

LÉKY A TĚHOTENSTVÍ

Ivana Kacířová, Milan Grundmann

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU, Ostrava

Epidemiologické studie ukazují, že většina těhotných žen užívá během těhotenství alespoň jeden lék. Teratogenní účinek léků určuje více faktorů, včetně období těhotenství v době expozice matky, dávka, cesta podání i vlastnosti samotného léku. V průběhu těhotenství se vytváří komplexní fyziologická jednotka tvořená matkou, placentou a plodem, která prochází dynamickými fyziologickými změnami. Terapeutické monitorování hladin léků v průběhu těhotenství má za cíl lépe individualizovat dávkování léků u těhotných žen.

Klíčová slova: farmakokinetika, těhotenství, teratologie, terapeutické monitorování hladin léků.

DRUGS AND PREGNANCY

Epidemiologic surveys show that most of pregnant women use at least one medication during pregnancy. Several factors determine whether a drug is teratogenic, including the gestational timing of the exposure, as well as the dose, route and nature of the drug itself. The complex physiologic unit of mother, placenta and fetus undergoes considerable dynamic physiologic changes during pregnancy. Therapeutic drug monitoring during pregnancy aims to better individualize dosing regimens of pregnant women.

Key words: pharmacokinetics, pregnancy, teratology, therapeutic drug monitoring.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 137–143

Fyziologické těhotenství a porod zdravého dítěte je jedno z největších přání v životě každé ženy. Jelikož však velká většina těhotných žen užívá během těhotenství nějakou medikaci ať už z důvodu akutního onemocnění nebo léčby chronické choroby, je jejich oprávněnou starostí, zda je užívané léčivo bezpečné a zda by nemohlo poškodit jejich dosud nenarozené dítě. Výrobci léků však často uvádějí ve svých příbalových letácích, že lék je v těhotenství kontraindikován nebo před zahájením léčby je třeba pečlivě vyhodnotit, zda prospěch z léčby převáží nad možnými riziky pro plod. Povinností lékaře je nicméně pacientku léčit, nepodání léku může v některých případech ohrozit jak matku, tak i plod. Příkladem je hypertermie, kdy zvýšení tělesné teploty matky nad 39 °C může působit teratogenně (naopak aplikace některých léků ze skupiny antipyretik je pro matku i plod naprosto bezpečná), nepodání nebo náhlé vysazení antiepileptika může u těhotné epileptičky vyvolat nebezpečný epileptický záchvat vyvolávající hypoxii embrya nebo plodu, popř. úraz vzniklý ztrátou vědomí a pádem těhotné ženy může vést k poranění plodu v těle matky (40).

Možné teratogenní účinky léků se začaly intenzivně zkoumat a sledovat začátkem sedmdesátých let, kdy po tzv. „thalidomidové aféře“ v šedesátých letech nastal významný rozvoj teratologie. Začaly se objevovat první literární údaje o možných teratogenních účincích léků (tabulka 1) (1–4, 32). V současné době se v České republice rodí 2–3 % dětí s vrozenými vadami (5). Další vrozené vady se objevují v období pozdějšího života a odhaduje se tedy, že asi 5 % jedinců má nějakou, více či méně závažnou, vrozenou vadu (6). Uvádí se, že 8–10 % vrozených vad může být způsobeno efek-

tem zevního prostředí, 20–25 % je podmíněno multifaktoriální dědičností, 6–7 % známými chromozomálními abnormalitami a 7–8 % mutagenními geny. U zhruba 50–60 % vrozených vad zůstávají příčiny stále neznámé (7). Teratogeny (tzn. zevní faktory, které jsou schopny vyvolat vrozenou vadu či zvýšit její výskyt v populaci) mohou být povahy fyzikální (radiace, hypertermie), chemické (léky, alkohol, nikotin, drogy, těžké kovy), biologické (infekce), nebo metabolické (diabetes mellitus, tyreopatie nebo epilepsie matky, Rh izoimunizace). Podle literárních zdrojů jsou asi 3 % vrozených vad způsobena teratogenním účinkem léků (4, 8, 9). Mluvíme-li o vrozené vývojové vadě, může se jednat nejen o morfologické odchylky, ale také o tzv. nestrukturální malformace, tj. poškození některých funkcí organismu (vážné metabolické, enzymatické, biochemické a jiné poruchy). Škodlivý účinek léků a jejich metabolitů se může projevit nejen ihned po porodu, ale i později – při postnatální adaptaci, v průběhu dalšího života, dokonce i v dospělosti (vývojové problémy s poruchami kognitivními, intelektovými apod., které mohou být důsledkem nežádoucích účinků antiepileptik u dětí matek léčených v těhotenství pro epilepsii, nebo případy adenokar-

cinomů vaginy manifestujících se po pubertě u dívek, jejichž matky užívaly v těhotenství diethylstilbestrol). Účinek léčiva jako potenciálního teratogenu je závislý na několika základních faktorech: období těhotenství v době expozice matky léčivu, genotypu matky i plodu a dávce účinné látky, která působí na plod. V období před 3. týdnem po koncepci se nepříznivý vliv teratogenu může projevit dvojitým způsobem – pokud dojde k rozsáhlému poškození buněk, blastocysta odumře a potratí se (zákon „vše nebo nic“), naopak při malém poškození může jedna část buněk (zdravá) nahradit část druhou (poškozenou). Kritické období zvýšené vnímavosti na teratogeny je pak mezi 3. a 9. týdnem po koncepci, kdy vznikají velké morfologické malformace. Po 9. týdnu po koncepci vznikají buď drobnější morfologické vady nebo spíše funkční defekty. Každý orgán vyvíjejícího se zárodku má určité období, kdy je nejcitlivější k působení teratogenů, tzv. kritickou periodu, všeobecně pak lze za nejcitlivější období považovat 15.–56. den po koncepci (10), pro plody mužského pohlaví je nejcitlivější období prodlouženo až do 90. dne, kdy se vyvíjí mužské pohlavní orgány (30). Výjimkou je však několik léčiv způsobujících malformace plodu, jestliže je matka užívá

