

Teratogenita liečiv a jej význam pre racionálnu farmakoterapiu

Jana Schwarzová¹, Mária Belovičová², Martin Wawruch³

¹Študentka 4. ročníka Fakulty medicíny Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity, Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Bratislava

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava

Poznanie významu teratogenity liečiv má nezastupiteľnú úlohu v procese racionálnej farmakoterapie. Takmer polovicu dospelých pacientov tvoria ženy a z nich časť ženy vo fertilnom veku, kedy treba myslieť na potenciálne riziko teratogenity liečiv, ktoré buď dlhodobo podávame alebo chceme použiť na jednorazovú liečbu akútneho ochorenia. Účinok liečiva ako potenciálneho teratogénu závisí od: obdobia tehotenstva v čase expozície matky liečivu; dĺžky expozície; genotypu matky a plodu; dávky účinnej látky, ktorá pôsobí na plod. Odhaduje sa, že liečivá prispievajú ku vzniku až 5 % fetálnych anatomických malformácií. Teratogény môžu spôsobovať u vyvíjajúceho sa plodu sotva pozorovateľné abnormality biochemických a fyziologických pochodov a zmeny správania, i keď sú dávky teratogénov oveľa menšie než tie, ktoré spôsobujú anatomické anomálie. Veľa týchto skrytých porúch nie je zrejmých ani po narodení a sú odhalené až niekoľko rokov po pôrode. Najdôležitejším faktorom, ktorý zohráva významnú úlohu v rozhodovacom procese lekára pred podaním liečiva, je úvaha nad prínosom liečby ochorenia matky, posúdenie, či ochorenie matky samotné nepôsobí teratogénne na plod a či sa prostredníctvom liečby matky nedosiahne zároveň aj vyliečenie plodu. Autori článku uvádzajú konkrétne príklady teratogénneho pôsobenia jednotlivých skupín liečiv v období tehotenstva.

Kľúčové slová: teratogenita liečiv, teratogén, placenta, tehotenstvo.

Teratogenicity of drugs and its importance for rational pharmacotherapy

The knowledge on the importance of drugs' teratogenicity plays a significant role in the process of rational pharmacotherapy. Women represent almost half of adult patients and a part of them is in fertile period when the potential teratogenicity risk should be considered. The drugs could be administered for a long time or for a short term treatment of acute conditions. The teratogenic effect of a drug depends on: the period of pregnancy in time when the drug is applied, the duration of drug administration, genotype of mother and foetus, dosage of active substance which is effecting on foetus. It is estimated that drugs contribute to development up to 5 % of all foetal anatomic abnormalities. Teratogenic agents may cause barely observable abnormalities of biochemical and physiologic processes as well as changes in behaviour, however the dosages of teratogens are much more less than those causing anatomic abnormalities. Many of these latent abnormalities are not observed after birth and they are revealed many years later. The most important factor which plays an important role in doctor's decision making process before administration of a drug is the consideration of benefit of treatment of disease of mother, evaluation whether the mother's disease may cause teratogenic effect and whether mother's recovery may lead to improvement of health status of foetus. The authors list the examples of teratogenic effects of concrete drugs during pregnancy.

Key words: teratogenicity of drugs, teratogen, placenta, pregnancy.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 145–151

Úvod

Užívanie liečiv je u žien fertilného veku bežné aj mimo obdobia tehotenstva, ale počas tehotenstva sa môže spotreba liečiv zvýšiť pravdepodobne kvôli zmenám súvisiacim s tehotenstvom a ťažkosťami, ktoré tieto zmeny vyvolávajú (1).

Hlavným problémom pri výbere správneho terapeutika v tehotenstve je existujúca možnosť pochybenia. V kompendiách, odkazoch na webových stránkach napr. Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, príbalových letákov, atď. nachádzame totiž často odporúčania typu „liečivo možno podávať len v prípade, keď potenciálny prínos pre matku prevažuje nad rizikom“.

Nie je totiž úplne jasné, ako určité liečivá prispievajú ku vzniku fetálnych anatomických malformácií, ale odhaduje sa, že spôsobujú až 5% malformácií. Teratogény (fyzikálne alebo chemické faktory prostredia, ktoré vyvolávajú vznik malformácie, vrodenej poruchy či narušenie vývoja určitého orgánu alebo celého organizmu počas embryonálneho či fetálneho vývoja plodu) môžu spôsobovať u vyvíjajúceho sa plodu sotva pozorovateľné abnormality biochemických a fyziologických pochodov a zmeny správania, i keď sú dávky teratogénov oveľa menšie než tie, ktoré spôsobujú anatomické anomálie. Veľa týchto skrytých porúch nie je zrejmých ani po narodení a sú u dieťaťa odhalené až niekoľko rokov po pôrode. Niektoré liečivá

tak môžu vyvolávať anatomické malformácie v kritických obdobiach vývoja plodu. Ich efekt sa prejaví najmä v období organogenézy (1).

Účinok liečiva ako potenciálneho teratogénu závisí od: obdobia tehotenstva v čase expozície matky liečivu; dĺžky expozície; genotypu matky a plodu; dávky účinnej látky, ktorá pôsobí na plod (1).

Poškodenie plodu môže nastať vo všetkých fázach vývoja plodu, už na úrovni spermiogenézy a oogenézy (mutagény, resp. genomické poškodenie), najčastejšie však v kritických fázach gravidity, ktorým je obdobie organogenézy, obdobie pred pôrodom a v priebehu pôrodu (2).

Obdobie organogenézy je u ľudí časovo približne ohraničené 20.–55. dňom po oplodnení.

ní (35 až 70 dní po prvom dni poslednej menštruácie). Jednotlivé orgány a orgánové systémy sa v tomto období líšia časom, kedy môže byť ich vývoj nepriaznivo ovplyvnený. Vo všeobecnosti platí, že keď začne matka užívať lieky aspoň 10 týždňov po poslednej menštruácii, kongenitálne anatomické malformácie sa nevyvinú. Konzumácia alkoholu predstavuje však výnimku. Jeho požívanie kedykoľvek počas tehotenstva môže spôsobiť poškodenie mozgu (1).

Dávky liečiva, ktoré spôsobujú dysfunkciu embrya alebo plodu sú menšie (alebo rovnaké) ako dávky, ktoré vyvolávajú intrauterinnú retardáciu rastu a tieto sú zároveň menšie než dávky, ktoré spôsobujú malformáciu. Najvyššia dávka je dávka letálna. Akútne alebo krátkodobé podávanie liečiva môže predstavovať pre plod väčšie riziko ako chronická liečba, pretože pri dlhodobom podávaní liečiv nastáva indukcia biotransformačných enzýmov, ktoré čiastočne zmierňujú toxické účinky liečiv (3).

Počas tehotenstva sa mení absorpcia liečiv z gastrointestinálneho traktu, zvyšuje sa ich distribučný objem a znižuje sa väzba na proteíny. Taktiež sa zvyšuje renálna exkrécia liečiv obličkami a metabolizmus v pečeni.

Znalosť veľkosti teratogénnych dávok liečiv u zvierat môžu pomôcť pri odhade ich účinku u človeka. Treba však mať na pamäti, že údaje, ktoré sa získali v pokusoch na zvieratách, možno pre klinickú prax použiť v prípade, keď teratogénne dávky liečiv nepôsobia toxicky na organizmus matky. Teratogenita na ľudský plod sa nedá celkom odhadovať z údajov z pokusov na zvieratách, lebo z tohto hľadiska existuje značná medzidruhová variabilita.

