

Léky v těhotenství z hlediska genetiky

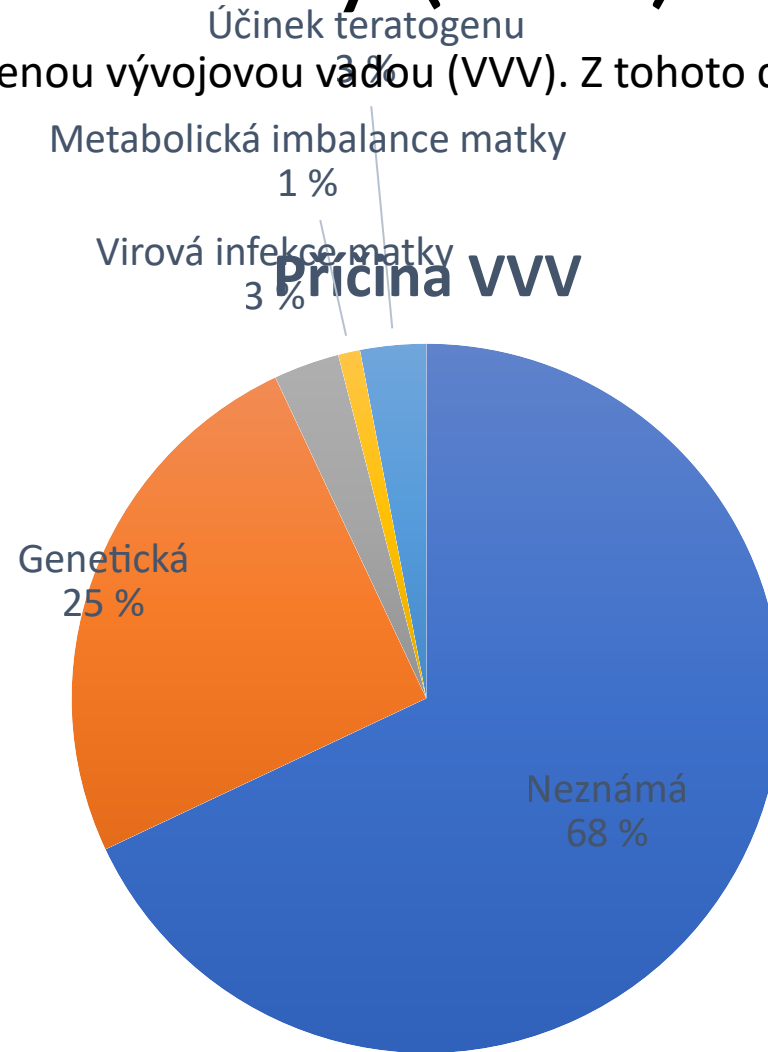
Marie Klumplerová

Vývojová toxicita

- Je vlastnost látek/léčiv, která se projevuje nepříznivými účinky na embryo/plod či nedospělého jedince.
- Zahrnuje efekty vyvolané nebo manifestované prenatalně i ty efekty, které byly vyvolané či manifestované postnatálně.
- Embryotoxicita/ Fetotoxicita – toxický vliv na zárodek či plod vyvolaný prenatalně.
 - Zahrnuje strukturální i funkční změny, smrt zárodku/porod mrtvého dítěte, růstovou retardaci
- Teratogenita – konkrétní případ emryo/fetotoxicity. Schopnost daného faktoru indukovat vrozenou vývojovou vadu / navýšit frekvenci výskytu vady v populaci.
- Vrozená vývojová vada – je přítomna při narození, může být ale popsána i později (v ČR do 15 let).

Vrozené vývojové vady (VVV)

Celkově se rodí 3%-5% dětí s vrozenou vývojovou vadou (VVV). Z tohoto celkového počtu VVV jsou 2%-3% způsobené teratogeny.



- Neznámá
 - Genetická
 - Virová infekce matky
 - Metabolická imbalance matky
 - Účinek teratogenu
- 2-3

Teratologie - historie

- Hale 1933 – Nedostatečná dieta (deficience vit. A) u prasnic vede k narození selat bez očí
- Gregg 1941 – souvislost mezi epidemií zarděnek a zvýšeným výskytem VVV u potomků u žen těhotných v době epidemie
- Toxoplazmóza & hydrocephalus
- 1961 - Thalidomid

Thalidomid

- Uveden na trh v Německu v roce 1957 jako mírné sedativum, na léčbu nevolnosti (registrovaný název Contergan)
- Volně prodejný a doporučovaný pro těhotné
- 1961 - první hlášení malformací spojených s užíváním léku v rané fázi těhotenství
- Chybění prstů/končetin, fokomelie (phocomelie) – jeden prst či zdánlivě normální ruka nasedající přímo na trup, deformity očí, srdce, trávicího traktu, vylučovací soustavy, hluchota, slepota
- Německo 5,000-7,000 případů fokomelie, celkem celosvětově 10,000 (40-50% mortalita)
- Dnes nová registrace thalidomidu: léčba mnohočetného myelomu a lepry
- Mechanismus účinku: anti-angiogenní účinek, oxidativní stres

Co odhalila thalidomidová aféra

- Placenta nejsou „železná vrata“ bezpečně uzavírající plod a chránící jej před xenobiotiky v těle matky
- Nedokonalá prediktivní hodnota experimentálních modelů:
 - Dávka způsobující malformace je u člověka (a primátů) velmi nízká v porovnání s používanými zvířecími modely (potkani)
 - 0,1 mg/kg versus 20-300 mg/kg
 - Rozdíly mezi lidskou placentou a placentou hlodavců
- Důležitý je čas expozice - teratogenní okno
- Nedostatečné dosavadní hodnocení bezpečnosti léčiv

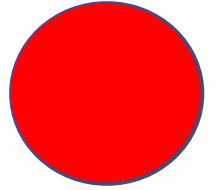
Teratogeny

- Záření (mikrocefalie, katarakta, hypotrofie)
- Mechanické poškození - např. útlak plodu při úbytku plodové vody
- Vysoká teplota (rozštěp neurální trubice)

- Chemické látky
- Léčiva

- Toxoplazmoza (porucha CNS, zraku)
- Rubeola (hypotrofie, mikrocefalie)
- Cytomegalovirus (poškození CNS)
- Herpesviry (zvýšené riziko odumření plodu, VVV CNS)

Rozdíly ve vnímavosti k teratogenezi



Fenotypová variabilita

- Většina teratogenů nezpůsobuje jeden konkrétní znak/postižení
- Většina teratogenů naopak způsobuje charakteristické spektrum malformací
- Konkrétní projev se může mezi postiženými jedinci lišit

Variabilita ve vnímavosti

- Jen u části novorozenců vystavených *in utero* teratogenům se opravdu projeví nežádoucí efekt
- Např. anitepileptikum hydantoin: pouze 10% s novorozenců vystavených *in utero* hydantoinům má VVV



