také užívají v těhotenství. Farmakoepidemiologické studie ukazují, že používání léčiv těhotnými ženami je realitou a pohybuje se někde mezi 40 a 90 % všech těhotných žen. Nejpoužívanějšími skupinami jsou antibiotika a chemoterapeutika, analgetika a antipyretika, anxiolytika a hypnotika, antiemetika. Často užívají ženy léky v době, kdy ještě neví, že jsou těhotné. Až u 3 % novorozenců, kteří se rodí s vrozenou vývojovou vadou, mohou mít toto postižení způsobené medikací těhotné ženy. Narůstá také počet těhotných žen, které jsou chronicky nemocné a léky musí trvale užívat. Stále větší skupinu gravidních žen tvoří starší ženy mezi 35–37 lety, u kterých je potřeba medikamentózní léčby častější. Působení léků na plod nemusí mít vždy nežádoucí účinek, v některých případech je to potřebné opatření. Někdy můžeme medikamenty transplacentárně léčit samotný plod. Dosavadní zkušenosti o vlivu farmak na reprodukci ukazují, že je jen poměrně málo léků, o kterých můžeme s určitostí tvrdit, že jsou pro člověka přímo teratogenní. Na druhé straně je ovšem také málo léků, o kterých můžeme s naprostou jistotou říct, že jejich užití je v těhotenství zcela bezpečné. Většina dostupných informačních zdrojů (léková kompendia, příbalové informace, Souhrn údajů o přípravku – SPC) uvádí velmi nekonkrétní doporučení, že lék lze podat pouze v případě, kdy potenciální přínos pro matku převažuje nad potenciálním rizikem pro plod. Vlastní kvantifikace a konkretizace zmíněných přínosů a rizik však chybí.

První velkou negativní zkušeností rizika farmakoterapie v těhotenství byla známá thalidomidová aféra v 50. letech. Thalidomid (CONTERGAN) byl v roce 1956 uveden jako lék určený k léčbě ranní nevolnosti právě

u těhotných žen. Jak je známo byl to jeden z prvních silných teratogenů, který způsoboval chybění končetin – fokomélii. Za dobu používání thalidomidu bylo v 28 zemích spotřebováno více než 100 000 kg tohoto léčiva a fokomelií bylo postiženo více než 10 000 dětí.

Rozsah a závažnost účinku léku závisí na období vývoje plodu, dávce a délce aplikace léku. Konečná koncentrace preparátu ve tkáních plodu je ovlivněna mateřskými, placentárními a fetálními faktory. Mezi mateřské vlivy patří způsob aplikace, frekvence podávání, distribuce preparátu v organismu matky, množství tukové tkáně matky, jaterní funkce, lékové interakce, hemodynamika fetoplacentární jednotky. Placentární vlivy zahrnují rychlost difuze preparátu, velikosti molekuly léku, mechanismus aktivního transportu, hydro a liposolubilitu, metabolismus preparátu v placentě a onemocnění matky poškozující placentu. Podle současných informací není pro drtivou většinu léčiv placenta významnou bariérou a do fetálního oběhu přestupují prakticky všechny. Výjimkou jsou látky s velkou molekulou (nad 1 000 D) jako např. inzulin nebo heparin. Do fetálních faktorů patří stupeň vývoje jaterní krevní cirkulace a jaterní funkce schopné preparát metabolizovat, vázat ho na bílkoviny plazmy, biotransformovat a vylučovat. Důležitá je i citlivost receptorů.

Mezi nejdůležitější faktory možného nežádoucího účinku léku patří období vývoje těhotenství, ve kterém byl lék těhotnou ženou užíván. Podle stadia vývoje plodu můžeme dobu expozice rozdělit na:

1. Embryotoxické období

Dostane-li se embryo do kontaktu s chemickou látkou v době prvních 14–18 dní po koncepci, nedochází ke vzniku malformací. V tomto období se embryo nachází ve stadiu omni a posléze pluripotentních buněk. Pokud léky některé

buněk zničí, jsou schopny ostatní buňky zcela zničené buňky nahradit bez ovlivnění dalšího vývoje. Pokud chemikálie zničí velké množství buněk, pak embryo není schopno další reparace a vývoje, zaniká a dochází ke spontánnímu potratu. Tento samovolný potrat může klinicky probíhat pod obrazem tzv. oddálené menstruace. Platí zde zákon „vše nebo nic“.