Pokiaľ je liečivo teratogénne pre zvieratá v dávke, ktorá prekračuje maximálnu odporúčanú dávku pre človeka desať až stonásobne, znamená to menšie riziko teratogenicity ako v prípade, keď je liečivo pre zvieratá teratogénne v dávke, ktorá je menej než desaťkrát väčšia než je maximálna odporúčaná dávka pre človeka (4).

Každý lekár by si pri predpisovaní lieku mal uvedomiť možné riziko tehotnosti pacientky a vylúčiť ho v prípade, že ide o „rizikový liek“. V prípade potvrdenia gravidity by mal v prvom trimestri vylúčiť podávanie akýchkoľvek liekov, ktoré nie sú pre život matky nepostrádateľné (5). Pri chronicky liečených pacientkach, napr. s astmou, hypertenziou, epilepsiou, atď. je pred počatím potrebné konzultovať liečbu. Najvhodnejšia je monoterapia s lokálnou aplikáciou. Liečivá v prípade podania je najlepšie užívať čo najkratší čas. Takisto je dobré preferovať hydrofilné lieky s veľkou molekulovou hmotnosťou, ktoré

neprenikajú cez placentárnu bariéru. Na druhej strane však nie je vhodné prerušovať účinnú farmakoterapeutickú liečbu bezdôvodne. Vždy je potrebné edukovať pacientku a monitorovať plod, prípadne osud liečiva v tele plodu (USG – ultrasonografické vyšetrenie, amniocentéza).

Z hľadiska prehľadnosti sú jednotlivé lieky na základe teratogénneho rizika zaradené do skupín, kde v A skupine sú najbezpečnejšie liečivá a v skupine X sú známe teratogény. Podľa FDA (Food and Drug Administration) klasifikácie je týchto skupín päť:

- A** – Patrí sem 4 % liekov, pri ktorých kontrolované štúdie nepreukázali riziko. V tejto kategórii sú väčšinou vitamíny a látky, ktoré bežne nachádzame v ľudskom tele, ako sú napr. kyselina listová, vitamín D či elektrolyty.
 - B** – V tejto skupine sú lieky bez evidencie rizika u ľudí a zároveň sa nepreukázala ich toxicita pri pokusoch na zvieratách. Je tu zaradených 23 % liekov, ako sú napr. magnézium, ibuprofen, inzulín, penicilín a kofeín.
 - C** – Pri týchto liekoch nemožno riziko vylúčiť, pretože v pokusoch na zvieratách sa preukázal ich teratogénny účinok. Zaradených je sem 45 % liečiv, ako sú napr. nitráty, kyselina acetylsalicylová a kodeín.
 - D** – Podanie týchto liečiv sa vždy musí promptne zväziť, pretože v rozsiahlych štúdiách u ľudí sa preukázala pozitívna evidencia rizika. V D skupine je 22 % liečiv, ako sú napr. kortizon, kumaríny, diazepam a etanol.
 - X** – Zaradené sú sem lieky kontraindikované v gravidite, ktoré sú známe ako teratogény. Patrí sem 6 % liečiv, ako sú napr. antikoncepcia, chemoterapia, estrogény.
- Významnou pomôckou je aj webová stránka www.safefetus.com, na ktorej sa podľa názvu liečiva dá nájsť zaradenie do kategórie podľa FDA klasifikácie.

Okrem FDA klasifikácie sa v praxi používa aj tzv. *austrálska klasifikácia* – ADEC (Australian Drug Evaluation Comitee), kde kategória B je rozdelená na ďalšie tri podkategórie.

- B1** – štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky
- B2** – štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky, ale počet štúdií nie je postačujúci
- B3** – štúdie na zvieratách preukázali teratogénne účinky, ktoré sa však nepotvrdili u ľudí

Účinky na zárodočné bunky

Pri posudzovaní účinkov liečiv na plod je nutné rozmyšľať aj nad vplyvmi na reprodukčný proces a samotný zárodočný epitel. Gaméty

u oboch pohlaví môžu byť poškodené približne s rovnakou pravdepodobnosťou, o niečo nižšou u mužského pohlavia z dôvodu kratšieho vývoja spermií (8 týždňov). Vajíčko je zraniteľnejšie, pretože počas jeho vývoja (až 40 rokov) je vystavované rôznym škodlivým vplyvom.

Pokusy na zvieratách a neskoršie pozorovania u ľudí potvrdzujú, že *na proces spermiogenézy a čiastočne aj na proces zrenia vajíčka negatívne vplyvajú napr. cytostatiká, predovšetkým antimetabolity a alkylačné činidlá, antiandrogény, kadmium, prokarbazín a iné*. Spôsobujú jednak reverzibilnú sterilitu, jednak zníženie plodnosti.

Iným účinkom poškodzujú plod napr. *thalidomid*, ktorý aj pokiaľ ho užíva otec, môže vyvolať fokomélie. Prvýkrát bol syntetizovaný v r. 1954 a už v r. 1955 bol podávaný ako výborný liek s antiemetickým a sedatívnym účinkom na liečbu ranej nevoľnosti v prvom trimestri tehotenstva. V krátkom čase bol distribuovaný v mnohých krajinách. Prvé zmienky o asociácii thalidomidu s kongenitálnymi malformáciami (amélie, fokomélie, dysmélie, hypoplázia kostí, defekty srdca, uši, oči a iných orgánov okrem mozgu) u detí matiek užívajúcich thalidomid počas tehotenstva sa objavili v odbornej literatúre v roku 1961. Spôsobil viac ako 7000 malformácií detí v Európe. Následne bol liek v priebehu jedného roka stiahnutý z farmaceutického trhu (6).

Pri užívaní *kolchicínu* mužským partnerom boli popísané postihnutia atypickým Downovým syndrómom, príp. potraty. Ženy, ktoré sú tehotné alebo potenciálne môžu byť gravidné, sa nesmú dotýkať rozdrvených alebo rozlomených tabliet *finasteridu* z dôvodu možnosti absorpcie finasteridu kožou a následného rizika pre plod mužského pohlavia (7).

Užívanie *imunosupresívnej liečby*, napr. prednisonu, azathioprinu alebo malých opakovaných dávok anestetík môžu spôsobiť rôzne deformácie.

Z farmakologických prípravkov ovplyvňujú *dozrievanie oocyty* najmä *antikoncepčné látky, cytostatiká, antikonvulzíva a psychotropné látky*. Môžu vyvolať mutagénne zmeny alebo chromozómové aberácie (8).

Účinky na oplodnené vajíčko

Oplodnené vajíčko sa väčšinou nachádza v ampulárnej časti vajcovodu, odkiaľ je posúvané k endometriu matrice, kde je v aktívnom kontakte s lúminálnou tekutinou do doby, pokiaľ nie je úplne zanorené v endometriu. Aj v tomto období môže byť zygota po štádium blastocysty ovplyvnená liekmi z krvnej plazmy, ktoré môžu byť obsiahnuté v lúminálnej tekutine. Lúminálna

tekutina má zásaditejšie pH ako je pH plazmy, preto do nej lepšie prenikajú látky kyslejšej povahy. Tieto sa v blastocyste ďalej nemetabolizujú, teda v nej perzistujú, aj keď v krvi už nie sú dokázateľné. Môžu tak ovplyvňovať ďalší vývoj blastocysty (8).