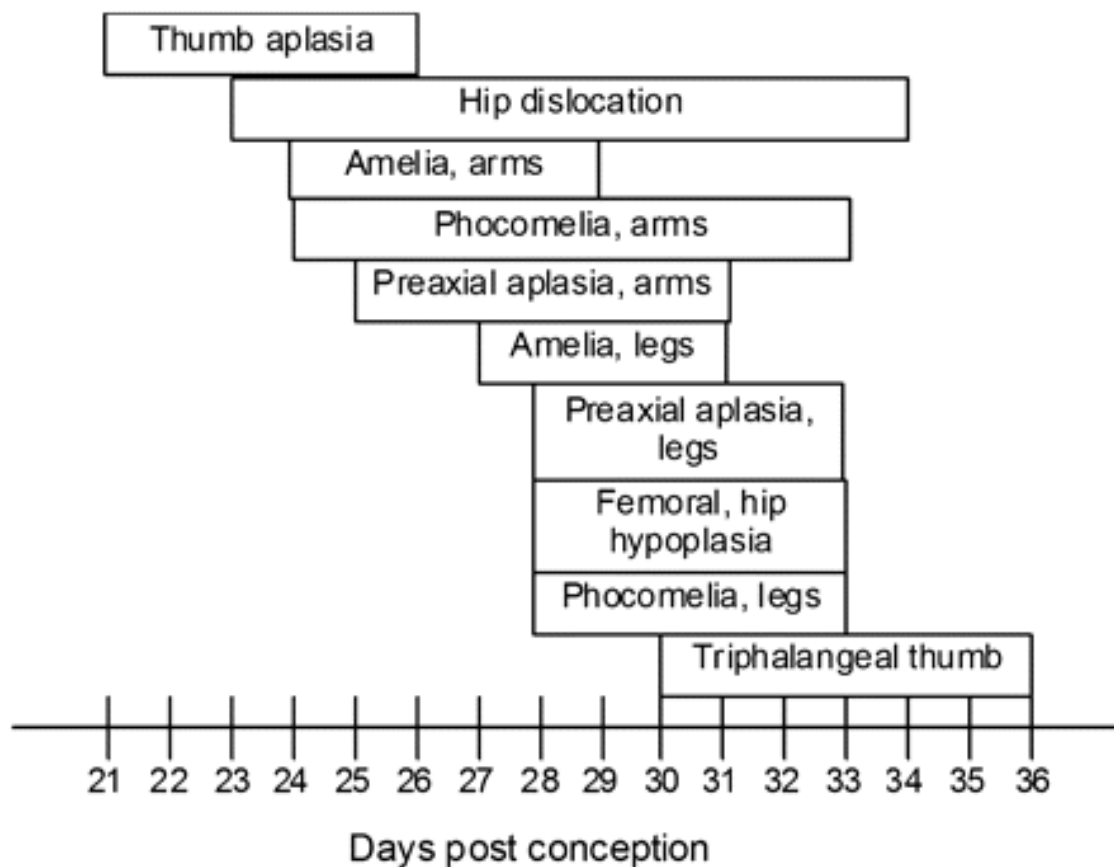
Rozdíly ve vnímavosti k teratogenezi

- Fenotypová variabilita a variabilita ve vnímavosti k teratogenezi jsou dány variabilitou genotypovou
- Genotypová variabilita zárodku ovlivňuje vnímavost k teratogenezi a predisponuje jej k větší nebo menší vnímavosti
- Tato genotypová variabilita je polygenní = účastní se jí mnoho genů, s různě velkým relativním účinkem, uplatňují se i vzájemné interakce mezi konkrétními alelami genů
- Kromě genotypové variability zárodku se uplatňuje i variabilita na straně matky a vzájemné interakce mezi genetickou výbavou matky a plodu

Co ovlivňuje vnímavost k teratogenezi

- Načasování teratogenní expozice
- Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce
- Pohlaví zárodku

Načasování expozice teratogenní látky



Teratogenní účinky thalidomidu v závislosti na času expozice.

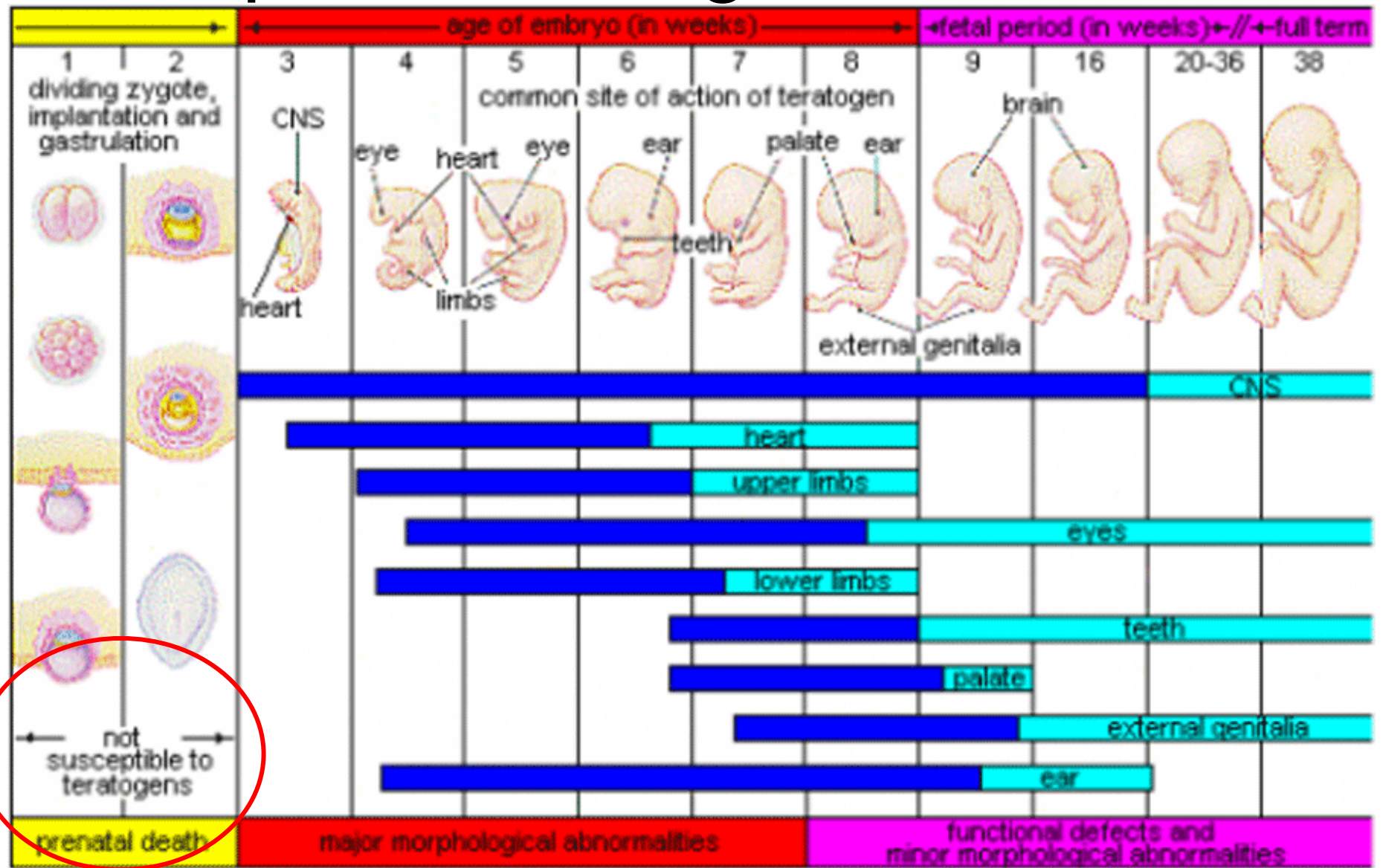
- Souvislost terat. účinku s načasováním expozice se nazývá **teratogenní okno, kritická perioda**
- Teratogenní okno je okamžik maximální zranitelnosti vyvíjejícího se plodu, ve kterém stačí jednorázové podání teratogenu pro vyvolání příslušné malformace.

Načasování expozice teratogenní látce

Na obrázku je představa o působení teratogenů, která již není zcela platná.

Nové poznatky ukazují, že teratogeny v prvních dnech po oplození **mají významné efekty.**

Neplatné



Organogeneze 15-60 den po oplození

Načasování expozice teratogenní látce

- Prenatální a raná expozice

Poruchy: chování, reprodukce, endokrinních funkcí, imunitní kompetence, metabolismu xenobiotik, schopnosti učit se, ...

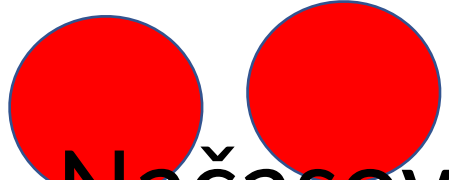
- Organogeneze

Především strukturní malformace

Negativní efekt na primordiální zárodečné buňky

- Fetální období

Některé formy strukturních malformací, poškození fce již vyvinutých organů (např. Inhibitory ACE), funkční poškození, transplacentární karcinogeneze (DES – diethylstilbestrol - daughters), omezení růstu plodu, předčasný porod, porod mrtvého dítěte, ...