2. Teratogenní období

Nejvíce rizikovým obdobím pro vznik malformací je období organogeneze, tj. mezi 18.–60. dnem od koncepcce. Pro plody mužského pohlaví je toto riziko až do 90. dne. Typ malformace je v tomto případě dán typem orgánů, které se v okamžiku vystavení teratogenu vyvíjely. Léky podané v tomto období mohou vyvolat potrat, subletální hrubé anatomické malformace, nebo trvalý lehký metabolický či funkční defekt, který se může projevit až v pozdějším životě.

3. Fetotoxické období

V období fetálním, tj. od 60 resp. od 90. dne od koncepcce až do konce těhotenství, nastává období růstu a zrání plodu. Působení teratogenu v tomto období již nepůsobí hrubé morfologické malformace, ale může způsobit poruchu energetického metabolismu, růstovou retardaci až úmrtí plodu. Může se také podílet na vzniku chronické hypoxie, nebo poruše vývoje centrálního nervového systému. Malé a jednorázové dávky nejsou tak nebezpečné jako dlouhodobé užívání vysokých dávek tzv. prahový efekt.

V roce 1980 vydal americký Úřad pro léčiva a potraviny (FDA – Food and Drug Administration) přehledné rozdělení léků podle teratogenního vlivu:

Skupina A – v kontrolovaných studiích nebylo prokázáno riziko pro plod v I. trimestru, ani ovlivnění plodu v dalším období gravidity, **přípravek se jeví jako bezpečný.**

Skupina B – Reprodukční studie na zvířatech neprokazují riziko pro plod, ale **chybí kontrolované studie u žen** (zde patří většina léků).

Skupina C – Studie na zvířatech potvrzují teratogenní, embryotoxický nebo jiný nežádoucí účinek na plod, ale kontrolované studie u žen nejsou. V takovém případě se má přípravek podat velmi opatrně, pouze v případech, kdy užitek pro ženu a jeho podání převyšuje **potenciální riziko pro plod.**

Skupina D – Je **prokázané riziko pro lidský plod.** Lék se může podat v situaci, kdy



Tabulka 1. Kategorie antibiotik pro těhotné. Rozdělení léčivých přípravků používaných v těhotenství (FDA 1997)

Antibiotika	Kategorie	Riziko	Doporučení
Betalaktamy			
Penicilin	B		léčba lues a kapavky
Amoxycilin	B		
Ampicilin	B		
Aminopeniciliny + inhibitor	B	průjem	
Oxacilin	B		
Cefalosporiny I. generace	B		
Cefalosporiny II. a III. generace	B	průjem	
Monobaktamy: aztreonam	B		
Carbapenemy			
Imipenem	C		
Meropenem	B		
Aminoglykosidy			jen u život ohrožujících n.
Streptomycin	D	kongen. hluchota	
Gentamycin	C		
Amikacin	C		
Makrolidy			
Erytromycin	B		použití u chlamydióz v těh.
Spiramycin	B		
Clarithromycin	C	teratogenní efekt u zvířat	
Tetracykliny	D	porucha růstu kostí	kontraindikovány
Doxycyklin	D		
Linkosamidy			
Clindamycin	B	průjem	
Chloramphenicol	C	gray syndrom	
Chinolony	C	artropatie u zvířat	kontraindikovány
Sulfonamidy	C	agranulocytóza	lze v 3. trimestru
Trimetoprim	C	teratogenní u zvířat	
Cotrimoxazol	C	teratogenní	jádrový ikterus
Nitrofurantoin	B	novorozenci	hemolytická anemie
Metronidazol	B		kontraindikace v I. trim.

