

# FARMAKOTERAPIE V TĚHOTENSTVÍ



# Kategorie rizik podávání léčiv v těhotenství

## I.

- ✓ **USA** - rozděluje léčiva do pěti skupin (A, B, C, D, X)
- ✓ léčiva obsažená v první skupině A lze považovat za prokazatelně bezpečná po celou dobu těhotenství
- ✓ léčiva obsažená ve skupině X lze považovat za prokazatelné teratogeny
- ✓ **AUSTRÁLIE** - stejné dělení, ale podskupinu B dělí ještě na podskupiny B1, B2 a B3

# Kategorie rizik podávání léčiv v těhotenství II.

- ✓ **NĚMECKO** - rozlišuje celkem 11 podskupin rizika
- ✓ léčiva zařazená v německé klasifikaci do podskupiny 11 lze považovat za prokázané teratogeny

# Kategorie rizik podávání léčiv v těhotenství III.

- ✓ kategorizování účinných látek **slouží jako základní pomůcka** při hledání odpovědi na otázku, zda je riziko podání léku v těhotenství vysoké nebo ne
- ✓ vždy je **důležité posuzovat celou situaci komplexně** a brát v úvahu předpokládaný vývoj nemoci bez léčby a riziko nepodání léčiva pro matku i plod, předpokládanou délku léčby a předpokládanou dávku

# Teratogenní působení léčiv I.

- ✓ 1956 **thalidomid (Contergan)** byl používán k mírnění ranní nevolnosti u těhotných žen
- ✓ postiženo více než 10 000 dětí
- ✓ malformace se projevovaly především jako „**fokomelie**“, tj. ageneze horních nebo dolních končetin
- ✓ dávka vyvolávající malformace je u člověka velmi nízká (kolem 0,1 mg/kg), kdežto u většiny zvířecích druhů je nesrovnatelně vyšší (20 – 300 mg/kg).

## Teratogenní působení léčiv II.

- ✓ **placenta hlodavců je morfologicky odlišná** od lidské placenty. Riziko teratogenního účinku léčiva je u člověka zvýšené v případě, že byl prokázán v pokuse na zvířeti.
- ✓ **období před implantací** = prvních 14 dní po početí je charakteristické velmi malou citlivostí k teratogennímu působení léčiv. Buď dojde k ukončení těhotenství, nebo se plod vyvíjí dále teratogenem neovlivněn = „**vše nebo nic**“.

## Teratogenní působení léčiv III.

- ✓ **období po implantaci** (organogeneze) = 15. – 55. den těhotenství - je u člověka nejkritičtější období embryonálního vývoje. S výjimkou prvních 14 dní je proto u člověka nutno považovat 1. trimestr těhotenství za kritické období z hlediska podávání léčiv.
- ✓ **fetální období** = 3. měsíc až porod - již nedochází k výrazným morfológickým malformacím, ale spíše k funkčnímu poškození, které se může projevit až v průběhu psychomotorického vývoje jedince (poškození CNS)

# Faktory určující prostup léčiv placentou a působení léčiv na plod I:

## Fyzikálně – chemické vlastnosti léčiva :

- ✓ **liposolubilita a stupeň ionizace** – snadno pronikají lipofilní a neionizovaná léčiva (thiopental x sukcinylcholin)
- ✓ **velikost molekuly** – snadno pronikají placentou léčiva o molekulové hmotnosti 250 – 500, léčiva s molekul. hmotností nad 1000 pronikají placentou velmi obtížně (insulin, heparin)



# Faktory určující prostup léčiv placentou a působení léčiv na plod II:

- ✓ množství léčiva, které se dostane do plodu
- ✓ distribuce léčiv do různých fetálních tkání
- ✓ stupeň vývoje placenty a plodu v době expozice léčivu

## Mechanismus účinku:

- ✓ mnohdy nedostatečně objasněný a provděpodobně multifaktoriální
- ✓ **jednorázová intrauterinní expozice léčivu**, př: thalidomid zasahuje do vývoje končetin a to i při krátkodobé expozici plodu, tato expozice musí nastat v kritickém období pro vývoj končetin
- ✓ **dlouhodobá intrauterinní expozice** může vést ke kumulativním účinkům léčiva, může postihnout více orgánů plodu, podle toho kterými stadii vývoje orgány zrovna procházejí a jak jsou zranitelné

# Transplacentární kancerogeneze:

- ✓ některé léky mohou po podání v těhotenství vyvolat u plodu **nádorové bujení**
- ✓ někdy k němu může dojít bezprostředně po porodu, někdy se může projevit až se značným zpožděním; př: **diethylstilbestrol** způsobil adenokarcinom vaginy nebo děložního čípku až po pubertě, dále: **karbamáty**, **alkylnitrosomočoviny**, **polykondenzované aromatické uhlovodíky** (př: benzpyren), **aflatoxin**

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ



# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Peniciliny, Cefalosporiny

- ✓ na obě skupiny se všeobecně nahlíží jako na **bezpečné během těhotenství**
- ✓ byly užívány velkým počtem těhotných žen, aniž bylo pozorováno jakékoli prokázané zvýšení frekvence malformací či jiných přímých či nepřímých škodlivých účinků na plod