Účinky na plod prostredníctvom placenty

Placenta je selektívne permeabilná membrána, ktorá má počas tehotenstva štyri funkcie: transportnú, metabolickú, hormonálnu a imunologickú. Ľudská placenta je hemochoriálna. Medzi materskou krvou a krvou plodu je „bariéra“, ktorá pozostáva z plazmódia, cytotrofoblastu, strômy klkov a steny kapilár. Hrúbka tejto bariéry počas tehotenstva kolíše. Počas dozrievania a starnutia placenty sa stenčí z 0,025 mm na 0,002 mm.

Medzi faktory ovplyvňujúce prenos látok cez placentu patria:

1. Fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva:

- rozpustnosť v tukoch – liečivá rozpustné v tukoch prenikajú efektívnejšie a rýchlejšie;
- stupeň ionizácie – placentou lepšie prenikajú látky v neionizovanom stave;
- molekulová hmotnosť – vo všeobecnosti malé molekuly prenikajú lepšie ako veľké;
- väzba na krvné bielkoviny – lipofilné a neionizované látky sa viažu na bielkoviny plazmy vo väčšej miere (9), navyše väzbová kapacita materskej krvi pre niektoré látky je niekoľkokrát vyššia oproti kapacite krvi plodu;
- rozdiel pH materskej a fetálnej krvi – pH krvi plodu je asi o 0,1–0,15 nižšie, preto nedisociované látky prenikajú ľahšie do placenty.

2. Hemodynamika placenty:

Zmeny cirkulácie (na základe zníženého alebo zvýšeného srdcového výdaja, príp. redistribúcie krvi v tele, či na strane fetálneho alebo materského obehu) ovplyvňujú prestup látok cez placentu.

3. Biotransformácia lieku placentou:

Placenta disponuje enzymatickým potenciálom. Biotransformácia sa uskutočňuje štyrmi reakciami: oxidáciou, redukciou, hydrolýzou a konjugáciou. Biotransformácia liekov môže spomaliť alebo obmedziť biotransformáciu endogénnych látok placenty (napr. hormónov). Týmto procesom dochádza k narušeniu homeostázy (8, 10). Posledné výskumy poukazujú na to, že placenta sa počas tehotenstva kontinuálne štrukturálne aj funkčne mení a tieto zmeny ovplyvňujú rýchlosť

transportu liečiv aj množstvo prenesených liečiv medzi matkou a plodom (1).

Konkrétne príklady teratogenity liečiv v období tehotenstva

Antidepresíva

Ak sa *paroxetin* (antidepresívum zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu – SSRI) užíva v prvom trimestri gravidity, môže spôsobiť vrodené malformácie. Na základe výskumov (Švédsko, USA) ho preradili do kategórie D z C kategórie, zmenili sa aj upozornenia pre toto liečivo. Ženy, ktoré sú v prvom trimestri tehotenstva, alebo ženy, ktoré plánujú otehotnieť v blízkej budúcnosti, by mali zmeniť terapiu antidepresívami. Prípadné prerušenie liečby by sa malo konzultovať s lekárom.

Výskum zo Švédskeho národného registra sledoval tehotné ženy, ktoré užívali *paroxetin* a jeho užívanie hodnotili v súvislosti so vznikom srdcových defektov. Riziko srdcového ochorenia bolo u detí, ktorých matky užívali *paroxetin* 2 %. Deti, ktorých matky ho neužívali, mali toto riziko len 1 % (11).

Ďalšie antidepresíva zo skupiny SSRI – *fluoxetin*, *fluvoxamín* a *sertralín* patria do kategórie C podľa FDA.

Tricyklické antidepresíva (TCA) *amitriptylín*, *imipramín*, *nortriptylín*, *dibenzepín* patria podľa FDA klasifikácie do D kategórie rizikovosti, a teda existuje reálne, dokumentované riziko pre plod (12). V určitých situáciách, kedy nemôžu byť použité iné lieky (ťažké ochorenie, ohrozenie života), sa môžu tieto lieky podávať napriek ich riziku (13).

Ďalšie látky ako *dezipramín* a *klomipramín* patria podľa FDA do kategórie C, to znamená, že niektoré štúdie na zvieratách preukázali riziko pre plod, ale nie sú k dispozícii kontrolované štúdie u ľudí (12).

Zo skupiny TCA registrovaných u nás jedine *maprotilín* patrí do kategórie B podľa FDA, ale podanie maprotilínu podľa údajov AISLP je v 1. trimestri kontraindikované (14).

V liečbe bipolárnej depresie sa dlhodobo používa lítium a existuje medzinárodný register exponovaných detí. Užívanie lítia je často spájané s perinatálnymi komplikáciami a reverzibilnou neonatálnou toxicitou (hypotónia, respiračný distressový syndróm, cyanóza, letargia). Monitorovanie novorodenca je potrebné aj z hľadiska toxicity lítia, ktorá sa prejavuje cyanózou, hypotóniou, bradykardiou, hypotyreózou so strumou, kardio a hepatomegáliou. Tieto toxické účinky vymiznú po renálnej exkrécii lítia do 1–2 týždňov (13, 15).

Antihypertenzíva

Hypertenzia komplikuje približne 10–15 % tehotenstiev, preto je potrebné spomenúť niektoré špecifiká a riziká liečby hypertenzie v tehotenstve. Pre samotnú ženu hypertenzia predstavuje riziko abrupcie placenty (perfúzia placenty je pri preeklampsii znížená), vzniku cerebrovaskulárnych príhod, zlyhania orgánov a diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie. Matky sa preto majú sledovať ešte minimálne 3 mesiace po pôrode (16).

Primárnym cieľom liečby žien so závažnou hypertenziou a preeklampiou je prevencia komplikácií a eklampsie (jedna z najdramatickejších život ohrozujúcich komplikácií tehotenstva). Názor na výšku krvného tlaku, kedy začať s antihypertenzívnou terapiou u tehotných žien s hypertenziou nie je jednotný. Rozhodnutie o začatí medikamentózneho terapie musí brať do úvahy závažnosť hypertenzie, potenciálne riziko poškodenia orgánov, prítomnosť alebo absenciu kardiovaskulárneho, renálneho ochorenia a diabetes mellitus. Ak sú tieto ochorenia prítomné a je taktiež stanovená diagnóza tehotenskej hypertenzie, začíname s liečbou pri TK 140/90 mmHg. U tehotnej s preexistujúcou hypertenziou bez komplikácií začíname s liečbou pri TK 150/95 mmHg (17).

Liekom prvej voľby v prvom trimestri tehotenstva je *metildopa* (18). Bezpečnosť tohto liečiva bola overená vo viacerých klinických štúdiách. Predstavuje jedine riziko zníženia placentárnej cievnej rezistencie u žien s preeklampiou a s chronickou hypertenziou. Denná dávka je 750–1 000 mg.