- A. Kontrolované studie u žen neprokázaly riziko poškození v prvním trimestru, není záznam rizika ani v pozdějším těhotenství a možnost postižení plodu je malá.
- B. Experimentální studie u zvířat neprokázaly riziko poškození, žádné studie u těhotných žen či studie reprodukce u zvířat neprokázaly vedlejší účinky v kontrolovaných klinických studiích ani u žen ani u zvířat v prvním trimestru a nejsou žádná známá rizika ani v pozdějších trimestrech.
- C. Studie prokázaly u zvířat vedlejší účinky (teratogenní, embryopatie atd.) a nejsou žádné studie u žen, ani kontrolované studie u žen a zvířat. Léky této kategorie lze podat pouze s rizikem.
- D. Není známo riziko pro lidský plod, ale jejich použití může být rizikem.
- E. Studie u zvířat i lidí prokázaly abnormality plodu nebo jsou záznamy poškození plodu na základě zkušeností pacienta, riziko použití zjevně převažuje nad jeho benefitem.

je jeho podání pro ženu nezbytné, např. život zachraňující lék, kdy není jiný bezpečnější lék pro plod.

Skupina X – studie na zvířatech a člověku jednoznačně prokazují teratogenní účinek. Jsou to **léky kontraindikované v graviditě**.

Mezi teratogenní látky v průběhu těhotenství patří anabolické steroidy, androgeny, cytostatika, diethylstilbesterol, isotretinoin, preorální antidiabetika, perorální antikoagulační, vitamin A a D ve vysokých dávkách, ACE inhibitory, amiodaron, aminopterín, antiepilep-

tika, indomethacin, litium, metylénova modř, penicillamin, quinnin, radiojod, tetracyklinová antibiotika (od 3. měsíce), thalidomid, metotrexát. Mezi potenciálně teratogenní látky patří phenytoin, antimalarika, propylthiouracil, aminoglykosidy, antituberkulotika.

Zásady farmakoterapie v těhotenství:

1. Těhotné ženě mohou být nadále aplikovány léky, které dlouhodobě užívá při chronickém onemocnění i mimo těhotenství je ale nutné ověřit, zda preparát není kontra-

indikovaný v těhotenství, nebo jej podle možností vyměnit za jiný bez negativního účinku na plod.

2. Pacientka nemá sama zahajovat jakoukoliv léčbu bez konzultace se svým gynekologem.
3. Vždy je nutné zvážit nezbytnost použití daného léku pro léčbu těhotné.
4. Má se volit terapeuticky nejnižší účinná dávka po co nejkratší nutnou dobu.
5. Při vzniku vedlejších účinků ihned léčbu přerušit, a pokud možno nežádoucí účinky eliminovat.

Pokud dojde k neuváženému užívání léků v těhotenství, je třeba zvážit další prognózu vývoje plodu. Součástí správného postupu je nutnost konzultovat riziko pro plod na příslušném oddělení lékařské genetiky. Zde komplexně posoudí genetické riziko pro plod. Pokud došlo k užití léků ze skupiny kontraindikovaných v těhotenství, nebo s významným rizikem pro plod (např. cytostatika, imunosupresiva, některá antibiotika apod. ve 3.–10. gestačním týdnu platí farmakologická indikace k ukončení těhotenství, podle vyhlášky 75/1986 MZd ČR, kterou se provádí zákon ČNR č. 66/1986 Sb ze dne 20. října 1986 o umělém přerušení těhotenství. Tuto indikaci stanovuje klinický genetik.

Kojení a léky

Přestup léků do mateřského mléka je závislý na mnoha faktorech. Jsou to faktory mateřské, mezi něž patří renální a hepatální metabolismus, dávka léků, délka terapie, způsob podání. U dítěte je důležité stáří kojence, jeho absorpční schopnosti, renální a hepatální metabolismus, a také objem vypitého mléka. Děti mají nižší hladinu plazmatických bílkovin a nižší vazebnou schopnost. Fyzikálně chemické vlastnosti léků závisí na molekulární hmotnosti a rozpustnosti v tucích, vazbě na bílkoviny mateřské plazmy a stupni ionizace. Velké molekuly s molekulární hmotností nad 800 daltonů do mléka nepřestupují. Rychle se akumulují v mléce lipofilní látky (např. Diazepam). Léky se silnou vazbou na bílkoviny mateřské plazmy přestupují do mléka málo. pH lidského mléka je 7,0–7,1 a plazmy 7,4, proto slabě kyselé léky jsou v plazmě ionizovány více a přestupují do mléka hůře než slabě zásadité.