Načasování expozice teratogenní látce

Primordiální zárodečné buňky (PGCs)

Start - puberta

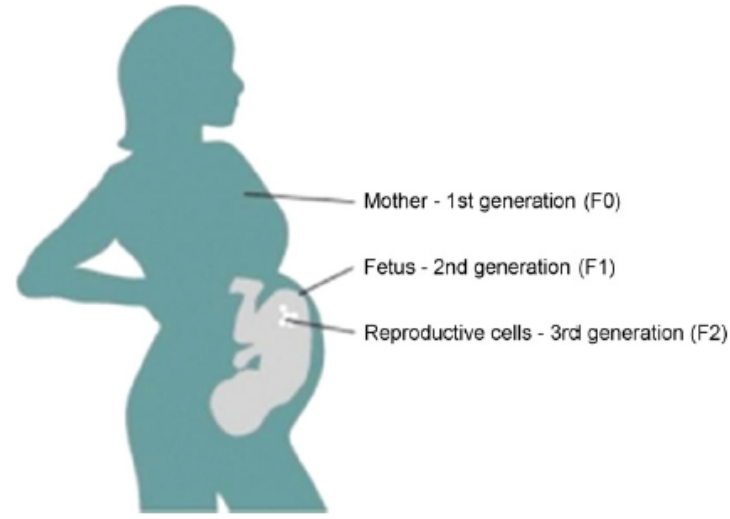
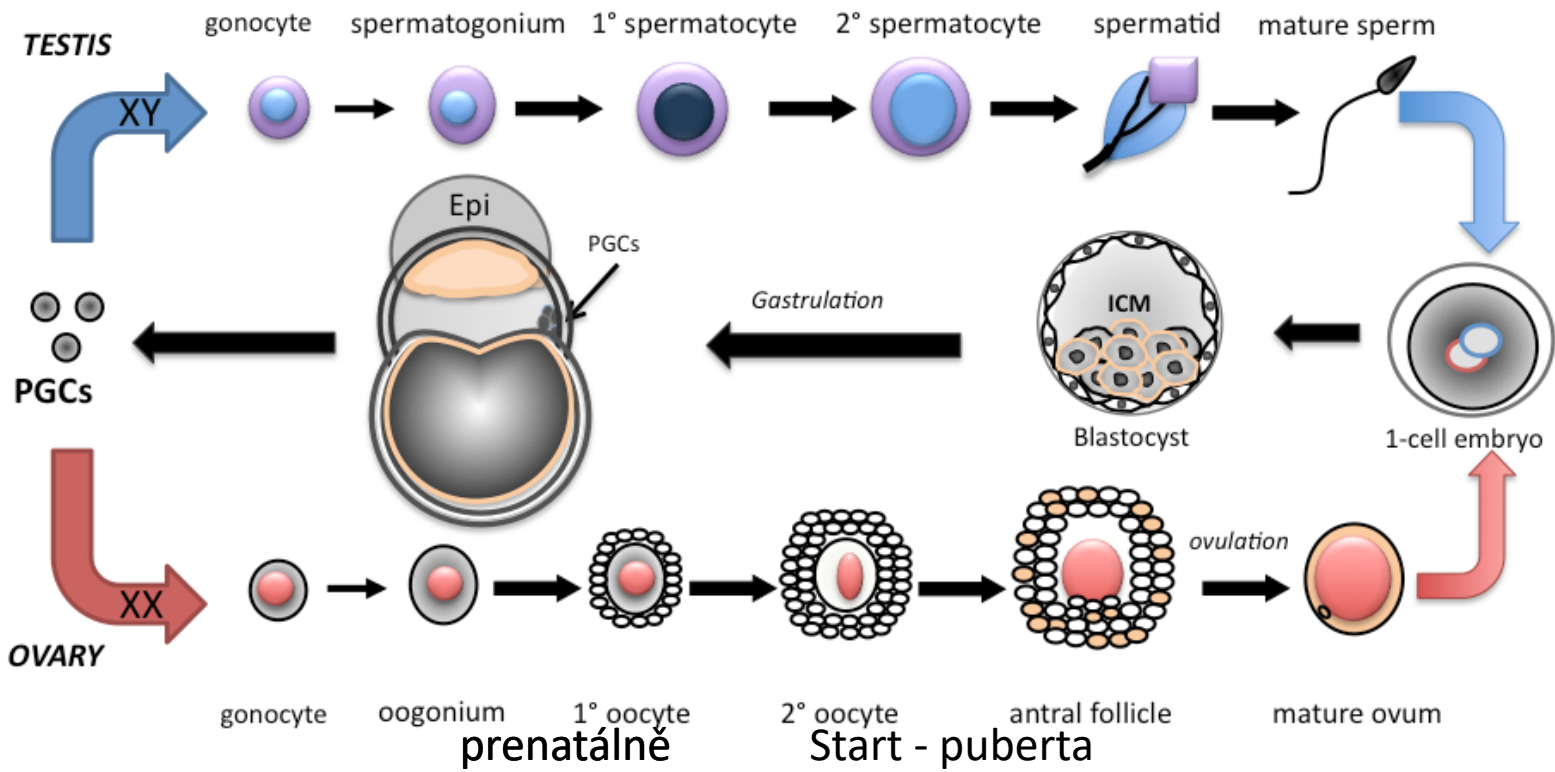
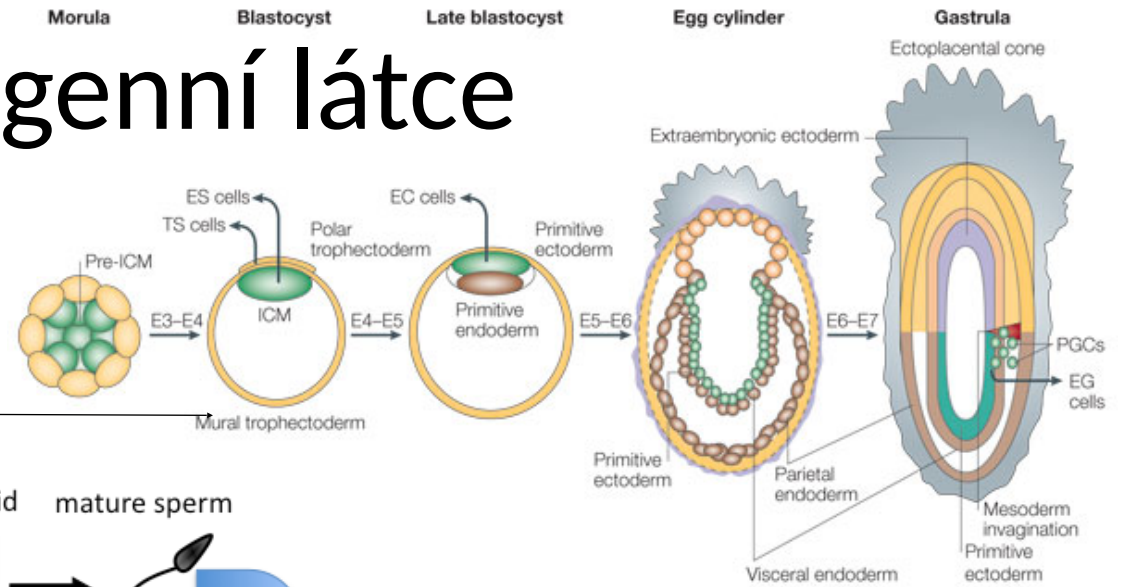
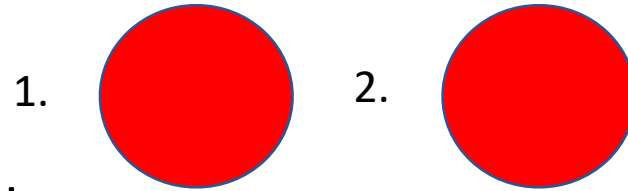


Fig. 2. Three generations at once are exposed to the some environmental conditions (diet, toxics, hormones, etc.). In order to provide a convincing case for epigenetic