V skupine liekov druhej voľby sú *betablokátor*. Bezpečné sú, ale najmä v neskorších štádiách tehotenstva. Preferujeme kardioselektívne beta 1-blokátory, betablokátor s vnútornou sympatickou aktivitou a betablokátor so súčasnou alfa 1 aktivitou (16). V prvom trimestri boli u niektorých, napr. u *atenololu* (19), pozorované retardácie rastu, bradykardia plodu, znížená schopnosť plodu tolerovať hypoxický stres. Liek prvej voľby pri hypertenznej kríze je *labetalol* (alfa a beta blokátor) podaný parentálne. Vhodný je aj k perorálnej aplikácii, kde však vo vysokých dávkach môže pôsobiť hepatotoxicky (denná dávka by nemala prekročiť 1 200 mg denne).

Blokátory kalciových kanálov sú taktiež relatívne bezpečné. Nepodávajú sa s magnéziom, keďže by hrozilo riziko hypotenzie v dôsledku potenciálneho synergizmu (16). Kalciové blokátory majú tokolytický účinok, pre ktorý sa dávajú najmä v druhej polovici tehotenstva

a takisto znižujú riziko predčasného pôrodu (20). Zároveň však niektoré výskumy potvrdzujú ich účinok na plod v zmysle hypotenzie. Blokátor kalciových kanálov *isradipín* je liekom zaradeným do skupiny C. Neexistujú kontrolované štúdie, ale užívanie liečiva v treťom trimestri je asociované s nízkou pôrodnou hmotnosťou a tranzientnou hyperbilirubinémiou.

Indikáciou na podanie *diuretík* je soľ senzitivna preexistujúca hypertenzia. **Kontraindikované sú v liečbe tehotenskej hypertenzie s preexistujúcou hypovolémiou.**

Jediné kontraindikované antihypertenzíva (21) sú ACE inhibítory a blokátory receptora pre angiotenzín II. Nežiaduce účinky ACE inhibítorov užívaných v prvom trimestri tehotenstva boli popisované vo viacerých krajinách. Patria k nim: oligohydramnion, retardácia vnútromaternicového rastu, vrodené malformácie, fetálne tubulárne renálne poruchy, novorodenecká renálna insuficiencia. Oligohydramnion sa vyvíja v dôsledku zníženej funkcie obličiek plodu, nakoľko moč je hlavnou súčasťou plodovej vody. Nízky objem amniovej tekutiny sa dáva do súvisu s viacerými abnormalitami: fetálne končatinové kontraktúry, hypoplázia kostí kalvy, kraniofaciálne deformity a hypoplastický vývin pľúc. Tento syndróm nazývame **ACEI fetopatia**.

Enalapril indukuje hypotenziu plodu, znižuje krvný tok v maternici a znižuje aj glomerulárny filtračný tlak.

Renín-angiotenzínový systém (RAS) hrá dôležitú úlohu v udržiavaní tlaku krvi, renálnej hemodynamiky a glomerulárnej filtrácie. RAS je aktívny už počas fetálneho života a jeho aktivita je dokonca vyššia. Dôležitosť RAS sa prejavuje v kontrolovaní fetálneho krvného obehu. Počas vnútromaternicového vývoja sa začína glomerulárna filtrácia a tubulárna funkcia s tvorbou moču medzi 9. – 12. týždňom gravidity (22).

Antiastmatická a liečba alergií

Bronchiálna astma v súčasnosti predstavuje jednu z najčastejších komplikácií tehotenstva, približne 4 % **tehotenstiev je komplikovaných astmou**. V tomto období u 1/3 žien nastane zlepšenie astmy, u 1/3 jej zhoršenie a v poslednej tretine sa priebeh astmy nemení (23). K najčastejšiemu výskytu exacerbácií dochádza medzi 24. a 36. týždňom tehotenstva a maximum výskytu je okolo šiesteho mesiaca tehotenstva. V poslednom mesiaci nastáva stabilizácia ochorenia približne u 90 % pacientok a to aj v prípade pacientok s ťažkou astmou.

Astma matky môže mať významne negatívne vplyvy na plod: hypoxia, ktorá vzniká pri

ťažkej astme, môže viesť k hypoxii plodu; môže vznikáť hypertenzia, hypokapnia, alkalóza a dehydratácia u matky (redukuje sa tým prietok krvi cez uteroplacentárnu jednotku) (24). **V prípadoch nedostatočne kontrolovanej astmy narastá riziko zvýšenia perinatálnej mortality, narastá počet predčasných pôrodov (hlavne u matiek so steroid-dependentnou astmou). Bolo taktiež zaznamenané zníženie hmotnosti plodu.** U matiek s bronchiálnou astmou sa môže častejšie vyskytnúť hyperemesis gravidarum, preeklampsia, placenta previa, predčasný pôrod, pôrod cisárskym rezom a predpôrodné krvácanie (25).

V liečbe bronchiálnej astmy sú najdlhšie skúsenosti s krátko pôsobiacimi *beta-2-mimetikami*, kde nie sú žiadne údaje o ich negatívnom vplyve na vývoj plodu (12). Obdobné poznatky sú i v prípade *kromoglykátu sodného* (23). V prípade *teofylínu* doterajšie štúdie nedokázali vzostup frekvencie kongenitálnych malformácií, je však možná zvýšená incidencia preeklapsie (9). Vo všeobecnosti sa dnes teofylínové prípravky v tehotenstve odporúčajú len ako doplnková liečba k liečbe inhalačnými kortikoidmi, nevýhodou teofylínových prípravkov je aj potreba monitorovania ich sérových hladín počas tretieho trimestra tehotenstva, kedy klírens klesá o 20–65 %. **Inhalačné kortikoidy jednoznačne patria k najúčinnnejšej liečbe astmy.** Pacientky, ktoré neboli liečené inhalačnými steroidmi počas tehotenstva, mali častejšie exacerbácie astmy a boli častejšie hospitalizované ako tie, ktoré túto liečbu dostávali (23).

Najbezpečnejší inhalačný kortikoid v súčasnosti je budesonid, ktorý bol na základe sledovania výskytu malformácií u 2014 novorodencov priradený zo skupiny C do B podľa FDA klasifikácie (23). Zároveň má lepšiu účinnosť a výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti ako *beclometazon*. Ďalšie u nás dostupné inhalačné kortikoidy sú zaradené do skupiny C vzhľadom na nedostatok relevantných štúdií v tehotenstve. V prípade orálnych *kortikoidov* sú častejšie popísané nežiaduce účinky na plod: častejší výskyt nižšej pôrodnej hmotnosti, môže sa zvyšovať výskyt preeklapsie, hypertenzie a gestačného diabetu u matiek. Na druhej strane je podanie perorálneho (prípadne parenterálneho) kortikoidu v prípade ťažšej akútnej exacerbácie astmy, respektíve ťažkej perzistujúcej nekontrolovanej astmy, podstatne výhodnejšie pre matku i plod, ako ich nepodanie.

Z hľadiska výskytu **alergií** v období tehotenstva sa neodporúča rutinné podávanie antagonistov H1-receptorov (26), pretože prechádzajú

placentárnou bariérou. Ani II. generáciu nemožno považovať z tohto hľadiska za bezpečnú (27). Podľa klasifikácie FDA sú tieto látky zaradené do kategórie B (*cetirizin*, *loratadin*) a C. Látky kategórie B sa môžu podávať v gravidite pri zvážení rizika/benefitu. Nemôže ich užívať dojčiaci matka, lebo sú vylučované do materského mlieka.