Léky podle rizika pro dítě se dělí:

1. **Léky kontraindikované při kojení** (imunosupresiva, cytostatika, litium, soli zlata,

Tabulka 2. Prokázané teratogeny v I. trimestru těhotenství

- **fenytoin, karbamazepin, valproát** – defekty neurální trubice (spina bifida)
- **litium** – srdeční malformace
- **warfarin** – kostní deformity, chondrodysplazie, defekty CNS
- **retinoidy** – defekty CNS, srdce, končetin, jater
- **danazol a ostatní androgeny** – virilizace, pseudohermafroditismus
- **cytostatika** (fluorouracil, methotrexat, cyklofosfamid, busulfan, ...) – malformace končetin a CNS

Tabulka 3. Prokázané škodlivá léčiva v období fetálního vývoje

- **inhibitory ACE** – renální selhání, oligohydramnion
- **beta-blokátory (atenolol)** – zpomalení růstu
- **thyreostatika** (karbimazol, thiamazol, propylthiouracil) – hypothyreóza
- **benzodiazepiny, barbituráty, opioidy** – vznik závislosti, útlum CNS
- **nesteroidní antirevmatika** – konstriktce ductus arteriosus
- **anticholinergika** – novorozenecký mekoniový ileus
- **tetracykliny** – porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
- **warfarin** – intrakraniální krvácení
- **kyselina acetylsalicylová** (ve vyšších dávkách) – neonatální krvácení
- **perorální antidiabetika** – novorozenecká hypoglykemie
- **cytostatika**

Tabulky převzaté volně z Moderní gynekologie a porodnictví 10/2001 č. 1.

návykové látky, heroin, marihuana, amfetamin, kokain, nikotin, radioaktivní látky, námelové alkaloidy, estrogeny, orální kombinovaná kontraceptiva, jodidy ve vysokých dávkách).

2. **Léky vyžadující zvážení poměru rizika k přínosu kojení** (psychofarmaka, antiepileptika, léky s nežádoucími účinky, betablokátory, carbamazepin, phenobarbitaly, clematin, indometacin, clindamycin, fluorochinolony, metronidazol, thyreostatika).
3. **Běžně užívané léky.** Při rozhodování o podání léků v průběhu kojení se mají

podávat jen léky nezbytně nutné, správně indikované a v co nejnižších účinných dávkách. Vybíráme běžně osvědčené léky, o kterých máme k dispozici dostatek údajů a víme, že mají malý přestup do mléka a krátký eliminační poločas.

Závěr

Problematika farmakoterapie v těhotenství bude čím dále častěji předmětem kontroverzních názorů. Při rozhodování o podání jakéhokoliv léků v průběhu těhotenství musíme zvážit možné riziko a benefit pro plod i pro těhotnou

ženu samotnou. Mají se podávat jen léky nezbytně nutné, správně indikované a v co nejnižších účinných dávkách. Na druhé straně přehnané obavy z použití jakýchkoliv léků v období těhotenství mohou vést i k možnému poškození matky a následně také plodu. Platí to zejména pro horečnaté stavy v I. trimestru, kdy hypertermie samotná je větším teratogenním faktorem, než použití malých dávek antipyretik. Rovněž je farmakoterapie těhotné ženy nezbytná v případech léčby předčasného porodu a při antibiotické léčbě streptokoků skupiny B v těhotenství a za porodu. Tato léčba se řídí doporučenými postupy odborných společností. Při chronické farmakoterapii (např. epilepsie, diabetes, hypertenze) je před počtím nutné posoudit medikaci z hlediska rizika pro plod. Při každém předepsání léku ženě ve fertilním věku bychom měli myslet na možné těhotenství a volit bezpečnější medikaci. A mělo by platit známe: „nihil nocere...“

Literatura u autora.

doc. MUDr. Peter Koliba, CSc.

Gynartis, s. r. o., NZZ – Gynekologická ambulance Vřesina
Malá Strana 70, 742 85 Vřesina
Gynekologicko-porodnická klinika FN
I. P. Pavlova 5, 775 00 Olomouc
e-mail: koliba@gynartis.cz