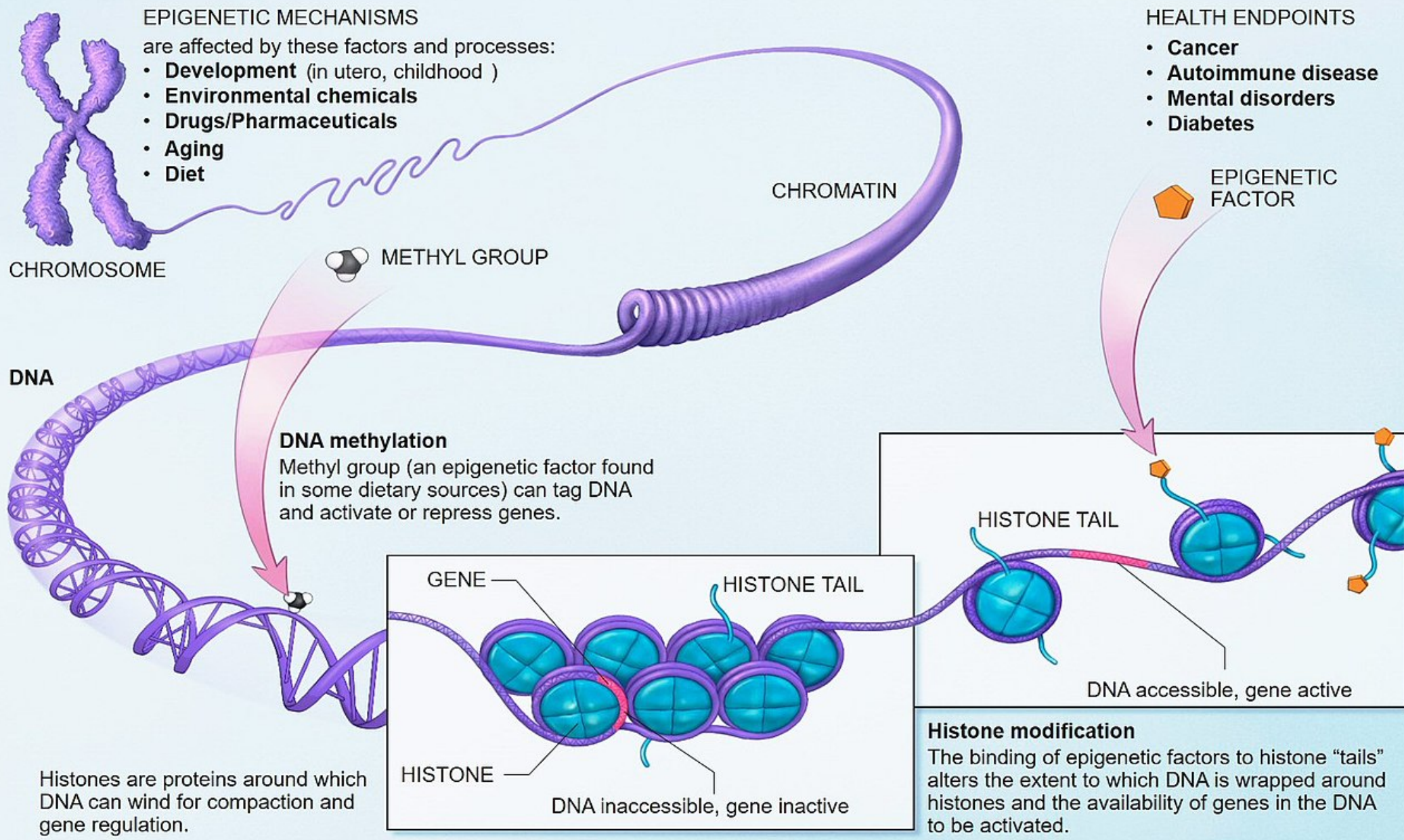
Epigenetika



- Z řeckého *epi* = okolo / nad / kolem
- Popisuje dynamické změny transkripčního potenciálu buňky beze změny nukleotidové sekvence
- Epigenetické mechanismy – methylace DNA, modifikace histonů
- Methylace DNA – methylace cytosinu v CpG dinukleotidech

CpG ostrůvky se nacházejí především v regulačních oblastech genů – jejich methylace brání vazbě transkripčních faktorů – inhibice transkripce – funkční umlčení genu

- Epigenetické mechanismy se uplatňují při diferenciaci buněk, nastavují a udržují konkrétní expresní profil daného buněčného typu
- Epigenom = genom včetně epigenetických změn



Enviromentální epigenetika

- Popisuje souhru mezi vnitřním (hormony, imunitní systém) i vnějším prostředím (chemikálie, léčiva) a epigenomem
- Epigenom je citlivý na dysregulaci po celý život, ale nejvíce během embryonálního vývoje, což je období nejen rychlého dělení buněk ale také remodelace epigenomu
- Po oplození, před implantací dochází k demethylaci genomu (kromě imprintovaných genů)
- V období 5-7 dní po oplození je genom (kromě imprintovaných genů) methylován *de novo*

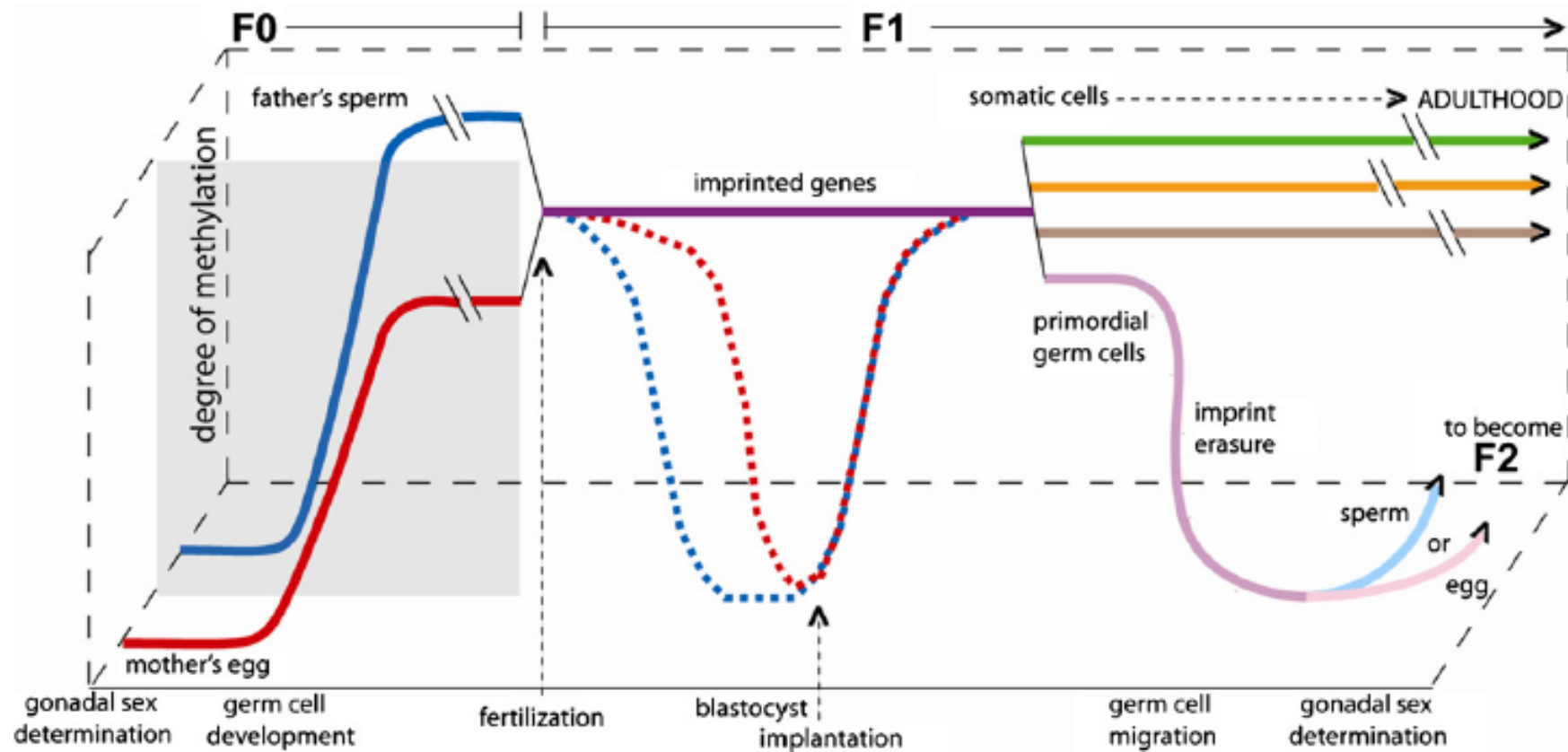


Fig. 1. There are multiple periods during which environmental exposures could affect the F₁ individual's methylation status, potentially affecting the F₁ phenotype. The first window is during F₀ (parental) germ cell development when methylation is reprogrammed following imprint erasure in the father's sperm (solid blue line) and the mother's egg (solid red line). The second window is post-conception, during F₁ embryonic development, when all but imprinted genes are demethylated, with the male germ line (dashed blue line) demethylating more quickly, followed by the female germ line (dashed red line). Imprinted genes (purple line) maintain their methylation marks throughout this reprogramming, allowing for the inheritance of parental-specific monoallelic expression in somatic tissues throughout adulthood [203]. All of the non-imprinted genes are subsequently remethylated once the embryo reaches the early blastocyst stage. During the gonadal sex determination of the F₁ embryo, primordial germ cells undergo epigenetic reprogramming, where parental imprinting is erased, as the germ cells of the F₁ individual mature (solid light blue or pink line).

Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce

Genetic susceptibility to teratogens: State of the art

Matteo Cassina, Leonardo Salviati, Elena Di Gianantonio, Maurizio Clementi*

Teratology Information Service, Clinical Genetics Unit, Department of Woman and Child Health, University of Padova, Padova, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 March 2012

Received in revised form 8 May 2012

Accepted 10 May 2012

Available online 1 June 2012

Keywords:

Pregnancy

Genetics

Teratogenicity

Birth defects

ABSTRACT

There is evidence that the susceptibility to the teratogenic effect of drugs within human populations varies extremely from one individual to another, even after identical exposures. One of the factors that may explain these interindividual differences is the genetic makeup in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the respective drugs. In fact, both maternal and embryonic/fetal genotypes can affect placental transport, absorption, metabolism, distribution and receptor binding of an agent, influencing its teratogenicity. We have reviewed the literature and commented on the reported correlations between genetic factors and drug-induced birth defects. There is still a clear lack of knowledge regarding this issue and the available data are often conflicting. However, the identification of specific polymorphisms associated with predisposition to teratogenesis may allow in the future the development of personalized non-teratogenic therapies for pregnant women.

Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce

- Farmakokinetika – se zabývá tím, co dělá tělo s léčivem
- farmakodynamika – co dělá léčivo s tělem
- Farmakokinetika
 - Popisuje osud léčiva od podání až po jeho vyloučení
 - Absorpce
 - Distribuce
 - Metabolismus
 - Eliminace

Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce

Farmakokinetika v těhotenství – plod

- Placenta – lipidová bariéra – lipofilní látky rychlejší prostup než hydrofilní
- Pasivní difuze – neoionizovaná léčiva o malé molekulové hmotnosti rychleji než ionizovaná a léčiva o větší mol. hmotnosti (některé velké molekuly přes placentu nepřecházejí – např. heparin, insulin)
- Aktivní transport
- Po dostatečně dlouhé době se koncentrace většiny léčiv na obou stranách placenty vyrovná = tj. koncentrace v kompartmentu plodu je stejná jako v krvi matky, což je většinou nežádoucí

Absence detoxikačních mechanismů (či velmi nízká míra)

Absence hematoencefalické bariéry

Absence eliminačních mechanismů (eliminace do plodové vody, možnost hromadění léčiva)

Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce

Farmakokinetika v těhotenství – plod

Efluxové pumpy

- Aktivní transport látek ven z kompartmentu plodu
- Účinnost je dána lipofilitou léčiva
- Hydrofilní léčiva, která jsou substrátem efluxních pump – vhodnější pro užití v těhotenství
- Léčiva, která nejsou substrátem efluxních pump jsou vhodná pro cílenou léčbu plodu
- Léčiva, která se vylučují v nezměněné podobě a koncentrují se v plodové vodě mohou recirkulovat (mohou být znovu spolknuta) jsou také vhodná pro cílenou léčbu plodu (např. antivirotika, antibiotika při prevenci přenosu HIV z matky na plod)
- Při výběru léčiva je vždy třeba vzít v potaz existenci inter-individuálních (farmakogenetika) a intra-individuálních rozdílů v aktivitě pump a ostatních enzymů placenty

Genotypová variabilita zárodku a matky, jejich vzájemná interakce

ABSTRACT: Congenital abnormalities and impaired development in childhood are attributable to fetal exposure to antiepileptic drugs (AEDs). Pregnancy registries set up to obtain information about the potential risks of fetal exposure to AEDs, in particular major congenital malformations (MCMs), suggest that valproate exposure increases the frequency of congenital malformations more than other AEDs. Furthermore, follow-up studies have drawn attention to cognitive impairments in later childhood after prenatal exposure to valproate. Fetal exposure to AEDs may be influenced by drug transporting proteins in the placenta, including P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance protein (MRP) 1, and breast cancer resistance protein (BCRP). Their location in the syncytiotrophoblast plasma membrane, at the interface of the maternal and fetal circulations, allows these transport proteins to efflux xenobiotics back to the mother and offers the fetus protection from medications taken during pregnancy. Genetic variations in the expression and activity of these transport proteins may influence fetal exposure to AEDs and thus the risk of teratogenicity. Identification of a hierarchy of haplotypes ranging from susceptible to protective of congenital abnormalities could assist genetic counseling, in assessing fetal risks from exposure to AEDs. (*Pediatr Res* 62: 120–127, 2007)

Understanding the mechanisms of variable susceptibility is key to identifying high-risk mother-infant pairs.

Finnell, 1999: Teratology: General considerations and principles

Antiepileptic Medication During Pregnancy: Does Fetal Genotype Affect Outcome?

DIANE E. ATKINSON, SOPHIE BRICE-BENNETT, AND STEPHEN W. D'SOUZA

Division of Human Development, The Medical School, University of Manchester, Manchester, M13 0JH, United Kingdom

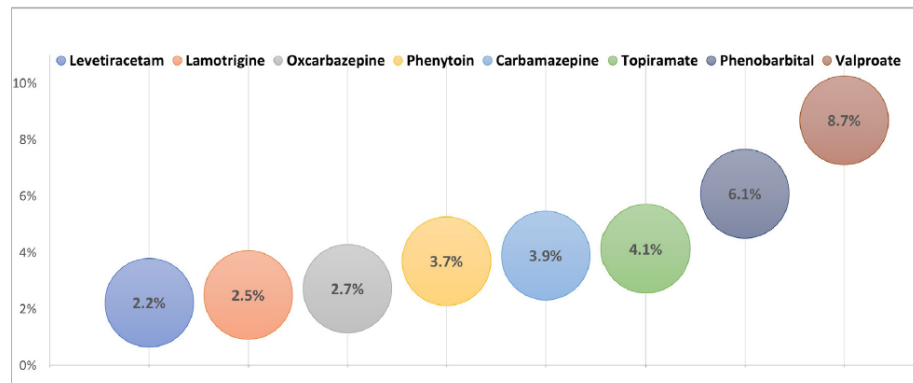


Fig. 1. Prevalence of major congenital malformations for different anti-seizure medication monotherapies. Prevalence of major congenital malformation for different anti-seizure medication monotherapies: we performed a pooled analysis (data shown above) with data extracted from the summary Table 1 of the 2019 international league against epilepsy task force on women and pregnancy report, which was originated from the data published from recent 3 major registries: The North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, UK Epilepsy and Pregnancy Registry, and EURAP international registry.[80] The x axis reflects different anti-seizure medications. The y axis reflects the percentages of major congenital malformation.

- Zvyšují riziko VVV trojnásobně, u kombinované terapie až desetinásobně
- Neléčená epilepsie zvyšuje riziko VVV zpravidla více než samotné léky
- => převod na monoterapii
- => nejnižší možná účinná dávka
- => prevence VVV - kyselina listová