Antibiotiká

Pri správnej antibiotickej liečbe v tehotenstve by sa mal klásť dôraz na cielenú terapiu, vhodnú dávku a správny interval. Zmeny vo farmakokinetike liečiv počas tehotenstva môžu mať za následok zníženie plazmatických hladín antibiotík o 10–50 % (28). Výnimkou je tobramycín, ktorého klírens sa v tehotenstve znižuje, a tým jeho plazmatické hodnoty stúpajú (29).

Čo sa týka prechodu antibiotík do tkanív plodu, takýto prestup môže byť žiadatelný – liečime naraz infekciu matky a chránime pred ňou i plod. Tak je to v prípade syfilisu, kde *Treponema pallidum* ľahko prechádza cez placentu matky a spôsobuje infekciu plodu. Penicilín podaný matke prechádza i do tkanív plodu a môže úspešne liečiť matku i plod (30).

Antibiotiká patriace do skupiny B (z hľadiska hodnotenia rizika teratogénneho vplyvu na plod) sú: *penicilíny*, *inhibítory betalaktamáz*, *cefalosporíny*, *makrolidy* (*erytromycín* a *spiramycín*), *linkozamidy* (*linkomycín* a *klindamycín*). Penicilíny a inhibítory betalaktamáz sa bežne používajú počas tehotenstva. Čo sa týka cefalosporínov, ich užívanie je bezpečné, aj keď zatiaľ neexistujú dostatočne veľké súbory, ktoré by ich bezpečnosť potvrdzovali. Klindamycín sa podával preventívne pred cisárskym rezom. Do samostatnej podkapitoly skupiny B možno zaradiť *sulfonamidy*. Ich podávanie sa považuje za bezpečné počas prvých dvoch trimestrov. V poslednom týždni tehotenstva môžu spôsobiť poškodenie mozgu plodu a to mechanizmom vytesnenia bilirubínu z väzby na plazmatický albumín. Vznikne ikterus a po prestupe bilirubínu cez hematoencefalickú bariéru nastane poškodenie mozgu. Do kategórie B zaraďujeme aj *polymyxíny*, ktoré sú nefrotoxicke a neurotoxicke pre matku (28).

Chloramfenikol sa považuje za bezpečný liek pri podaní v prvom trimestri, avšak pri užití tohto lieku v konečných fázach tehotenstva spôsobuje tzv. **šedý syndróm**, ktorý je charakterizovaný dy-movo šedým sfarbením kože, poklesom telesnej teploty, zvracaním, odmietaním potravy, nepravidelným rýchlym dýchaním a letargiou (8).

Skupina C zahŕňa *trimetoprim*, *chinolóny* a *aminoglykozidy* sú to *amikacín*, *gentamicín*,

neomycín a tobramycín. Trimetoprim je antagónista kyseliny listovej a dobre preniká cez placentu. Michiganská štúdia zaznamenala vyšší výskyt kardiovaskulárnych defektov u detí, ktorých matky počas 1. trimestra užívali trimetoprim (12). Chinolóny taktiež dobre prenikajú placentou a u zvieracích mláďat vo veľkých štúdiách sa zaznamenali častejšie artropatie oproti kontrolnej skupine. Aminoglykozidy majú výrazný nefrotoxický účinok na matku. Vankomycín je takisto zaradený do tejto skupiny pre riziko potenciálnej nefrotoxicity a ototoxicity (28).

V skupine D sa nachádzajú dve skupiny antibiotík, a to niektoré *aminoglykozidy a tetracyklíny*. Z aminoglykozidov sú sem zaradené kanamycín a streptomycín, ktoré v štúdiách boli zodpovedné za poškodenia VIII. hlavového nervu u detí. Sú taktiež ototoxické a nefrotoxické pre matku (31). Tetracyklíny podávané ženám po 5. mesiaci tehotenstva spôsobovali žlté sfarbenie zubov (tetracyklínové zuby). Podávanie tetracyklínov v skorších štádiách tehotenstva spôsobovalo zvýšený výskyt defektov u detí. Jednalo sa o inguinálnu herniu, hypospádiu a hypoplázie končatín (12).

Antihelmintiká

Mebendazol je syntetický preparát určený na terapiu helmintóz, konkrétne na liečbu infekcie spôsobenej *Trichuris trichuria*, *Ascaris lumbricoides* a *Enterobius vermicularis*. Tieto parazity môžu spôsobiť intestinálnu infekciu počas tehotenstva, preto je potrebné začať s liečbou aj napriek tehotenstvu. Mebendazol je zaradený do kategórie C.

Sedemnášť rokov trvajúci rozsiahly výskum HCCSCA (Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities) v Maďarsku pozoroval 22 843 matiek, z ktorých 14 bolo počas tehotenstva liečených mebendazolom. Pozorovanie nepotvrdilo teratogénny ani fetotoxický vplyv mebendazolu na plod. Pre plod je užívanie lieku skôr prínosom vďaka zníženiu rizika zápalu gastrointestinálneho traktu u matky (32).

Nesteroidné antiflogistiká

Nesteroidné antiflogistiká (NSA) patria medzi široko používané látky voľne dostupné pre všetkých pacientov napriek tomu, že sú charakterizované vysokým počtom nežiaducich účinkov. NSA sa používajú nielen ako antiflogistiká, ale aj pre svoj analgetický účinok a preventívny antitrombotický účinok.

NSA majú lipofilnú štruktúru, čo umožňuje ich dobrú penetráciu cez membrány vrátane placenty. Väčšina NSA sú slabé kyseliny, preto

sa relatívne dobre absorbujú zo žalúdka a viažu sa na plazmatické bielkoviny, čo môže spôsobiť rôzne interakcie (33).

Spoločným mechanizmom účinku NSA je blokáda biosyntézy prostaglandínov. Blokáda prostaglandínov ovplyvňuje priebeh gravidity najmä narušením hemostázy matky a plodu. Jedná sa o možné predĺženie trvania gravidity a prolongáciu pôrodu. Krvné straty v dôsledku antiagregačného pôsobenia môžu prehĺbiť anémiu na strane matky aj plodu. Môže sa predčasne uzavrieť ductus arteriosus, čo môže viesť k pľúcnej hypertenzii plodu. U plodu sa môže vyvinúť aj znížená tvorba moču a následne sa zmenší množstvo amniovej tekutiny.

Kyselina acetylsalicylová je z tejto skupiny najstarším a najpoužívanším liečivom. Jej účinky boli overované v súbore 14 863 matiek, kedy sa nezaznamenal vyšší počet vrodených anomálií, ale pri podávaní liečiva v treťom trimestri sa zvýšila krvácanosť so zvýšenou tendenciou krvácania do mozgu (34). Počas tehotenstva sa pre nízke riziko teratogenity indikuje pri gestóze a pri gestózou indukovanej hypertenzii v bezpečnej dávke 60–80 mg denne. Niektorí autori uvádzajú, že z hľadiska antiflogistického a antireumatického účinku je to nízka dávka.

Ibuprofén sa zaraďuje medzi najspoľahlivejšie liečivá v gravidite a laktácii. Zo skupiny neselektívnych inhibítorov cyklooxygenázy (COX) má najnižšiu mieru gastrotoxicity. V skupine matiek, ktorým sa ibuprofén dával ako tokolytikum, sa zaznamenali u 4 zo 61 plodov mierna konstriktia ductus arteriosus. Podobne ako ostatné NSA znižuje produkciu fetálneho moču a vznik oligohydramnia sa zistil vo viacerých kontrolovaných štúdiách (35). Tento účinok bol však väčšinou reverzibilný, po vysadení liečiva sa objem plodovej vody normalizoval (33).