Tabulka 1. Mezníky studia působení teratogenů (32)

1929 – postkoncepční radioterapie pánevních orgánů vede k mikrocefalii a jiným poruchám ve vývoji mozku (Murphy, Goldstein)
1941 – rubeola prodělaná v 1. trimestru vyvolává kongenitální malformace (Gregg)
1952 – průkaz teratogenity cytostatika aminopterinu
1954 – průkaz teratogenního vlivu diabetes mellitus matek (Peterson)
1961 – užívání thalidomidu v 3.–8. týdnu těhotenství způsobuje amelie a fokomelie plodu (Lenz)
1967 – průkaz teratogenního vlivu alkoholizmu matky (Lemoin)
1971 – diethylstilbestrol způsobuje adenokarcinom vaginy
1981 – teratogenní působení antihypertenziv blokujících konverzi angiotenzinu
1985 – riziko podávání isotretinoinu pro plod (Lammer)

ve druhém a třetím trimestru, jako např. tetracyklin (způsobující ireverzibilní žlutohnědé zbarvení zubů), jód (vznik strumy), nebo inhibitory ACE a antagonisté receptoru pro angiotenzin II (zmenšení lebky a renální vady) (16). Velký vliv na stupeň postižení zárodku má i jeho genotyp. Existuje celá řada příkladů u pokusných zvířat, že v odpovědi na teratogen existují genetické rozdíly, a i v lidské teratologii lze najít celou řadu náznaků. Např. fenytin je prokázaným lidským teratogenem, u 5–10 % zárodků vystavených fenytinu se vyvine fetální hydantoinátový syndrom, asi 1/3 nese jen některé z jeho znaků a více než polovina není poškozena vůbec (7). Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím teratogenní potenciál léčiva je také velikost dávky, kterou matka užívá, nebo přesněji množství léčiva, jemuž je plod exponován. Expozice lékem je teratogenní pouze tehdy, když překročí určitou prahovou dávku. Všeobecně platí, že dávka léčiva způsobující dysfunkci embrya nebo plodu je nižší (nebo stejná) než dávka vyvolávající intrauterinní růstovou retardaci, která je nižší než dávka způsobující malformace. Nejvyšší je dávka letální. Současně se dá říci, že téměř všechna léčiva mohou mít na vyvíjející se plod nežádoucí účinky, jestliže jsou matce podávány v toxických dávkách (41). Navíc akutní nebo krátkodobé podávání léčiva představuje větší riziko než chronická léčba, protože při dlouhodobé aplikaci léčiv dochází k indukci biotrasformačních enzymů, které poněkud zmírňují toxické účinky léčiv (17). Užívání různých léčiv je u žen fertilního věku běžné, i když nejsou těhotné, ale během těhotenství se může spotřeba léčiv u žen zvýšit pravděpodobně díky změnám souvisejícím s těhotenstvím a obtížím, které tyto změny vyvolávají (11). Výzkumem v minulých desetiletích se zjistilo, že spotřeba léčiv během těhotenství rok od roku stoupá, v nedávné francouzské studii se např. ukázalo, že 99 ze 100 těhotných pacientek užilo během těhotenství alespoň jeden lék na předpis a podle tohoto průzkumu každá žena během těhotenství průměrně užila 13,6 různých léků (12–15). Nejčastěji užívanými léky jsou antimikrobiální léky, antiemetika, anxiolytika a analgetika (18).

Výskyt vrožených vývojových vad je i navzdory zvyšující se chemizaci prostředí i většího množství léků užívaných těhotnými ženami prakticky stejný. Toxicita chemických látek se spíše projevuje narušením reprodukčního procesu, tj. v neplodnosti, spontánních potratech, mrtvorozenosti, nízké porodní hmotnosti či nezralosti, než vroženými abnormalitami plodů (10). Pouze několik léčiv, pokud se podávají v typických dávkách v průběhu kritických period těhotenství, je prokázanými nebo pravděpodobnými teratogeny (27, 33) (tabulky 5 a 6). Na druhé straně je však málo léků, o kterých můžeme

Tabulka 2. Fyziologické změny během těhotenství a jejich důsledky na hladiny léků (34)

Parametr	Důsledek
↑ celková tělesná voda, extracelulární tekutina	změněná distribuce léků
↑ tuková tkáň	↓ eliminace liposolubních léků
↑ srdeční výdej	↑ hepatální průtok vedoucí k ↑ eliminaci
↑ renální průtok a glomerulární filtrace	↑ renální clearance léků primárně vylučovaných v nezměněné podobě močí
změněná aktivita cytochromu P450	změněná systémová absorpce a hepatální eliminace
↓ mateřský albumin	změněná volná frakce, zvýšená dostupnost léků pro hepatální eliminaci

Tabulka 3. Kategorizace bezpečnosti léčiv v těhotenství podle FDA (38, 39, 40)

