

# INFOLISTY

Informační listy Státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti

## LÉKY V TĚHOTENSTVÍ

Pokud musí žena během těhotenství užívat nějaké léky, je třeba vždy pomýšlet na možné riziko ovlivnění plodu. Schopnost látky poškodit určitým způsobem vývoj plodu se nazývá teratogenita, látku, která poškození působí, nazýváme teratogen. Léky našťástí nejsou příliš často skutečnými teratogeny, společně s jinými chemikáliemi a radiací tvoří dohromady méně než 1 % všech příčin vzniku vrozených vad.

Vzhledem k tomu, že narození dítěte s vrozenou vadou je však vždy více či méně tragédií pro celou rodinu a náprava těchto vad bývá obtížná, někdy nemožná, je velmi důležité znát riziko teratogenity jednotlivých léků a těm nebezpečným se vyhýbat.

### Thalidomidová aféra

Doslova katastrofou v oblasti teratogenity léků byla tzv. thalidomidová aféra. Německá firma Grünenthal vyvinula látku

thalidomid, která byla uvedena na trh v roce 1957 jako lék na uklidnění (sedativum), proti nespavosti (hypnotikum) a proti ranní nevolnosti těhotných. Lék měl za sebou jen krátké klinické zkoušky a jeho teratogenita nebyla dostatečně zkoumána. Lék se ihned stal velmi oblíbeným v mnoha zemích světa, protože byl dobře účinný, užívalo jej asi 5 milionů osob. V Československu nebyl našťástí nikdy registrován, užívalo jej zde jen málo osob, které si jej pořídily v zahraničí. Začátkem roku 1961 si jeden německý pediatr všiml, že se v jeho okolí narodilo několik podobně těžce deformovaných dětí, které měly společné to, že jejich matky v těhotenství užívaly thalidomid. Po tomto prvním podezření byla teratogenita thalidomidu brzy skutečně prokázána a lék byl v roce 1961 stažen z trhu na celém světě. Celkem se však celosvětově narodilo asi 10–12 tisíc poškozených dětí. Nejčastějším

poškozením bylo těžké znetvoření až úplné nevyvinutí paží anebo dolních končetin. Po této tragické zkušenosti byla nastavena přísná pravidla testování nových léků tak, aby vždy byla standardním způsobem testována teratogenita.

### Testování teratogenity

Každý nově vyvíjený lék musí být testován na březích samicích několika zvířecích druhů. Údaje zjištěné u zvířat nelze pochopitelně přesně přenášet na člověka, ale v podstatě všechny dosud známé lidské lékové teratogeny vyvolávají obdobné poruchy i u zvířecích plodů. Lék, který nebyl prokázán jako teratogen u žádného zvířecího druhu, není po uvedení na trh doporučován těhotným, protože neexistují zkušenosti s podáváním v těhotenství. Během doby užívání léku se objevují zkušenosti s léčbou v těhotenství, ať už proto, že některá těhotná žena lék užila nechtěně, nebo jí byl předepsán z léčebné nutnosti. Všechny tyto případy jsou velmi pečlivě evidovány

### Prokázané teratogeny v 1. trimestru

Cytostatika (fluoruracil, methotrexát, cyklofosfamid, busulfan...)	Poškození srdce a kostí, rozštěp neurální trubice (spina bifida), mnohočetné anomálie
Warfarin	Defekty kostí a mozku
Fenytoin, karbamazepin, valproát	Defekty neurální trubice (spina bifida)
Retinoidy	Defekty mozku, srdce, obličeje, končetin, jater
Lithium	Srdeční malformace (Ebsteinův syndrom)
Finasterid	Malformace mužského zevního genitálu
Danazol	Patologické zvýraznění mužských pohlavních znaků (i u žen)
Diethylstilbestrol	Karcinom vagíny

### Prokázané teratogeny ve fetálním období (2. a 3. trimestr)

ACE-inhibitory	Selhání ledvin, oligohydramnion (snížené množství plodové vody)
Anticholinergika	Neonatální mekoniový ileus (neprůchodnost střev kvůli husté smolce)
Thyreostatika	Hypotyreóza (snížená funkce štítné žlázy), novorozenecká struma
Benzodiazepiny, barbituráty, opiáty	Útlum centrálního nervového systému, novorozenecký abstinenceční syndrom
Nesteroidní antirevmatika + aspirin	Porucha fetálního krevního oběhu (zúžení ductus arteriosus), krvácení
Betablokátory	Zpomalený růst
Tetracykliny	Porucha vývoje skloviny, kostní hmoty
Warfarin	Nitrolební krvácení

a hodnoceny, aby se mohlo zjistit, zda lék neznamená určité riziko pro lidský plod.