Nežiaduce účinky *naproxénu* podávaného ako tokolytika zahŕňajú vznik primárnej pľúcnej hypertenzie, hyperbilirubinémie, poškodenie funkcie obličiek a v roku 1980 boli dokumentované aj úmrtia plodu po podaní naproxénu tesne pred pôrodom (33).

O účinkoch *ketoprofénu* zatiaľ nie sú jasné údaje. V súbore 32 matiek, kde bolo monitorované podávanie tohto liečiva v množstve 200 mg denne, sa nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky. Predchádzajúce štúdie zaznamenali vyšší výskyt predčasných pôrodov s pľúcnou hypertenziou a poškodenými obličkovými funkciami (36).

Najkontroverzejšie výsledky priniesli štúdie o najúčinnnejšom blokátore COX-1, o *indometacíne*. Viaceré štúdie nepotvrdili terato-

génny účinok tohto liečiva, ale naopak existujú rozsiahle výskumy dokumentujúce významné poškodenie renálnych funkcií a ireverzibilné zníženie objemu plodovej vody (37). V roku 1985 bolo zdokumentované 50 % riziko predčasného uzavretia ductus arteriosus po 32. týždni tehotenstva. Rok pred týmto výskumom bol opísaný aj zvýšený výskyt nekrotizujúcej enterokolitídy. Indometacín sa používa na liečbu ductus arteriosus persistens. Používanie *diklofenaku* vykazovalo podobné nežiaduce účinky ako ostatné NSA, pričom sa nepotvrdil jeho poškodzujúci účinok na plod (33).

Antikoagulanciá

Warfarín je perorálne antikoagulans, ktorý inhibuje syntézu faktorov zrážania (II, VII, IX, a X) závislých od vitamínu K. Používa sa aj ako podporná liečba po implantácii umelých chlopní. Klinická štúdia, v ktorej bolo pozorovaných 418 tehotenstiev, dokázala jasnú súvislosť medzi embryopatiami a liečbou warfarínom. 16 % tehotenstiev skončilo potratom, v 15 % vznikli embryopatie po pôrode. Dávky warfarínu boli v rozmedzí 2,5–12,5 mg/deň. V inej štúdii, kde pozorovali menšiu skupinu 128 detí, bolo 8 % živonarodených detí poškodených teratogénym vplyvom lieku (38).

Užívanie warfarínu medzi 6. až 12. týždňom je asociované s **fetálnym warfarínovým syndrómom**, ktorý sa manifestuje hypopláziou nosa, deformitami končatín (brachydaktýlia) na základe postihnutia epifýz a RDS (respiratory distress syndrome – syndróm dychovej tiesne). Fetopatia po užívaní warfarínu v druhom a treťom trimestri je charakterizovaná abnormalitami centrálného nervového systému – mentálna retardácia, atrofia optického nervu, mikrocefália a slepota. Iné štúdie spájajú užívanie warfarínu so vznikom absentujúcich alebo nefunkčných obličiek, análnou dyspláziou, hluchotou, Dandy-Walkerovým syndrómom, fokálnymi atrofiami mozog, hemoragickými problémami v zmysle spontánnych potratov, predčasného pôrodu až úmrtia plodu (38).

Staršie výskumy spájali užívanie warfarínu so vznikom **chondroplasia punctata**, ochorením pohybového aparátu charakterizovaným vznikom ektopických kalcifikácií chrupavky, ktoré sa vyskytovali ako závažná letálna forma. Miernejšia forma choroby sa nazýva **Conradi-Hüntermanov typ chondroplasia punctata**, pre ktorý nebol dokázaný etiologický faktor spúšťajúci chorobu. Avšak 11 prípadov syndrómu bolo popísaných po užívaní warfarínu matkami v skorom štádiu tehotenstva (39).

Antiepileptiká

Epilepsia sama o sebe pôsobí na plod ako teratogén, preto je epilepsiu v tehotenstve nutné adekvátne liečiť. V 25 % gravidít sa pri epilepsii potvrdili malformácie plodu. Počas gravidity nastáva zhoršenie kontroly záchvatov, pretože antiepileptiká sú v dôsledku zníženej väzby na bielkoviny horšie distribuované, zníženie klírensu a zvýšenia objemu plazmy znižuje ich účinnosť. Najnovšie výskumy (2004) popierajú teratogénny účinok *fenytoinu* na plod, v monoterapii umožňuje dokonca kontrolu záchvatov počas tehotenstva (8, 40) napriek tomu, že je stále zaradený do skupiny D.

Na liečbu epilepsie sa od roku 1967 v Európe a od roku 1978 v USA používala *kyselina valproová*. Do roku 1980 niekoľko publikácií uvádzalo súvislosť medzi užívaním kyseliny valproovej v dávke vyššej ako 500 mg/deň a výskytom malformácií. Tieto deti sa rodili s lumbosakrálnym rúžštepom chrbtice (spina bifida), meningokélou alebo meningomyelokélou, často s hypoláziou strednej časti tváre, s deficientným orbitálnym oblúkom, prominujúcim čelom, s kongenitálnymi ochoreniami srdca a so spomaleným rastom po pôrode (41).

Karbamazepín je zaradený do skupiny C. Po jeho užívaní matkami boli u detí evidované rúžštepové chrbtice aj podnebia, polydaktília, hypoplázia nechťov na rukách a u plodov vystavených pôsobeniu karbamazepínu v prvom trimestri bola popísaná retardácia rastu aj mentálna retardácia s mikrocefáliou (42).

Štúdie užívania *gabapentínu* u tehotných žien sú zatiaľ nepostačujúce na jednoznačné zaradenie do skupiny, preto kvôli nožnej indukcií holoprosencefálie, novorodeneckej žltacky a tremoru, je zaradený v skupine C (42).

Antidiabetiká

Tehotenstvo ako také je diabetogénny stav, preto sa u niektorých pacientok (u 2–3 %) počas 2.–3. mesiaca tehotenstva vyvinie gestačný diabetes. Určitá časť pacientok je senzitivná na diétu, ale u 10–15 % je potrebné podávať inzulínoterapiu. **V období tehotenstva sa diabetes nelieči perorálnymi antidiabetikami, ale výlučne inzulínom, pretože na rozdiel od perorálnych antidiabetík, inzulín nepreniká cez placentárnu membránu a je preto bezpečný.**

Hyperglykémia u matky vedie k hyperplázii β -buniek pankreasu a následne k hyperinzulinémii plodu, čoho dôsledkom je aj porucha produkcie surfaktantu a rozvoj RDS. Nadprodukcia inzulínu vedie k makrozómii. Ďalšími komplikáciami sú ketoacidóza, ktorá je v 50 % prípadov fatálna.