Antiepileptika

WWE = women with epilepsy

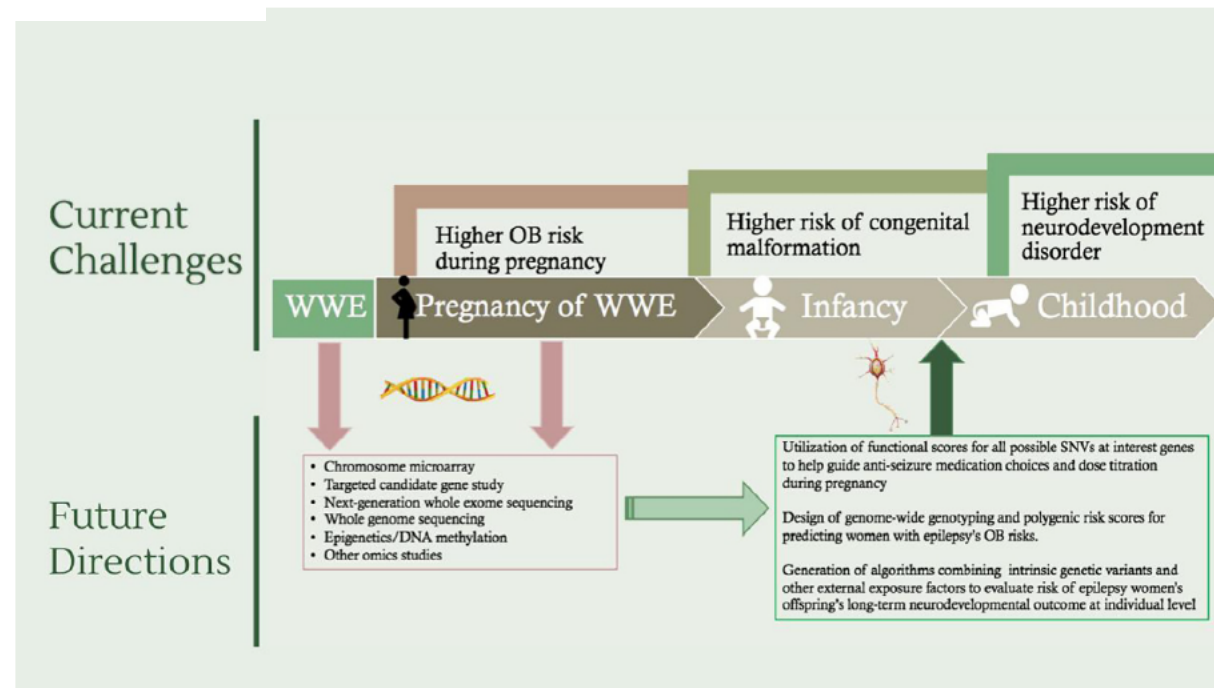


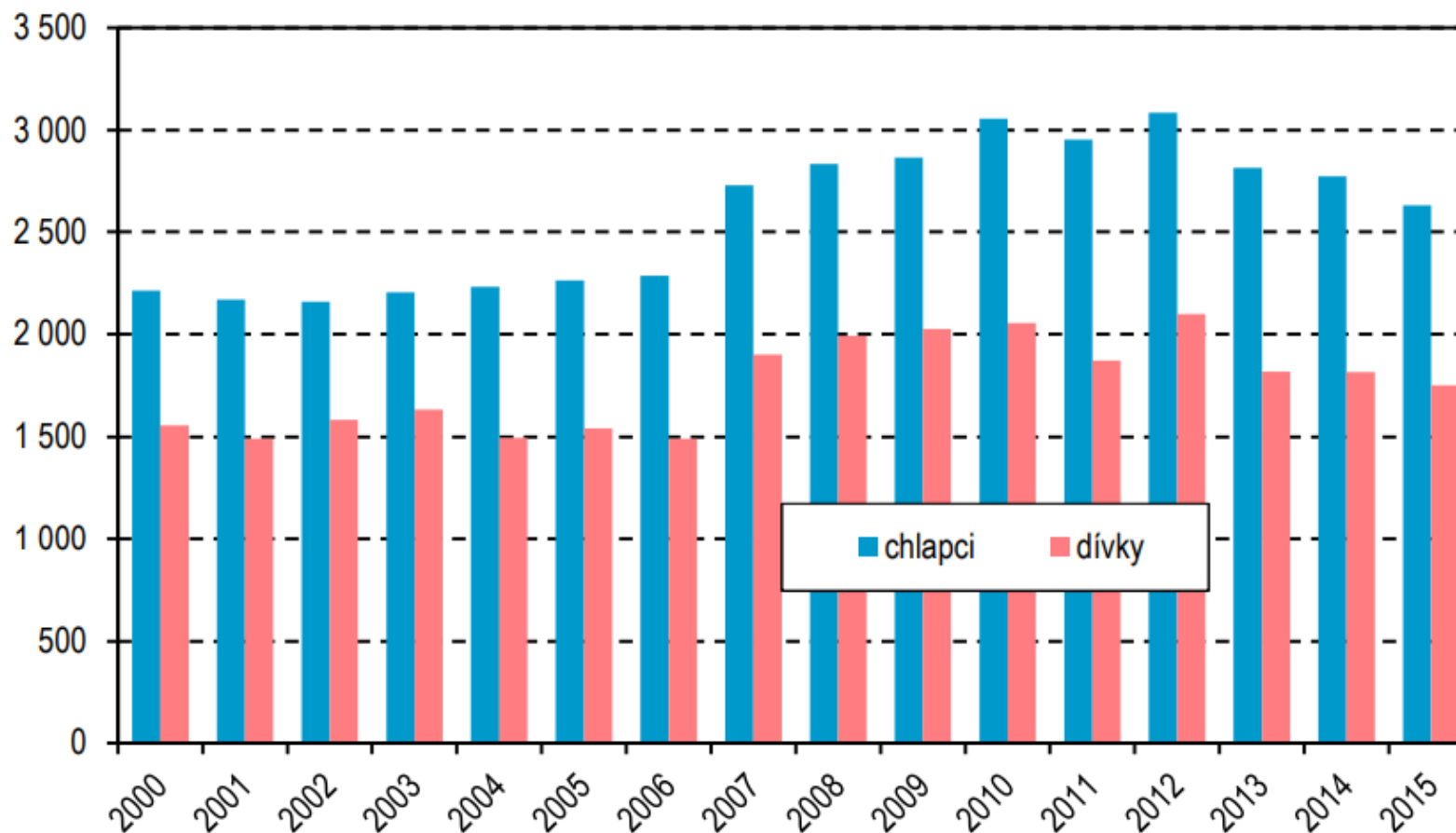
Fig. 2. Current challenges and future directions of precision medicine for WWE during epilepsy. The top panel of the figure shows examples of major challenges that WWE and their children might encounter. The bottom panel of the figure lists current diagnostic tools to help facilitate precision medicine (pink box) and conceptualized examples of future research approaches utilizing precision medicine to help predict the risk of adverse events associated with pregnancy for WWE (green box). WWE: women with epilepsy. SNV: single nucleotide variant. OB risks: obstetric risks. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Alkohol

- Způsobuje Fetální alkoholový syndrom (FAS) – typická faciální dysmorfie, psychomotorická retardace, hypotrofie
- Vliv genetické predispozice matky: hrají roly geny kódující enzymy podílející se na metabolismu alkoholu

Vnímavost k teratogenezi - pohlaví

Graf III. Počet živě narozených dětí s vrozenou vadou, chlapci, dívky, absolutně



Vnímavost k teratogenezi - pohlaví

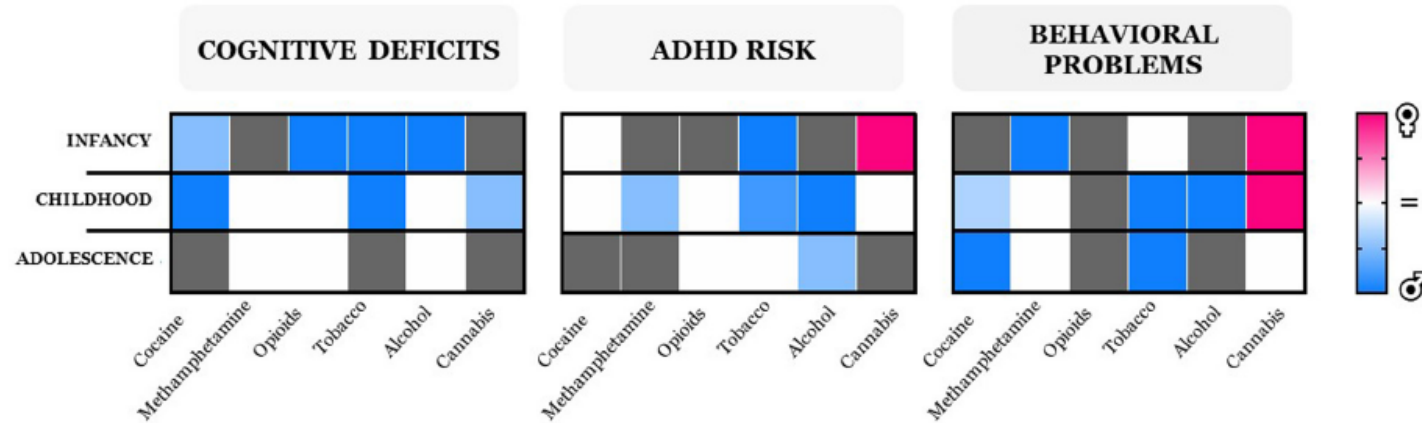
Gender Differences in the Outcome of Offspring Prenatally Exposed to Drugs of Abuse

Francesco Traccis, Roberto Frau and Miriam Melis*

Department of Biomedical Sciences, Division of Neuroscience and Clinical Pharmacology, University of Cagliari, Cagliari, Italy

in the offspring that manifest as early as during infancy. Although gender differences in offspring susceptibility have not been fully investigated, a number of longitudinal studies indicate that male and female progeny exposed *in utero* to drugs of abuse show different vulnerabilities to deleterious effects of these substances in cognitive, executive, and behavioral domains. Here, we briefly review the existing literature focusing on gender differences in the neurobehavioral consequences of maternal exposure to drugs of abuse. Overall, the data strongly indicate that male exposed progeny are more susceptible than female to dysfunctions in cognitive processing and emotional regulation. However, insights into the mechanisms determining this natural phenomenon are not currently available. Our analysis prompts future investigations to implement Gender Difference in Drug Exposure

Traccis et al.