## Typy teratogenity

Lék užívaný těhotnou ženou může způsobit poruchu růstu nebo vývoje plodu, jehož důsledkem může být buď narození dítěte s nízkou porodní hmotností, vznik různých drobnějších odchylek nebo závažnějších vrozených vad nebo až odumření plodu. Mezi vrozené vady dnes řadíme nejen tělesné defekty, ale i různé funkční poruchy nebo i poruchy chování. Obzvláště vztah vzniku poruch chování a duševních funkcí k léčbě během těhotenství je velmi obtížné zjišťovat, protože tyto poruchy se projevují až později během vývoje dítěte a přibývá mnoho dalších možných faktorů, které mohou stav ovlivňovat.

Citlivost vyvíjejícího se plodu ke vzniku určitého typu poškození působením nějakého léku je často omezena na velmi krátké období. Pokud je lék užíván mimo toto období, poškození nevznikne. Např. u thalidomidu došlo k poškození vývoje končetin pouze tehdy, když byl užíván mezi 40.–46. dnem po početí.

Riziko teratogenity se mění během období těhotenství. Pokud působí teratogen v období prvních 14 dní po početí (dříve, než se rýhující se zárodek uchytí ve stěně dělohy), buď se zárodek s poškozením zcela vyrovná bez následku, nebo zanikne a nedojde vůbec k implantaci (tj. uchycení ve stěně dělohy). Pro toto období tedy platí pravidlo „vše nebo nic“. Pokud si těhotná žena vzpomene, že na samém počátku těhotenství krátce po oplodnění užila nějaký

lék, nemusí mít žádné obavy z teratogenity. Pokud toto těhotenství samo nezaniklo a dále se vyvíjí, není plod nijak ohrožen.

Nejkritičtější je období tzv. **organogeneze** (takto označená slova najdete vysvětlená ve slovníčku), kdy může dojít ke vzniku větších anatomických defektů – zhruba mezi 15. a 55. dnem těhotenství. Pokud teratogen působí v období **fetálního vývoje** (2. a 3. trimestr), vznikají spíše menší funkční defekty.

Specifický vliv může mít užívání léků na konci těhotenství, kdy může dojít k ovlivnění průběhu porodu nebo stavu novorozence po porodu.

## Teratogenní látky

V současnosti je známo relativně málo látek, které jsou skutečně prokazatelně

Léky volby v těhotenství u vybraných nemocí

Onemocnění	Lék volby	Alternativní lék	Poznámka
Hypertenze (vysoký krevní tlak)	methyldopa	beta-blokátory	ACE inhibitory a sartany jsou kontraindikovány (2. a 3. trimestr)
Diabetes mellitus (cukrovka)	insulin – neprochází placentou		Antidiabetika v tabletách (perorální) nejsou vhodná pro riziko hypoglykémie plodu
Léčba bolesti a teploty	paracetamol	aspirin, nesteroidní antirevmatika (ibuprofen, diklofenak) – v 1. a 2. trimestru	aspirin a nesteroidní antirevmatika jsou kontraindikovány ve třetím trimestru
Deprese	Skupina látek SSRI, ev. venlafaxin	tricyklická antidepressiva – riziko potratu	vhodné vysadit 1–2 týdny před porodem
Nauzea, zvracení	antihistaminika 1. generace (Torecan, Protazin, Theadryl)	ondansetron, metoklopramid	
Kašel	acetylcystein, ambroxol	kodein, dextrometorfan	
Alergie	kromoglykan lokální kortikoidy Protazin, Zaditen	antihistaminika 2. generace (cetirizin, loratadin)	
Astma	inhalační kortikoidy (budesonid)	inhalační $\beta$ -2-mimetika (formoterol, salmeterol)	
Gastroesofageální reflux	antacida		
Trombóza, tromboflebitida, prevence tromboembolické nemoci	nízkomolekulární hepariny	heparin – není vhodný k dlouhodobému podávání	warfarin je kontraindikován během celého těhotenství
Epilepsie	karbamazepin, lamotrigin		u všech antiepileptik je vyšší riziko vroz. vad Doporučeno preventivní podávání kyseliny listové
Bakteriální infekce	peniciliny, cefalosporiny, linkosamidy	makrolidy po 1. trimestru	chinolony kontraindikovány tetracykliny kontraindikovány ve 2.–3. trimestru sulfonamidy – teratogenita nelze vyloučit aminoglykosidy – poškození sluchového nervu
Močové infekce	furantoin		

teratogenní. V 1. trimestru působí teratogenně např. některé léky k léčbě nádorových onemocnění nebo epilepsie, lithium (k léčbě některých psychiatrických poruch), isotretinoin (k léčbě těžkých forem akné), warfarin (proti krevní srážlivosti).