Príčinou vzniku **embryopathia diabetica** (syndróm kaudálnej regresie/dysplázie) je neschopnosť organizmu utilizovať glukózu, ktorá sa nadmerne nachádza v materskej krvi a keďže inzulín neprechádza placentou, plod sa dostáva do neustálej hyperglykémie. Embryopathia diabetica je charakterizovaná malformáciami krížovej kosti a kostrče, defektmi dlhých kostí končatín. Môže sa pridružiť anencefália, spina bifida, meningomyelokéla, defekty srdcového septa, poruchy chlopni, transpozícia veľkých ciev, análna alebo rektálna atrežia a iné orgánové poruchy. Mortalita detí diabetických matiek je 10–50 %, 27 % detí sa rodí nadmerne veľkých (8).

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy sú liekom voľby pri chorobách, kedy je potrebné rozlišovať, či je teratogénny liek alebo choroba sama (43). V tejto otázke sa rozchádza aj väčšina štúdií (44). Počas podávania kortikosteroidov boli opísané malformácie uropoetického systému, CNS, Fallotova tetralógia, hydrocefalus, celkové spomalenie rastu plodu a rúžštep podnebia. Syntetické glukokortikoidy nemajú teratogénny účinok, avšak vo vysokých dávkach môžu spôsobiť spomalenie rastu alebo adrenálnu supresiu.

Kortikoidy sa používajú v tehotenstve na potlačenie hroziaceho RDS u nedonosených detí. Ukázalo sa, že to dokonca urýchlilo pôrod. Glukokortikoidy sa podávajú aj diabetickým matkám na zabránenie RDS (8, 45).

Estrogény

Dietylstilbestrol (DES) sa používal pri hroziacom riziku potratu, no dnes sa už na tieto účely nepoužíva kvôli spojitosti tohto hormonálneho prípravku so vznikom adenokarcinómu pošvy alebo krčku maternice s dobou latencie 15–20 rokov u žien, ktorých matky užívali DES do 5. mesiaca tehotenstva (2). V skupinových štúdiách sa u žien, ktorých matky užívali DES, pozorovali poruchy menštruácie, vyšší počet spontánnych potratov, mimomaternicové tehotenstvá. U mužov boli popísané epididymálne cysty, hypoplastické semenníky a kryptorchizmus (8, 46).

Perorálna antikoncepcia

Nechcené tehotenstvo počas užívania perorálnej antikoncepcie môže u štatisticky významného percenta detí vyvolať tzv. **VACTERL syndróm** – malformácie stavcov (vertebrae), konečníka (anus), srdca (cor), priedušnice (trachea), pažeráka (oesophagus), obličiek (renes) a nôh (legs). Zložka progesterónu z kombinovanej antikoncepcie môže u plodov ženského

pohlavia vyvolať známky virilizácie. Po vysadení hormonálnej antikoncepcie bol kvôli hormonálnej dysbalancii, ktorá vzniká po sekrécii gonadotropínu, pozorovaný vyšší počet mimomaternicových tehotenstiev (8, 46, 47).

Retinoidy

Kyselina retinová je aktívna v dvoch formách: all-trans kyselina a 9-cis retinová kyselina. Do týchto dvoch foriem sa dokážu konvertovať aj vitamín A a 13-cis kyselina. *Izotretinoín*, derivát vitamínu A je zložkou liečiva, ktorá sa používa na liečbu závažných foriem akné. Tento liek je teratogénny vo veľmi nízkych dávkach. Kritické obdobie z pohľadu gravidity je 3.–5. týždeň tehotenstva. Malformácie, za ktoré je tento liek zodpovedný, zahŕňajú: kraniofaciálne alterácie, rúžštep podnebia, defekty miechového kanála, psychologické poruchy (50 % detí malo nižšie IQ ako 85), abscentujúce alebo defektné uši, malé sánky a alterácie obličiek (48).

Imunosupresíva

Tehotné ženy nemôžu prerušiť posttransplantačnú liečbu, aby sa nevystavili potenciálnemu riziku rejekcie štep. Testovanie *mykofenolátu mofetilu* na zvieracích modeloch potvrdilo zvýšenú incidenciu vrodených malformácií, ako sú anoftalmia, hydrocefália a diafragmatická hernia (49).

Užívanie tohto liečiva je spájané so zvýšeným rizikom ventrikulárneho defektu septa u novorodencov, avšak je diskutabilné, či sa jedná o náhodné malformácie alebo sú následkom terapie. U inej skupiny žien, ktoré pokračovali počas prvého trimestra tehotenstva v liečbe mykofenolátom, boli u plodov pozorované následovné fenotypové zmeny: mikrotia, rúžštep pery a podnebia, mikrognátia, vrodená diafragmatická hernia, vrodené srdcové defekty, hypoplastické prsty a nechty na palcoch nôh. Sú však potrebné pozorovania väčšieho počtu žien na definitívne potvrdenie teratogenity tohto lieku. Odporúča sa vyššia opatrnosť pri užívaní mykofenolátu počas tehotenstva (49).

Thalidomid sa dnes používa v kombinácii s melfalánom a prednisonom ako liečba prvej voľby pri neliečenom mnohopočetnom myelóme u pacientov starších ako 65 rokov a u pacientov, pre ktorých nie je vhodná vysoko dávkovaná chemoterapia. Je to vysoko teratogénne (48) liečivo (viď úvod).

Záver

Poznanie významu teratogenity liečiv má nezastupiteľnú úlohu v procese racionálnej far

makoterapie. Takmer polovicu dospelých pacientov tvoria ženy a z nich určité percento ženy vo fertilnom veku, kedy treba neustále myslieť na potenciálne riziko teratogenity liečiv, ktoré buď dlhodobo podávame alebo chceme použiť na jednorazovú liečbu akútneho ochorenia.

Rozhodovanie lekára, kedy podať a kedy nepodať liečivo pri potvrdenej gravidite, ovplyvňuje viacero faktorov. V minulosti sa po výskyte malformácie u narodeného dieťaťa alebo takmer každý potrat spájali v prípade ochorenia pacientky s nežiaducim účinkom lieku, ktorý užívala. Ak sa takých pacientok našlo viac, liek sa zaradil do skupiny teratogénnych liekov, čo bolo samozrejme správne, avšak niekedy išlo o nie úplne opodstatnené vysadenie liekov, kedy samotné ochorenie ohrozilo plod vo väčšej miere ako podané liečivo. Problém dnešnej doby spočíva v tom, ako poskytnúť dostatočné množstvo dôkazov, ktoré by uistili budúce matky a ich lekárov, že podanie/podávanie liečiva nemôže ohroziť tehotenstvo. Pri potvrdzovaní teratogenity lieku v štúdiách sa používali a používajú výlučne zvieratá, nakoľko klinické štúdie na gravidných ženách sú v rozpore s etikou. Zvieracie modely však nenesú dostatočne výpovednú hodnotu, nakoľko v zvieracom organizme sú diametrálne odlišné pomery počas gravidity ako u človeka. Prechod liečiv cez placentárnu membránu nie je u zvierat úplne rovnaký ako v ľudskom organizme. V klinických štúdiách typu „case-control“ (retrospektívne výskumy po výskyte malformácie po podaní lieku u človeka) sú síce dostatočne veľké skupiny žien, ktoré liečivo užívali oproti skupinám žien, ktoré boli v kontrolnej skupine, no pri posudzovaní teratogenity nie je možné vylúčiť iné faktory, ktoré výskyt danej malformácie môžu potencovať, príp. keď ide o spontánny výskyt vrodenej anomálie.