Kategorie léčiv	Riziko léčiv
A (nejbezpečnější)	Kvalitní humánní studie léčiv v těhotenství neprokázaly jakékoliv riziko pro těhotnou, embryo a plod. Léčivo je zcela bezpečné během celého těhotenství.
B	U těchto léčiv nebylo prakticky prokázáno riziko pro lidi. Platí zde: 1. Velmi dobře provedené studie neprokázaly u lidských embryí a plodů výskyt abnormalit. 2. Na rozdíl od kategorie A sem však již spadají léčiva: a) u kterých byly buď pozorovány nežádoucí nálezy u zvířecích embryí b) nebo v případě absence kvalitních humánních studií nebyla u zvířecích studií pozorována rizika ohrožení plodu. Praktická možnost postižení plodu v praxi je vyloučena, přesto teoretické riziko ovlivnění plodu zůstává.
C	U těchto léčiv podávaných během těhotenství riziko zasažení lidského plodu nelze vyloučit. Platí zde: 1. Neexistuje dostatek kvalitních obsáhlých humánních studií. 2. Současné studie na zvířatech u této kategorie léčiv: a) buď prokázaly poškození a zasažení plodu zvířat, b) nebo neexistují kvalitní studie na zvířatech. Je zde již možnost postižení plodu, ale potenciální léčebný přínos léčiv by měl převážit potenciální rizika pro plod.
D	Existuje zcela pozitivní důkaz rizika pro plod. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová data jasně prokázaly rizika. Nicméně v jistých případech může přínos z užití léčiva převážit potenciální riziko pro plod. Například použití léčiva v život ohrožujících případech, u velmi vážných onemocnění, kdy použití bezpečnějších léčiv není možno (neexistují bezpečnější léčiva), nebo kdy tato bezpečnější léčiva nejsou v dané situaci dostatečně účinná.
X (kontraindikované)	Léčiva přísně kontraindikovaná v těhotenství. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová hlášení přinesly jasné důkazy vrožených abnormalit u plodů a dalších rizik, které zcela převážují nad jakýmkoliv možným terapeutickým přínosem pro pacientku.

s jistotou říci, že jejich podávání je během těhotenství zcela bezpečné (10). Je také třeba těhotnou ženu poučit, že u homeopatik, „přírodních“ léků typu různých čajů, bylinných směsí a podobných volně prodejných přípravků, nebyl na rozdíl od průmyslově vyráběných chemicky jasně definovaných přípravků jejich vliv na plod nikdy sledován a je zcela neodhadnutelný vzhledem ke směsi většího množství biologicky aktivních substancí (29). Tyto přípravky by měly být proto používány pouze se souhlasem ošetřujícího lékaře. Používá se několik schémat, kategorizujících léky z hlediska bezpečnosti jejich používání v těhotenství. Asi nejznámější je kategorizace americké lékové agentury FDA (Food and Drug Administration), kde jsou léky rozděleny z hlediska teratogenního potenciálu do 5 skupin (tabulka 3). Léky označené symbolem A jsou zcela bezpečné během celého těhotenství (tabulka 4), léky se symbolem X (tabulka 4) jsou v těhotenství přísně kontraindikované. Většina léků předepisovaných těhotným ženám patří do kategorie B, případně C. Zásadním problémem však stále zůstává nedostatek informací o možném negativním půso-

bení léků. Pouze u 1 % léků jsou naše informace o možném teratogenním působení dobré, v dalších 9 % uspokojivé a u 90 % nedostatečné nebo vůbec žádné (31). Určení teratogenního účinku jakékoliv látky, tedy ani léků, nelze potvrdit zkoumáním jednotlivého případu vrožené vady. Z tohoto důvodu je nutné mít k dispozici fungující registraci vrožených vad v celé republice v kombinaci s funkční registrací perinatologických údajů o rodičce i novorozenci a dostupností údajů o podávané medikaci těhotným ženám. Nutností se v současné době stává mezinárodní spolupráce v rámci registru případů vrožených vad v potomstvu žen užívajících v těhotenství xenobiotika (7).

Komplexní fyziologická jednotka, kterou vytváří mateřský organizmus, placenta a fetus, prochází během těhotenství významnými dynamickými fyziologickými změnami.

Mateřskou a fetální reakci na lék podaný během těhotenství ovlivňují dva základní faktory:

- změny v absorpci, distribuci a eliminaci léku v mateřském organismu způsobené fyziologickými změnami v těhotenství (tabulka 2),

Tabulka 4. Léky zařazené do kategorie A a X (27)

A	X
	acitretin, aminopterin, atorvastatin
	benzofetamin, bexaroten, bosentan
citrát draselný	cerivastatin, cigaretový kouř, ciguatoxin
dihydrotachysterol ^a , doxylamin	danazol, demekarium ^c , dienestrol, diethylstilbestrol, dihydroergotamin
ergokalciferol ^a	ergotamin, estazolam, estradiol, konjugované estrogény, estron, ethanol ^b , ethinyl estradiol, etretinat
	fluorouracil ⁺ , fluoxymesteron, flurazepam, fluvastatin
glukonát draselný	
chlorid draselný	chenodiol, chlorotrianisen
	isotretinoin
jodothylin	jodizovaný glycerol
kyselina listová ^a , kyselina pantotenová ^a	klomifen, kokain ^d , kumarínové deriváty ^c
levotyroxin, liotyronin, liotrix	leflunomid, leuprolid, lovastatin
	marihuana, medroxyprogesteron, mestranol, metotrexat, metyltestosteron, mifepriston, misoprostol,
niacin ^a , niacinamid ^a	norethindron, norethynodrel, norgestrel
	orální kontraceptiva (estrogenní/progestogenní hormony)
pyridoxin	phencyklidin, plikamycin, pravastatin
	quazepam, chinin ^c
riboflavin ^a	ribavirin
	simvastatin, sodium jodid 125 I, 131 I
tiamin ^a , tyroglobulin, tyroid	tazaroten, temazepam, testosteron, talidomid, triazolam
vitamíny: A ^a , B12 ^a , C ^a , D ^a , E ^a	vakcíny: neštovice, příušnice, spalničky, zarděnky, TC-83 venezuelská encefalitida
	warfarin ^c
Vysvětlivky:	
a – při používání v dávce vyšší než je denní doporučená dávka, kategorie C nebo D	
b – užívaný ve velkém množství nebo delší dobu	
c – kategorie X pouze podle výrobce, jinak kategorie C nebo D	
d – při jiném než medicínském použití	
e – při používání v dávce vyšší než je denní doporučená dávka, kategorie X	

2. fetoplacentární jednotka, která ovlivňuje množství léku procházejícího placentou, podíl léku metabolizovaného placentou, a distribuci a eliminaci léku plodem.