CONCLUSION

The literature here examined reveals gender differences in immediate and long-term negative consequences of maternal drug use on both cognition and behavior. When gender was included as a variable, irrespective of the drug used, male progeny appear more vulnerable to cognitive deficits and at risk of ADHD from infancy through childhood (Table 1 and Figure 1). Notably, these gender differences tend to disappear with age. However, we cannot depict a clear picture for internalizing problems

FIGURE 1 | Heatmaps of neurobehavioral outcomes collectively identified as cognitive deficits (including executive function), ADHD risk, and behavioral problems, with missing information on gender differences shown in gray. Outcome intensities are displayed as colors ranging from pink (female) to blue (male) shown in the key. Gender differences were not observed in executive functions during childhood in offspring prenatally exposed to cocaine in one study only (Accornero et al., 2007); therefore, the heatmap displays blue as a result of the larger number of consistent studies reporting that boys are more susceptible to exhibit deficits in cognitive abilities when compared to girls (see text and also Table 1).

Mechanismus embryo/fetotoxicity

- Nadměrná / nedostatečná apoptóza
- Inhibice mitózy
- Poškození integrity / funkce DNA
- Omezení biosyntézy - nedostatek prekurzorů, substrátu
- Narušení morfogenetických pohybů
- Mechanické narušení tkání
- Narušení enzymatických funkcí

Mechanismus embryo/fetotoxicity

- Interakce receptor – ligand (receptory pro hormony, růstové faktory, buněčnou signalizaci,
- Kovalentní vazba na DNA, proteiny
 - Porucha replikace, transkripce DNA nebo porucha fce proteinu
- Peroxidace proteinu a lipidů
 - Zejména prostřednictvím volných radikálů, poškození fce proteinu
- Inteference s thiolovými skupinami proteinů (často v aktivním, katalytickém místě proteinu)
 - Rtuť, kadmium
- Inhibice proteinové funkce (inhibice katalyckého místa, regulačního místa, místa pro vazbu jiných makromolekul) Methotrexát, inhibitory ACE

Paternální expozice léčivům/chemikáliím

- Možné cesty účinku (některé spíše teoretické):
- Přímé poškození spermií (např. mutageneze), narušení spermatogeneze či vyzrání spermií, látka může být ve spermiích přenesena během oplození do vajíčka
- Látka/léčivo může být při ejakulaci přeneseno do těla matky a zde vstřebáno poševní sliznicí do oběhu. (Léčiva však v semeni většinou dosahují mnohem nižších koncentrací než v krvi.)
- Při pohlavním styku po oplození se mohou škodlivé látky ze semene dostat přímo k vyvíjecímu se embryu/plodu.
- Důležité doporučení při primární prevenci VVV – při léčbě muže toxickými léčivy používat kondom, s plánovaným těhotenstvím počkat 2 spermatogenní cykly (6 měsíců)

Posouzení embryo/fetotoxicity

- **Nová léčiva**
- Preklinické hodnocení léčiv - Experimentální studie na laboratorních zvířatech a extrapolace výsledků na bezpečnost při použití lidmi.
- Problém: ne všechna léčiva toxická pro zvířata jsou toxická pro člověka a naopak. Otázka velikosti dávky.
- Klinické studie na těhotných nejsou povoleny
- **Léčiva již na trhu**
- Epidemiologické studie
- Zaznamenávání a sběr informací – registry VVV celosvětově
- Prospektivní studie
- Kohortové studie

Posouzení embryo/fetotoxicity

- WEC test – Whole embryo culture test
- Potkaní nebo myší embrya stará 9,5 dne
- Kultivace 48 hodin
- s testovaným léčivem, koncentrační řada
- pozitivní kontrolou – 5-fluorouracyl
- Negativní kontrolou – penicilin
- Hodnotí se: růstové parametry, morfologické znaky, přítomnost malformací

Posouzení embryo/fetotoxicity

- FETAX – Frog Embryo Teratogenity Assay Xenopus
- Drápatka vodní – *Xenopus laevis*
- Test probíhá na vajíčkách a raných embryonálních stádiích
- Hodnotí se: úhyn, malformace

- Další testy: Ryby, obojživelníci
- Výhoda – velký počet vajíček

Posouzení embryo/fetotoxicity

- Obojživelníci i ryby jsou člověku vývojově vzdáleni
- Vhodnější jsou Savčí modely
- Oblíbený model – myš – nemusí být dostatečující
- Thalidomidová aféra prokázala nutnost testování na primátech (Thalidomid – testy na potkanech)

Posouzení embryo/ fetotoxicity

Typ placenty

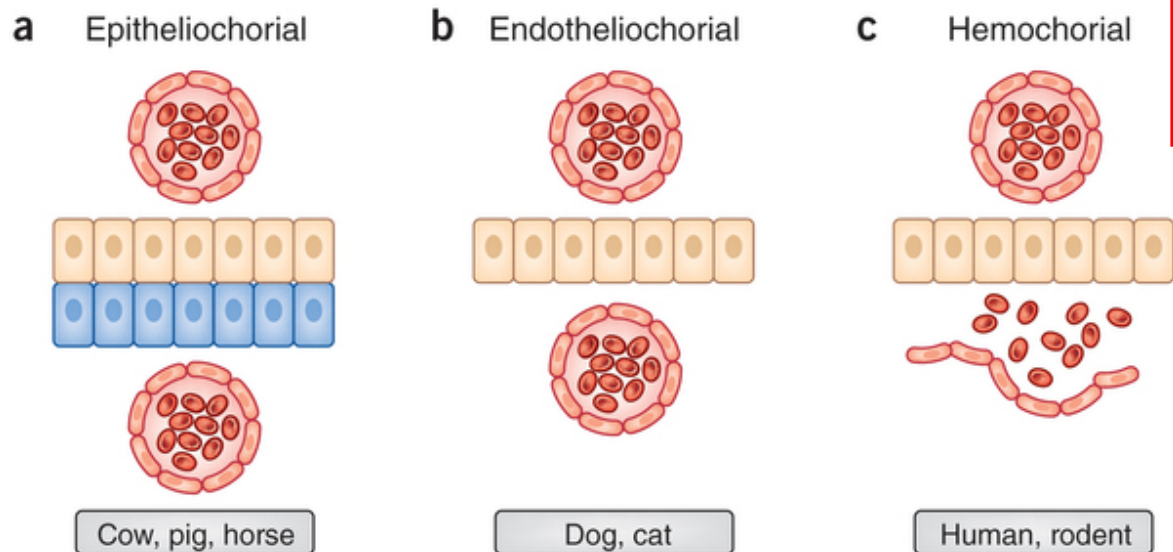


Table 1

Comparison of pregnancy and placentation in mouse and human

	Mouse	Human
Implantation	Secondarily interstitial	Primarily interstitial
Yolk sac	Inverted yolk sac placenta functions to term	Yolk sac floats free in exocoelom during first trimester
Trophoblast invasion of uterine arteries	Shallow; limited to proximal decidua	Extensive; reaching myometrial vessels
Transformation of uterine arteries	Dependent on maternal factors (uterine natural killer cells)	Dependent on trophoblast
Placental exchange area	Labyrinthine	Villous
Interhaemal barrier	Three trophoblast layers; outer one cellular, inner two syncytial	Single layer of syncytial trophoblast (Langhans layer not part of barrier)
Trophospongium	Extensive	Absent
Placental hormones	Placental lactogens	Chorionic gonadotropin, chorionic somatomammotropin, placental growth hormone; major source of progesterone
Gestation	Three weeks	Nine months