Hoci žiadny liek nie je počas tehotenstva úplne bezpečný, starostlivé a individuálne posúdenie rizika u každej pacientky zvyšuje pravdepodobnosť pozitívnych výsledkov liečby (48).

Asi najdôležitejším faktorom, ktorý zohráva významnú úlohu v rozhodovacom procese lekára, je úvaha nad prínosom liečby ochorenia matky, posúdenie, či samotné ochorenie matky nepôsobí teratogénne na plod, a či sa prostredníctvom liečby matky nedosiahne zároveň aj vyliečenie plodu.

Literatura

1. Summer JY, Gerald GB, Pharm B. Rizika podávni léčiv v těhotenství. Gynékolgie po promoci 2004; 4: 35–40.
2. Kriška M, Božeková L, Sirotiaková J. Lieky a gravidita. In: Kriška M, a kol. Memorix klinickej farmakológie a liekov. 1 vyd. Bratislava: SAP, 2006: 103–111.

3. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 3. vyd. New York, NY: Marcel Dekker, Inc.; 2000.
4. Shepard TH. Dose Response in Human Teratology. Teratology 2002; 65: 199–200.
5. Schaeffer CH (ed). Drugs During Pregnancy and Lactation. Amsterdam, Elsevier, 2001: 368.
6. Jeseňák M, Lietavová Z, Szokeová A, Lietava P, Plameňová I, Mráz M, Babušková E, Buchanec J, Bánovčin P. Thalidomid – „novodobý comeback“. Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 128–132.
7. www.sukl.sk 24.01.2010.
8. Elis J, Elisová K. Léky v těhotenství. Praha. Avicenum, 1989: 208.
9. Perlík F. Klinická farmakologie v praxi. Praha. Triton, 1999: 149.
10. Santis M, Straface G, Cavaliere AF, Carducci B, Caruso A. Gadolinium periconceptional exposure: pregnancy and neonatal outcome. Acta Obstetrica et Gynecologica. 2007; 86: 99–100.
11. Cuzzell J. Paroxetine May Increase Risk for Congenital Malformations. Dermatology Nursing. 2006; 18: 68.
12. Briggs G, Freeman RK, Yaffe SJ. (eds.): Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 7th ed., Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2005; 2047p.
13. Kristová V, Wawruch M. Použitie vybraných psychofarmák počas gravidity. In: Pokroky v biomedicíne 2007. Bratislava: Slovenská biologická spoločnosť pri SAV, 2007; 86–89.
14. AISLP, 2005.
15. Einarson A. The safety of psychotropic drug use during pregnancy: A review. Medscape General Medicine 2005; 7(4): 1–9.
16. Fedelešová V. Liečba hypertenzie v tehotenstve. Via practica 2004; 3: 151–154.
17. Výbor pre odporúčania: Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti pre rok 2003 v manažmente arteriálnej hypertenzie pre rok 2003. Cardiol 2004; 13(1): 33–72.
18. Rey E. Effect of methyl dopa on umbilical and placental artery blood flow velocity waveforms. Obstet Gynecol 1992; 80: 783–787.
19. Lip GY. Effect of atenolol on birthweight. Am J Cardiol 1997; 79: 1436–1438.
20. Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 97: 122–140.
21. Reif MC. Symptom severity and timing of onset determine clinical action. Women Health Primery care 2003; 6: 194–200.
22. Tabacova S. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition – Developmental Effects Associated With Exposure to ACE Inhibitors. Critical Reviews in Toxicology. 2005; 35: 747–755.
23. Hrubíško M. Bronchiálna astma a gravidita. www.alergo.sk 24.01.2010.
24. Coussins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 343–349.
25. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. Obstet Gynecol. 1998; 92: 435–440.
26. Kristová V, Wawruch M. Uplatnenie H1-antihistaminík v liečbe alergických ochorení. Pokroky v biomedicíne 2007. Slovenská biologická spoločnosť pri SAV 2007: 90–93.
27. Horak F, Stubner PU. Comparative tolerability of second generation antihistamines. Drug safety 1999; 20: 385–401.
28. Grey E, Trizuljaková P, Kačmariková M. Antibiotiká, chemoterapeutiká a ich podávanie v tehotenstve. Via practica. 2004; 2: 221–223.
29. Bossens M. Antibiotiques et grossesse. Revue medicale de Beuxelles, 2001; 22(4), pp. A206–A203.
30. Vaules MB, Ramin KD, Ramsey PS. Syphilis in pregnancy: a review. Primary care update for OB/GYNs, Volume 7, Issue 1, 2000; pp. 26–30.

31. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. Scandinavian journal of infectious diseases 2000; 32(3): 309–313.
32. Ács N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel A. Population-based case-control study of mebendazol in pregnant woman for birth outcomes. Congenital Anomalies. 2005; 45: 85–88.
33. Kriška M, Kristová V, Sirotiaková J, Rybár I, Rovenský J. Farmakoterapia nesteroidnými antiflogistikami v gravidite a laktácii. Praktická gynékológia. 1998; 2: 45–53.
34. Rumack CM, Guggenheim MA, Rumack BH, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet. Gynecol., 1981; 58(Suppl) 52S–56S.
35. Wiggins DA, Elliot JP. Oligohydramnions in each sac of a triplet gestation caused by Motrin-fulfilling Koc. s postulates. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990; 162: 460–461.
36. Netter JC, Choulout JJ, Dagues-Bie M, et al. Oligohydramnios and persistent pulmonary arterial hypertension after use of ketoprofen during pregnancy. Sem. Hop. Paris, 66, 1990: 1953–1954.
37. Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993; 196: 97–102.
38. Abadi S, Einarson A, Koren G. Use of warfarin during pregnancy. Canadian Family Physician. 2002; 48: 695–697.
39. Whitfield MF. Chondroplasia punctata after warfarin in early pregnancy. Archives of Diseases in Childhood. 1980; 55: 139–142.
40. Kelly E, Fitzgerald. Use of Phenytoin in Pregnancy for Epileptic Seizure Prevention: A Case Report. Journal of Midwifery & Women's Health. 2004; 49: 145–147.
41. Wide K, Winblad B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. Acta Paediatr 2004; 93: 174–176.
42. Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist 2006; 8: 20–25.
43. www.teratology.org/jfs/Pharmaceutical.html 23.12.2009.
44. Dudas I, Glidai J, Czeizel E. Population-based case-control teratogenic study of hydroxyprogesterone treatment during pregnancy. Congenital Anomalies. 2006; 46: 194–198.
45. Šteňová E, Moke, Koreň Michal. Systémová kortikoterapia – špecifická liečba glukokortikoidmi. Ambulantná terapia 2009; 7(1): 38–42.
46. Wilson Douglas R, et al. Principles of Human Teratology: Drug, Chemical, and Infectious Exposure. JOGC. 2007; 911–917.
47. Jeanty P, Silva S. VACTERL Association. www.thefetus.net/page.php?id=446 20.12.2009.
48. Källén Bengt AJ. Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs. Congenital Anomalies 2005; 45: 44–51.
49. Koren G. Mycophenolate mofetil. Emerging as a potential human teratogen. Canadian Family Physician. 2008; 54: 1112–1113.

MUC. Jana Schwarzová

Fakulta medicíny

Slovenskej zdravotníckej univerzity

Limbová 12, 833 03 Bratislava

schwarzova.jana@yahoo.com