Změny v kinetice léku způsobené fyziologickými změnami v mateřském organismu:

- a) **compliance:** snížená compliance těhotných žen, ke které dochází z důvodu nedostatečné a nesprávné informovanosti o používání léků v těhotenství a z toho vyplývajícího nadměrného strachu z teratogenního rizika i u dobře tolerovaných léků, se může podílet na nižších hladinách léků v těhotenství (19).
- b) **absorpce:**
- gastrointestinální – nauzea a zvracení, často se vyskytující v prvním trimestru, mohou být příčinou nižších hladin léků. Snížením kyselého žaludečního sekrece o 40 % společně se zvýšením mukózní sekrece dochází k vzestupu žaludečního pH s následnou změnou ionizace slabých kyselin a zásad. Zvýšená hladina progesteronu je zodpovědná za zpomalení intestinální motility, následkem čehož je prodlouženo vyprázdnění žaludku

a střeva asi o 30–50 %, což může ovlivnit T_{max} a být klinicky významné v případě potřeby rychlého dosažení účinku léku po perorálním podání (19, 35).

- pulmonární – může být urychlena absorpce inhalovaných farmak na základě zvýšení respiračního objemu a zvýšení minutové ventilace (29). Ukazuje se, že by pravděpodobně měly být během těhotenství redukovány dávky těkavých anestetik, jak bylo demonstrováno v případě halotanu nebo isofluranu (44).
 - parenterální – je snížena absorpce léků po intramuskulárním podání z důvodu ztíženého odtoku venózní krve z dolní části těla (29).
- c) **distribuce:**
- distribuční objem může být v průběhu těhotenství zvětšen až o 50 % jako výsledek plazmatické objemové expanze. Zvyšuje se množství celkové tělesné vody až o 8 l, z čehož připadá 60 % na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40 % na mateřské tkáně. Zvyšuje se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dělohou. Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací (C_{max}) mnoha léků, zejména hy-

drofilních s malým distribučním objemem (19, 35).

- vazba na plasmatické bílkoviny: s pokračujícím těhotenstvím dochází k fyziologické diluční hypoalbuminemii (22), a současně také steroidy a placentární hormony obsazují vazebná místa na albuminu, a tím snižují jeho vazebnou kapacitu pro léčiva. Stoupá proto hladina tzv. volné frakce léku (nevázané na albumin), která je aktivní. Poněvadž stanovujeme většinou jen celkovou hladinu různých léků, náleží nižší hladiny (ale možnost vyšší koncentrace volné frakce) může vést k chybné interpretaci s následným zvýšením dávky. Očekávaný zvýšený účinek léku však na druhou stranu může být ovlivněn rychlejší metabolizmem volné frakce a tím zvýšením clearance léčiv. Klinický významné mohou být tyto změny zejména u léků s vysokou vazbou na albumin (salicyláty, valproát, karbamazepin, fenytoin atd.). Na rozdíl od albuminu se v mateřském organismu během těhotenství nemění sérová koncentrace α -1-acid glykoproteinu. Jelikož však dochází ke snížení tohoto glykoproteinu u plodu, je volná frakce léků bazické povahy u plodu vyšší (19, 35).

d) eliminace:

- hepatální: v průběhu těhotenství je zvýšena aktivita některých isoenzymů cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9) a isoenzymů uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT1A4 a UGT2B7), naopak se snižuje aktivita isoenzymu CYP1A2 a CYP2C19. Aktivita těchto enzymů je však ovlivňována jak genotypem matky, tak genetickými faktory jako je kouření, souběžná onemocnění nebo přítomnost jiných léků (36).
- renální: dochází ke zvýšení plasmatického průtoku ledvinami o 25–50 % a glomerulární filtrace o 50 %, což může být provázáno zvýšenou exkrecí léků, které jsou v nezměněné podobě primárně vylučovány močí, např. digoxin, penicilin, lithium (35).

Fetoplacentární jednotka

a) funkce placenty:

Placenta tvoří spojovací článek mezi cirkulacími dvou odlišných jedinců. Její hlavní funkcí je přenos živin a kyslíku od matky k plodu a napomáhání při odstraňování odpadních látek z plodu do organismu matky. Hraje důležitou roli v syntéze hormonů, peptidů a steroidů, které jsou velmi významné pro zdárný průběh těhotenství. Funguje také jako bariéra k ochraně plodu před xenobiotiky z krve

Tabulka 5. Léky, které mají podle dlouhodobého sledování u lidí v terapeutických dávkách teratogenní účinky (41)