Poškození v pozdějším období vývoje plodu mohou působit např. ACE-inhibitory k léčbě zvýšeného krevního tlaku, tetracyklinová antibiotika, léky tlumící činnost štítné žlázy, nesteroidní antirevmatika a acetylsalicylová kyselina nebo opět warfarin.

Naprostá většina léků, které v dnešní době používáme, pravděpodobně není teratogenní. Úplnou jistotu však nemáme nikdy. U nově nebo nedávno vyvinutých léků nemáme dostatek údajů o používání u těhotných žen. U léků, které jsou již na trhu dlouhou dobu a je nasbíráno i dost údajů o výsledcích těhotenství léčených žen, máme závěry o bezpečnosti pouze na základě vysoké pravděpodobnosti. Nikdy nemůžeme zcela vyloučit, že lék, který se v celé populaci jeví být bezpečný, nemůže působit na vyvíjející se plod ve velmi malém množství speciálních případů.

## Pravidla léčby v těhotenství

I když prokázaných teratogenů je mezi léky poměrně málo, je třeba být

u každého léku podezřívavým, zda by nemohl nějakým způsobem ovlivnit plod. Proto má těhotná žena užívat pouze ty léky, které jsou nezbytné pro její zdraví. V žádném případě nemá užívat žádné léky bez vědomí lékaře a bez jeho schválení, a to ani léky volně prodejné či **doplňky stravy**.

V léčbě těhotné ženy je třeba udělat kompromis mezi dvěma situacemi. Na jedné straně je nejlépe se podávání jakýchkoli léků vyhnout, protože každý lék může být potenciální teratogen (i přes dosavadní příznivé výsledky studií a zkušenosti). Na druhé straně existuje mnoho závažných stavů, které bez léčby ohrožují ženu i samo těhotenství více než jejich léčba. Lékař musí zvážit poměr mezi závažností neléčeného stavu a rizikem možné teratogenity léku. Příkladem je nutnost léčby epilepsie, která převáží skutečnost, že všechna antiepileptika mají zvýšené riziko výskytu vrozených vad.

Lék, o kterém nejsou dostupné žádné údaje o používání v těhotenství, se může podávat těhotným jen tehdy, když je léčba nezbytná a neexistuje žádná bezpečnější více prozkoumaná alternativa.

Při léčbě všech žen ve fertilním věku (kdy je žena schopna otěhotnět) je třeba

vždy pamatovat na to, že mohou otěhotnět, i když si to nepřejí. Proto tyto ženy nemají užívat léky, které jsou známými teratogeny. V případě nezbytnosti takové léčby je nutno po celou její dobu používat účinnou antikoncepci.

Žena, která trvale užívá léky, musí včas upozornit svého lékaře, když plánuje otěhotnět, nebo když zjistí, že je těhotná. Lékař její léčbu zreviduje a vybere takovou, která je pro těhotenství co nejméně riziková.

Až dosud je známo jen kolem třiceti léčivých látek, které jsou lidskými teratogeny, některé z nich se již v klinické praxi nepoužívají. Na druhé straně však u žádného léku nemůžeme říci se 100% jistotou, že nemůže třeba za zvláštních podmínek určitým způsobem ovlivnit vyvíjející se plod. Kromě možného rizika teratogenity léků může být však těhotenství ohroženo také nepodáním indikovaného léku. Podání jakéhokoli léku během těhotenství musí proto vždy zvážit lékař. V zájmu neporušeného vývoje svého dítěte nemá těhotná žena nikdy užít žádný lék bez porady s lékařem nebo lékárníkem, a to ani léky volně prodejné, s obsahem bylinek či vitamínů nebo doplňky stravy.

## SLOVNÍČEK

<b>Doplňek stravy</b>	Potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitamínů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravine samostatně nebo v kombinaci, určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích.
<b>Fetální vývoj</b>	Období vývoje lidského organismu v děloze po ukončení prvních 9 týdnů.
<b>Trimestr</b>	Třetina těhotenství, tři po sobě jdoucí kalendářní měsíce. Těhotenství se dělí z praktických důvodů na tři trimestry. Některé poruchy, obtíže či komplikace jsou typické právě pro určitý trimestr.
<b>Organogeneze</b>	Vznik základů jednotlivých orgánů u lidského zárodku a plodu, končí cca ve 12 týdnu, spolu s ní končí embryogeneze (vývoj zárodku) a začíná fetální vývoj.

### Použitá literatura:

VOKURKA, Martin; HUGO, Jan. Velký lékařský slovník. Praha: Maxdorf, 2006.

### Redakční rada:

Šéfredaktor:

Doc. MUDr. Bohumil Seifert, CSc.

Členové redakční rady:

MUDr. Eva Jirsová, MUDr. Dagmar Kliská, MUDr. Doubravka Košťálová, RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.