jpg

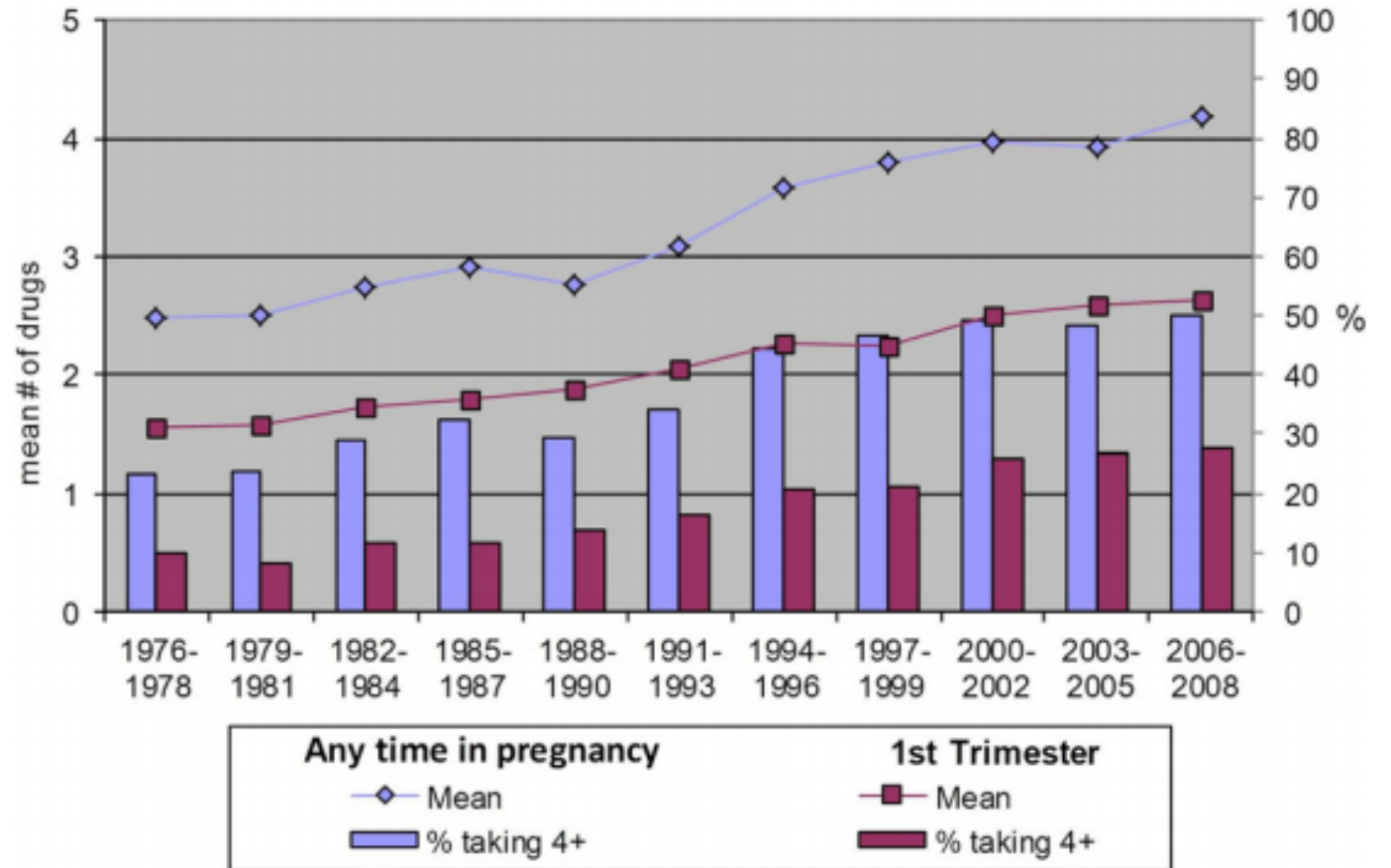
Léčiva v těhotenství

- K řešení situace je potřeba přistoupit různě podle toho v jaké situaci se žena nachází:
- 1) Před početím nebo před samotným užitím léčiva/před rozhodnutím které léčivo vybrat
- 2) V těhotenství pokud už expozice léčivu proběhla
- 3) Pokud se narodí dítě s VVV a žena užívala v těhotenství léky
Výskyt malformací v populaci 3-5 %

Léčiva v těhotenství

FIGURE 1

BDS: secular patterns of use of any medication at any time during pregnancy and restricted to the first trimester



BDS, 1976-2008, Boston and Philadelphia centers. Secular patterns of use of any medication at any time during pregnancy and restricted to the first trimester. Average number of medications and proportion of women taking 4 or more medications ($n = 25,313$) is shown.

Léčiva v těhotenství

- Volíme raději monoterapii než kombinaci léčiv.
- Volíme léčiva, která jsou déle na trhu. Vyhýbáme se také „inovovaným“ léčivým látkám.
- Vyhýbáme se léčivům, u kterých neznáme vliv na plod (potenciálně škodlivý) pokud nemají jasně prokazatelný účinek (platí i pro potravní doplňky).
- Volíme nejnižší možnou **účinnou** dávku.

- Všeobecně k terapii žen v reprodukčním věku:
- Dotaz zda není těhotná či těhotenství neplánuje
- Dlouhodobá léčba léčivy bez teratogenních účinku (pokud to je možné) v opačném případě kontracepce

Léčiva v těhotenství

- Vždy nutné individuální, komplexní posouzení situace.
- Zvážit zda je možná jiná než medikamentózní terapie.
- Pozor na nemoci, které bez medikamentózní léčby, jsou větším rizikem pro plod než samotná terapie: epilepsie, diabetes, deprese i horečka

Výskyt vrozených vývojových vad po expozici vyšší teploty v rizikových obdobích těhotenství

Encefalokéla	3 – 4 týden těhotenství
Mikroftalmie	4 – 7 týden těhotenství
Rozštěpy rtu	4 -7 týden těhotenství
Mikrocefalie	18 – 26 týden těhotenství
Srdeční vady	5 – 6 týden těhotenství
Talipes equinovarus	7 – 20 týden těhotenství
Polydaktylie	7 – 15 týden těhotenství

Léčiva v těhotenství

Dříve používané kategorie léčiv v těhotenství dle FDA:

A	Kontrolované studie u těhotných nepotvrdily riziko poškození plodu
B	Studie na zvířatech nepotvrdily riziko, kontrolované studie na těhotných nebyly provedeny
C	Prokazatelně teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny; případně nejsou dostupné údaje u zvířat ani těhotných
D	Existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu nenahraditelnosti v kritických situacích může být lék podán
X	Riziko podání léku jednoznačně převažuje nad prospěchem

Léčiva v těhotenství

Use of OTC Pain Medications in Pregnancy

Drug name	FDA pregnancy risk classification by trimester (1st/2nd/3rd)	Drug class	Crosses placenta?	Use in pregnancy
Acetaminophen (Tylenol)	B/B/B	Non-narcotic analgesic/antipyretic	Yes	Pain reliever of choice
Aspirin	D/D/D	Salicylate analgesic/antipyretic	Yes	Not recommended except for specific indications*
Ibuprofen (Advil, Motrin)	B/B/D	NSAID analgesic	Yes	Use with caution; avoid in third trimester†
Ketoprofen (Orudis)	B/B/D	NSAID analgesic	Yes	Use with caution; avoid in third trimester†
Naproxen (Aleve)	B/B/D	NSAID analgesic	Yes	Use with caution; avoid in third trimester†

OTC = over-the-counter; FDA = U.S. Food and Drug Administration; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

*—Associated with increased perinatal mortality, neonatal hemorrhage, decreased birth weight, prolonged gestation and labor, and possible teratogenicity.⁵

†—Associated with oligohydramnios, premature closure of the fetal ductus arteriosus with subsequent persistent pulmonary hypertension of the newborn, fetal nephrotoxicity, and periventricular hemorrhage.⁶

Information from Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58(5 Suppl):57S–62S, and Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:264–72.

A	Kontrolované studie u těhotných nepotvrdily riziko poškození plodu
B	Studie na zvířatech nepotvrdily riziko, kontrolované studie na těhotných nebyly provedeny
C	Prokazatelně teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny; případně nejsou dostupné údaje u zvířat ani těhotných
D	Existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu může být lék podán
X	Riziko podání léku jednoznačně převažuje nad p

Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) platný od roku 2015 ruší kategorie A,B, C, D, X a nahrazuje je textem, který obsahuje



The A, B, C, D and X risk categories, in use since 1979, are now replaced with narrative sections and subsections to include:

Pregnancy (includes Labor and Delivery):

- Pregnancy Exposure Registry
- Risk Summary
- Clinical Considerations
- Data

Lactation (includes Nursing Mothers)

- Risk Summary
- Clinical Considerations
- Data

Females and Males of Reproductive Potential

- Pregnancy Testing
- Contraception
- Infertility

Léčiva v těhotenství

Prokazatelné teratogeny

LÉK	RIZIKO
fenytoin, karbamazepin, valproát	defekty neurální trubice (spina bifida)
lithium	srdeční malformace
warfarin	kostní deformity, chondrodysplazie, defekty CNS
retinoidy	defekty CNS, srdce, končetin, jater
danazol a ostatní androgeny	virilizace, pseudohermafroditismus
cytostatika	malformace končetin a CNS

Fetotoxický efekt

LÉK	RIZIKO
inhibitory ACE	renální selhání, oligohydramnion
beta-blokátory (atenolol)	zpomalení růstu
thyreostatika	hypothyreóza
benzodiazepiny, barbituráty, opioidy	vznik závislostí, útlum CNS
nesteroidní antirevmatika	konstrukce ductus arteriosus
anticholinergika	novorozenecký mekoniový ileus
tetracykliny	poruchy vývoje skloviny, kostní hmoty
warfarin	intrakraniální krvácení
kyselina acetylsalicylová (vyšší dávky)	neonatální krvácení
perorální antidiabetika	novorozenecká hypoglykémie
cytostatika	