Lék	Choroba matky	Nejvíce ohrožené období	Nežádoucí účinky
ACE inhibitory: benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril	hypertenze	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	oligohydramnion, intrauterinní růstová retardace, neonatální selhání ledvin, hypotenze, hypoplazie plic, zmenšení kalvy, kloubní kontraktury, úmrtí
Amiodaron	poruchy rytmu	od 10. týdne	neonatální dysfunkce štítné žlázy, struma
Aminopterin (≥ 1–3 mg/den)	malignita	organogeneze (18.–60. den)	CNS, defekty končetin a skeletu
Antiepileptika: karbamazepin, klonazepam, etosuximid, fenobarbital, fenytoin, primidon, trimetadion, kyselina valproová	epilepsie	organogeneze (18.–60. den)	CNS, kardiální, oční, gastrointestinální a urogenitální defekty, faciální dysmorfismus, digitální hypoplazie, růstová retardace
Kumarínové deriváty: dikumarol, warfarin	tromboembolické poruchy	defekty CNS: není známo ostatní defekty: 2. část 1. trimestru (6.–9. týden)	nazální hypoplazie, tečkové epifýzy, vertebrální abnormality, zrakové defekty, defekty CNS, kožní hematomy, intrakraniální hemoragie, růstová retardace, narození mrtvého plodu
Cyklofosfamid	malignita, rejekce po transplantaci	organogeneze (18.–60. den)	skeletální a zrakové defekty, rozštěp patra
Danazol (≥ 200 mg/den)	endometrióza, fibrocystická choroba prsu, hereditární angioedém	není známo	virilizace zevních genitálií plodů ženského pohlaví
Diethylstilbestrol (1,5–150 mg/den)	ovariální insuficience, postkoitální kontracepce	1. a 2. trimestr (1.–24. týden)	vaginální/cervikální karcinom u žen, abnormality genitálního traktu u mužů a žen
Indometacin	horečka, zánět, předčasný porod, hydramnion	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	oligohydramnion, anurie, předčasný uzávěr ductus arteriosus, nekrotizující enterokolitida
Lithium	mentální poruchy	organogeneze (18.–60. den)	kardiální defekty, zejména Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně
Metotrexat (≥ 12,5 mg/týden)	malignita, revmatické choroby	organogeneze (18.–60. den)	velké fontanely, abnormální tvar hlavy, kraniosynostózy, zrakové a skeletální defekty
Metylénová modř (intraamniální injekce)	vícečetné těhotenství (jako pomůcka při amniocentéze)	2. trimestr, kdy je amniocentéza obvykle prováděna	jejunální atrezie
Penicillamin	cystinurie, revmatoidní artritida	není známo	abnormality pojivové tkáně podobné cutis laxa s rozvolněnou kůží, hernie, volné klouby, plochý obličej, malá čelist
Quinin (≥ 2 g/den)	křeče nohou, malárie	1.–3. trimestr (od 1. týdne)	hluchota, potrat
Radioaktivní jod (296–8325 MBq)	karcinom nebo onemocnění štítné žlázy	konec 1. trimestru až 3. trimestr (od 10. týdne)	fetální hypotyreoidismus a struma
Retinoidy (perorální): acitretin, eretinat, isotretinoin	kožní choroby	organogeneze (18.–60. den)	defekty CNS a uší, mikrognacie, rozštěp rtu/patra, kardiální defekty, defekty velkých cév, abnormality thyru, anomálie očí, defekty končetin
Tetracyklinové deriváty: chlortetracyklin, demeklocyklin, doxycyklin, methacyklin, minocyklin, oxytetracyklin, tetracyklin	infekce	2. nebo 3. trimestr (od 13. týdne)	vznik skvrn na první dentici
Talidomid	insomnie, orofaryngeální a esofageální ulcerace spojené s AIDS, imunopatologické choroby, patologický stav štěp-hostitel	organogeneze (27.–40. den)	zmenšení končetin, kardiální, urogenitální, renální, orofaciální, zrakové a gastrointestinální defekty, anomálie hlavových nervů, abnormálně malé uši

matky, nicméně představa, že placenta tvoří nepropustnou překážku proti většině léků, se ukázala jako nesprávná. Bylo prokázáno, že téměř všechny léky, které jsou užívány během těhotenství, proniknou v určité míře do cirkulace plodu. Na transplacentární výměně se podílí pasivní difuze, facilitovaná difuze, aktivní transport, fagocytóza i pinocytóza. Hlavním transportním mechanismem je pasivní difuze, při které jsou významnými faktory fyzikálně-chemické vlastnosti léků, jako je rozpustnost v tucích, polarita a molekulární hmotnost, a také stupeň vazby na plasmatické proteiny. Lépe procházejí léky vysoce rozpustné v tucích, neionizované a s nízkou molekulární hmotností, prostupuje pouze jejich volná frakce (nevázaná na plasmatické proteiny). Léky s molekulární hmotností > 500 Da často procházejí

neúplně, při molekulární hmotnosti > 1000 Da (např. hepariny) procházejí velice omezeně. Jelikož však většina léků má molekulární hmotnost < 500 Da, velikost je pro transport přes placentu jen výjimečně limitujícím faktorem. Při pasivní difuzi molekuly prostupují ve směru koncentračního gradientu, tento způsob transportu nevyžaduje dodávání energie, není saturabilní a nedochází zde ke kompetitivní inhibici. Konečným výsledkem je rovnovážná koncentrace na obou stranách placenty. Na rozdíl od prosté difuze má facilitovaná difuze jako transportní mechanismus jen minoritní význam v případě několika léků. Vyžaduje přítomnost přenašečů v placentě, v případě vysokých koncentrací zde může dojít k saturaci, systém však nevyžaduje dodávku energie. Konečným výsledkem je také rovnováž-

ná koncentrace na obou stranách placenty. Tento způsob transportu se částečně uplatňuje v případě gancikloviru, cefalosporinu cefalexinu a glukokortikoidů. Aktivní transport se naopak ukazuje významným u zvyšujících se počtu léků, které jsou „pumpovány“ skrze placentu pomocí různých transportérů lokalizovaných jak na fetální, tak na mateřské straně trofoblastu. Tyto proteinové „pumpy“ vyžadují dodávku energie, obvykle z hydrolyzy adenosintrifosfátu (ATP) nebo pomocí transmembránového elektrochemického gradientu (Na^+ , Cl^- , H^+), mohou pracovat proti koncentračnímu gradientu a bývají saturabilní. Léky, které jsou transportovány pomocí tohoto systému, jsou často strukturálně podobné endogenním substrátům. Existuje celá řada těchto aktivních transportérů jako např. P-gly-

Tabulka 6. Léky s nově uznaným teratogenním potenciálem u lidí (41)

Lék	Choroba matka	Nejvnímavější období	Riziko pro embryo nebo fetus	Poznámky
Flukonazol (chronické parenterální dávky, 400–800 mg/den)	mykotické infekce	1. trimestr (1.–12. týden)	Popsány případy 4 dětí s podobným vzácným typem kongenitálních anomálií (brachycefalie, abnormality obličeje, abnormální vývoj lebky, rozštěp patra, ohnutí femurů, ztenčení žeber a dlouhých kostí, arthrogryposis, vrozené srdeční vady)	1. Riziko se jeví pravděpodobnější při chronickém parenterálním užívání vysokých dávek 2. Jediná perorální dávka (150–200 mg) je nepravděpodobná jako příčina teratogenního rizika
Metimazol (obvyklé terapeutické dávky)	hypertyreoidismus	1. trimestr (1.–12. týden)	Aplasia cutis congenita, hypoplazie lebky, dystrofie nehtů a nadpočetné prsní bradavky. Případy 3 dětí ukázaly charakteristický typ malformací zahrnující faciální dysmorfismus, defekty kůže na hlavě, závažné hypoplazie prsních bradavek, atrézie choan, esofageální atrézie, opoždění psychomotorického vývoje a růstovou retardaci.	1. Riziko fetální strumy nebo kongenitálních anomálií je malé 2. Neléčený nebo nedostatečně léčený hypertyreoidismus matky během těhotenství může vést k život ohrožujícím komplikacím z tyreotoxikózy a ke zvýšenému riziku fetálního úmrtí 3. Fetální hypertyreoidismus a struma jsou nepravděpodobně způsobeny léčbou metimazolem před 10. týdnem po koncepci, kdy fetální štítná žláza začíná fungovat
		2.–3. trimestr (od 10. týdne)	Děti matek léčených během těhotenství metimazolem pro Gravesovu chorobu mají větší riziko hypertyreoidismu způsobeného placentárním přenosem imunoglobulinů stimujících štítnou žlázu, jakož i hypertyreoidismu a strumy způsobené medikací	
Misoprostol (obvyklé terapeutické perorální dávky)	vředová choroba, uvolnění děložního čípku během porodu, ukončení těhotenství	1.–2. trimestr (1.–24. týden)	Moebiusův syndrom, defekty končetin, arthrogryposis multiplex congenita, talipes equinovarus	1. Riziko kongenitálních anomálií vyplývajících z cévních dysrupcí bylo spojováno s neúspěšnými pokusy vyvolat potrat v časném stadiu těhotenství 2. U novorozenců žen, které dostávaly misoprostol pro uvolnění děložního čípku během porodu a vyvolání začátku porodu krátce před termínem nebyl pozorován žádný shodný nežádoucí účinek
Trimetoprim (obvyklé terapeutické dávky)	bakteriální infekce, pneumonie (pneumocystis carinii)	1. trimestr (1.–12. týden)	defekty neurální trubice, rozštěpy v oblasti úst, hypospadie, kardiovaskulární defekty	Absolutní riziko defektů neurální trubice u dětí žen léčených trimetoprimem během prvních 2 měsíců těhotenství je asi 1%.

koprotein, jehož fyziologickou funkcí v placentě je přenos hydrofobních sloučenin z fetálního do mateřského organismu (substráty jsou např. digoxin, cyclosporin, sirolimus, terfenadin, vinkristin, vinblastin, dexamethazon, terfenadin atd.), Multidrug resistance proteins 1–3 (podílí se na přenosu nekonjugovaných aniontů a lipofilních glutationových, glukuronových a sulfátových konjugátů z fetálního do mateřského organismu, substráty jsou např. metotrexát, etoposid, vinkristin, vinblastin, cisplatin, paracetamol, ampicilin atd.), Monocarboxylate transporters (funkcí je přenos laktátu a pyruvátu z fetálního do mateřského organismu, substrátem je kyselina valproová), Sodium/multivitamin transporter (přenos biotinu a pantothenátu z mateřského do fetálního organismu, substráty jsou karbamazepin a primidon), a další. Při tomto typu transportu může docházet jak k lékovým interakcím (v případě kompetice dvou léků o stejný transportér), tak mohou některé léky interferovat s aktivním transportem některých endogenních látek nezbytných pro vývoj plodu. Pinocytóza a fagocytóza se vzhledem k tomu, že jsou příliš pomalé, při transportu léků přes placentu víceméně neuplatňují. Placenta je také orgánem, který se podílí na metabolismu léků, nicméně se ukazuje, že pro většinu léků je placentární metabolismus pouze podružný a není významným faktorem, který by limitoval jejich průnik. V placentě

se nacházejí enzymy, uplatňující se při metabolismu léků v reakcích I. i II. fáze, jejichž hladiny v průběhu těhotenství kolísají. V reakcích I. fáze jsou to zejména isoenzymy cytochromu P450 (CYP), které se účastní metabolismu celé řady léků a jiných toxinů, a to CYP 1A1, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7 a 4B1. Nacházejí se v mitochondriích a endoplasmatickém retikulu buněk trofoblastu, jejich typ a množství závisí na periodě těhotenství a zdravotním stavu matky. Obecně se jeví, že větší množství isoforem cytochromu P450 se objevuje v prvním trimestru než na konci těhotenství. O enzymech reakcí II. fáze je známo mnohem méně, ukazuje se však, že některé enzymy, zvláště uridinedifosfát-glukuronosyltransferázy (UGTs), mají významnou roli v metabolické aktivitě placenty. Uplatňují se při konjugaci xenobiotik s kyselinou glukuronovou, kdy vznikají polární metabolity, které se snadněji vylučují. Transplacentární přenos léků může být využit i terapeuticky při léčbě plodu ještě před porodem. Např. u supraventrikulární tachykardie plodu, která je nejčastější život ohrožující fetální arytmií vyžadující léčbu před porodem, může být provedena farmakologická kardioverze in utero pomocí srdečních glykosidů podaných matce. Nejčastěji je to digoxin, někdy v kombinaci s flekainamidem, amiodaronem nebo jinými antiarytmiky. Digoxin je významným substrátem P-glykoproteinu, a v případě jeho souběžného podávání s verapami-

lem při léčbě fetální tachyarytmie může verapamil zablokovat placentární eflux digoxinu P-glykoproteinem a zvýšit tak přenos digoxinu do plodu (24).

b) kinetika léku v plodu:

V průběhu těhotenství klesá koncentrace albuminu u matky, zatímco fetální albumin postupně narůstá a může být v době porodu dokonce vyšší než u matky (25), navíc fetální a novorozenecký albumin váže některé léky méně než mateřský (např. ampicilin, benzylpenicilin), některé naopak více (salicyláty). Méně vázané léky na albumin (např. digoxin, ampicilin) lépe překonávají placentární bariéru a dosahují vyšší celkové koncentrace v plodu, než vysoce vázané látky (např. dicloxacilin), které mají naopak vyšší koncentraci v séru matky. Mateřská krev má pH vyšší než krev fetální, proto slabé báze, které jsou méně ionizovány, pronikají dobře placentou, avšak při kontaktu s kyslejší fetální krví se více ionizují, dochází k poklesu fetální koncentrace, která vede ke koncentračnímu gradientu a pohybu léku z matky do plodu. Také plod je schopen metabolizovat léky (26). Enzymatické procesy zahrnují jak fázi I., tak fázi II. již v 7.–8. týdnu po koncepci. Tyto procesy jsou však nezralé a marginální, proto důsledkem může být prolongované působení léku na plod. Eliminace léků z plodu je primárně zajištěna zpětnou difuzí do mateřského kompartmentu. Polární metabolity však difundují špatně a hromadí se ve fetálních tkáních.

S postupujícím těhotenstvím je větší podíl léků vylučován do plodové vody v souvislosti s dozráváním ledvin plodu (19, 35).

Fyziologické změny mateřského organismu v těhotenství mají vliv na farmakokinetiku léků s tendencí snižovat jejich plasmatickou koncentraci. Podle běžného sledování jsou pravděpodobně potřebné vyšší dávky u léků, které mají během těhotenství větší clearance. Terapeutické monitorování hladin léků (TDM – therapeutic drug monitoring) se snaží během těhotenství lépe individualizovat dávkování léků s ohledem na změny vyvolané těhotenstvím, titrace dávek léků silně vázaných na plasmatické bílkoviny by měla být založena na monitorování plasmatické koncentrace volné frakce léku. Zatím není bohužel dostatek informací k naformulování terapeutických guidelines pro bezpečné používání léků v těhotenství se zřetelem na úpravu jejich dávkování v průběhu těhotenství. K tomu, aby bylo možno vytvořit tyto evidence-based guidelines pro dávkování jednotlivých léků v těhotenství, by bylo třeba provést vysoce kvalitní farmakokinetické studie s adekvátní velikostí vzorků od těhotných žen a kontrolní skupinou netěhotných žen.

Pokud je nezbytné předepisovat léky v těhotenství, musí se dodržovat základní pravidla:

1. nezapomínat, že každá žena ve fertilním věku může být na začátku těhotenství,
2. pokud možno vyloučit léky v 1. trimestru, kdy je teratogenní riziko největší,
3. neužívat kombinace léků, používat pokud možno monoterapie,
4. užívat nejmenší (ale ještě účinnou) dávku co nejkratší dobu, poddávkování léku většinou znamená, že nedosáhneme žádoucího účinku při zachování nežádoucích rizik,
5. pokud možno, užívat léky v době, kdy je nauzea a zvracení nejmenší, obvykle večer,

6. pečlivě zhodnocení poměru rizika a užítu individuálně u každé těhotné,
7. upozornit těhotnou ženu, že je možno užívat volně prodejné léčivé přípravky pouze po konzultaci s lékařem,
8. volit dlouhodobě užívaný lék, o kterém se ví co nejvíce, novým lékům se pokud možno vyhýbat,
9. využívat terapeutické monitorování hladin léků (jako jsou např. antiepileptika, digoxin, teofylin, aminoglykosidová antibiotika a vankomycin),
10. léky vylučované v nezměněné podobě močí nebo metabolizované isoenzymy CYP3A4, CYP2D6 nebo CYP2C9 mohou vyžadovat během těhotenství zvýšení dávky, aby nedošlo ke snížení jejich účinku. Stejná situace je i pro léky metabolizované UGT1A4 a UGT2B7. Naproti tomu léky metabolizované isoenzymy CYP1A2 nebo CYP2C19 mohou vyžadovat během těhotenství snížení dávky, aby se předešlo možné toxicitě závislé na sérové koncentraci.

V případě chronických onemocnění, kdy nelze léčbu vysadit (epilepsie, diabetes, hypertenze), navíc mezi hlavní zásady patří:

1. plánované těhotenství v době co nejlepší kompenzace chronického onemocnění,
2. informovat pacientku o riziku jak neléčeného onemocnění, tak teratogenního účinku léků, zajistit a kontrolovat compliance,
3. terapie je menší riziko než nedostatečně léčené (nebo neléčené) onemocnění,
4. volit pokud možno monoterapii, vytitrovat nejnížší dávku nebo hladinu nutnou pro optimální kontrolu chronického onemocnění,
5. vyhýbat se nadměrnému kolísání hladin léků v séru (rozložení celkové denní dávky do více menších dávek nebo užití retardovaných forem s pozvolným uvolňováním aktivní látky),

6. u některých léků (např. antiepileptika) využívat terapeutické monitorování hladin, pokud možno stanovit celkovou i volnou frakci,
7. případné krátkodobé vysazení chronicky užívané medikace v období vývoje orgánu, který by mohl být daným lékem poškozen (např. krátkodobé vysazení lithia užívaného u depresivních poruch v době vývoje srdce) (43),
8. využívat metod prenatální diagnostiky,
9. multidisciplinární spolupráce.

Závěrem lze říci, že v současnosti jsou u většiny léků zcela nedostatečné informace týkající se jak jejich bezpečnosti (a případného teratogenního účinku), tak jejich účinnosti (tzn. změn ve farmakokinetice léků a z toho vyplývající potřeby úpravy dávkování) v jednotlivých obdobích těhotenství. Z toho lze odvodit následující výzkumné úkoly:

1. jsou potřebné farmakokinetické studie hodnotící absorpci a eliminaci léků v těhotenství (se srovnávací kontrolní skupinou netěhotných žen), aby mohla být formulována guidelines pro dávkování léků v těhotenství,
2. je potřeba vyvinout dostupné analytické metody, které umožní stanovit volnou frakci léků vázaných z velké části na bílkoviny plazmy s cílem zdokonalit TDM těchto léků,
3. údaje o farmakogenomice matky mohou být pomocné v predikci změn ve farmakokinetice během těhotenství,
4. mezinárodní spolupráce v rámci registru případů vrozených vad v potomstvu žen užívajících v těhotenství léky k určení jejich teratogenního účinku (7, 37).

MUDr. Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie FN a ZSF OU Ostrava
Fakultní nemocnice, 17. listopadu 1790, Ostrava, 708 52
e-mail: ivana.kacirova@fnspo.cz

Literatura

1. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 81: 1–8 ENTIS (European Network of Teratology Information Services) Newsletter February 1997.
2. Caro-Patón T, Carvajal A, Martín de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 179–182.
3. Merlob P, Stahl B, Kaplan B. Drug use in pregnancy and breast feeding: the role of the pharmacist. Int J Risk & Safety Med 1998; 11: 45–47.
4. Peterka M. Vitamín A a nebezpečí vzniku vrozených vad u člověka. Zdrav Nov 1996; 45: 9.
5. Vrozené vady 1999. Zdravotnická statistika ÚZIS ČR 2000.
6. Gregor V. Teratogenní rizika v graviditě. Prakt gynekol 2001; 3: 37–40.
7. Šípek A, Gregor V, Velebil P, Horáček J, Mašátová D, Světníková K. Výskyt vrozených vad u dětí v potomstvu matek užívajících v I. trimestru gravidity medikaci v České republice v období 1996–2002. Supplementum 2004; 1: 33–41.
8. Hájek Z, Kulovaný E, Macek M. Základy prenatální diagnostiky. Praha: Avicenum Grada 2000: 33–35.
9. Straňák Z, Janota J, Melichar J et al. Prenatální diagnostika a léčba kongenitální diafragmatické hernie. Čes Gynek 1998; 5: 377–382.
10. Jančárková N, Gregor V. Teratogeny v těhotenství. Čes Gynek 2000; 3: 188–194.
11. Brockelbank JC, Ray WA, Federspiel CF et al. A controlled study of Tennessee Medicaid recipients. Drug prescribing during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1978; 132: 235–244.

12. Bleyer WA, Au WY, Lange WA et al.: Studies on the detection of adverse reactions in the newborn. I. Fetal exposure to maternal medication. JAMA 1970; 213: 2046–2048.
13. Hill RM. Drugs ingested by pregnant women. Clin Pharmacol Ther 1973; 14: 645–659.
14. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. JAMA 1978; 239: 843–846.
15. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000; 356: 1735–1736.
16. Yaffe SJ, Briggs GG. Rizika podávání léčiv v těhotenství. Gynekol po prom březen/duben 2004: 35–40.
17. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 3rd ed New York, NY: Marcel Dekker Inc; 2000.
18. Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. Am J Obstet Gynecol 1987; 157 (1): 148–156.
19. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam I. Int Med Prax 2000; 3: 47–48.
20. Parry E, Shields R, Turnbull A. Transit time in the small intestine in pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw 1970; 77: 900–901.
21. Pizani BBK, Campbell DM, McGillivray T. Plasma volume in normal pregnancy. J Obstet Gynecol 1973; 80: 884–887.
22. Dean M, Stock B, Patterson RJ, et al. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 253–260.

23. Juchau MR, Mirkin DL, Zachariah PK. Interactions of various 19-nor steroids with human placental microsomal cytochrome P-450. *Chem Biol Interact* 1976; 15 (4): 337–347.
24. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (8): 487–514.
25. Dancis J, Braverman N, Lind J. Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. *J Clin Invest* 1957; 36: 398–404.
26. Pelkonen O. Drug metabolism in the human fetal liver relationship to fetal age. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1973; 202 (2): 281–287.
27. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed Williams & Wilkins, 2005.
28. Koucký M. „Banální“ léky v těhotenství. *Moderní gynekol a porod* 2004; 2: 167–173.
29. Koucký M, Čepický P. Farmakoterapie v těhotenství. *Moderní gynekol a porod* 2003; 2: 278–284.
30. Hořínová V. Farmakoterapie v těhotenství z pohledu klinického genetika. *Moderní gynekol a porod* 2004; 2: 156–166.
31. Maňáková E. Komentář k článku. *Gynekol po prom březen/duben* 2004; 41–42.
32. Kučera J. *Populační teratologie*. Praha Avicenum 1989.
33. Grundmann M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam II. *Int Med Prax* 2000; 4: 43–44.
34. Pennell PB. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 22: 799–820.
35. Loebstein R, Koren G. Clinical Relevance of Therapeutic Drug Monitoring During Pregnancy. *Ther Drug Monit* 2002; 1: 15–22.
36. Anderson GD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (10): 989–1008.
37. Dawes M, Chowienzyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice&Research Clinical Obstet and Gynecol* 2001; 6: 819–826.
38. Diav-Citrin O, Koren G. Human Teratogens: A critical evaluation. The Motherisk program. www.nvp-volumes.org, 1998.
39. Scialli AR. Labeling medications for use in pregnancy. www.nvp-volumes.org, 2003.
40. Anděl T, Vašut K. Problematika bezpečnosti léčiv v těhotenství. www.safebryo.cz, 2005.
41. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *CMAJ* 2002; 167 (3): 265–273.
42. Pizani BBK, Campbell DM, McGillivray T. Plasma volume in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1973; 80: 884–887.
43. Meadows M. Pregnancy and the Drug Dilemma. *FDA Consumer magazine* 2001. www.fda.gov, 2001.
44. Palahniuk RJ, Shnider SM, Eger EI. Pregnancy decreases the requirement for inhaled anesthetic agents. *Anesthesiology* 1974; 41: 82–83.