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Karbapenemy (imipenem), monobaktamy (aztreonam)

- ✓ obecně přijímané jako **bezpečné během těhotenství**
- ✓ u lidí nejsou provedeny studie
- ✓ u zvířat nemají teratogenní účinky
- ✓ na rozdíl od penicilinů a cefalosporinů, nebyly vyzkoušeny na tak velkém souboru pacientů

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Makrolidy

- ✓ obecně přijímané jako **bezpečné během těhotenství**
- ✓ **clarithromycin vykazuje v experimentu vyšší toxicitu** než ostatní makrolidy – kardiovaskulární abnormality, rozštěp patra, fetální růstová retardace
- ✓ **spiramycin je indikován pro léčbu toxoplazmózy** u žen v průběhu těhotenství

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Trimethoprim, cotrimoxazol (sulfamethoxazol a trimethoprim)

- ✓ **kontraindikovány během celého těhotenství**
- ✓ prokázána teratogenita a embryotoxicita u zvířat



# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Linkosamidy (linkomycin, klindamycin)

- ✓ obecně přijímané jako **bezpečné během těhotenství**, přesto se smí podávat jen ze zvlášť závažných důvodů a někdy jsou relativně kontraindikovány
- ✓ nemají teratogenní účinky u zvířat

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Chloramfenikol

- ✓ **kontraindikován v 1. trimestru** pro možný cytotoxický nebo mutagenní účinek **a ve 3. trimestru** vzhledem k riziku Gray syndromu u novorozenců, kteří nemají vyvinutý konjugační systém kyseliny glukuronové, nutný pro degradaci a detoxikaci chloramfenikolu (šedá cyanóza doprovázená zvracením, ochablost, hypotermie, šedé zbarvení, šok a kolaps)
- ✓ ve 2. trimestru lze podat pouze u závažných infekcí, které nelze léčit jinak

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Aminoglykosidy

- ✓ **kontraindikovány během celého těhotenství**  
pro toxicitu VIII. hlavového nervu - ve vnitřním uchu poškozují smyslové buňky vestibulárního aparátu a sluchového orgánu
- ✓ mohou být teratogenní

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Tetracykliny

- ✓ **kontraindikovány během celého těhotenství**
- ✓ mohou se ukládat **v zubech** plodu a vést k fluorescenci, diskoloraci a dysplázii skloviny
- ✓ mohou se ukládat i **do kostí**, kde mohou vyvolat vznik deformací nebo inhibici růstu kostí

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Chinolony

- ✓ **kyselina nalidixová a kyselina oxolinová jsou kontraindikovány během 1. trimestru gravidity**, ve 2. a 3. trimestru je lze podávat jen po velmi pečlivém zvážení
- ✓ **fluorované chinolony jsou kontraindikovány po celou dobu těhotenství** pro poškození vývoje chrupavek nosných kloubů (artropatie)

# ANTIBIOTIKA V TĚHOTENSTVÍ

## Nitroimidazoly

- ✓ jsou **kontraindikovány v 1. trimestru**; jsou to známé mutageny u bakterií a karcinogeny u hlodavců
- ✓ použití během 2. a 3. trimestru může být akceptováno pokud jiná látka selhala v eradikaci Trichomonózy

**Hypertermie v těhotenství**

**Léčba chřipky a nachlazení**

# Hypertermie

Hypertermie je stav, kdy dochází k nefyziologickému zvýšení tělesné teploty

U člověka se jedná o stavy, kdy je teplota vyšší než 37 °C

## Příčiny:

- virové a bakteriální onemocnění (zarděnky, chřipka, nachlazení...)
- vyčerpání organismu (delší cvičení, běh,...)
- pobyt v horkém prostředí (sauna, horká koupel, úpal)



# Hypertermie - teratogen

U hypertermie existuje prokazatelná závislost mezi výškou teploty a možným teratogenním efektem.

Při vyšší teplotě a jejím dlouhodobém působení dochází k výraznému zvýšení rizika potratu.

Při mírnějším zvýšení teploty a dojde-li k němu v kritickém období vývoje, může hypertermie způsobit vrozené vývojové vady.

# Hypertermie - teratogen

Ke vznikům defektů a poškození dochází při zvýšení tělesné teploty o 2 - 2,5 °C nad fyziologickou hodnotu tělesné teploty.

Pokud zvýšení teploty trvá déle než jednu hodinu, riziko vzniku vad se také zvyšuje.

## 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

# Hypertermie - teratogen

Infekční agens, která jsou prokazatelně teratogenní:

- virus způsobující zarděnky
- cytomegaloviry
- onemocnění způsobené parazitem toxoplasma gondii

Agens, u kterých nebylo s určitostí prokázáno, že působí teratogenně:

- chřipkový virus
- nachlazení virového původu

# Kdy zahájit léčbu?

Při teplotě organismu vyšší než 39 °C by měla být neprodleně zahájena terapie!

Prokázalo se, že daleko větší riziko hrozí při neléčené vysoké teplotě než při podávání antipyretik!

# Možnosti léčby

Nejčastěji používaná léčiva:

paracetamol

ibuprofen

kyselina acetylsalicylová

naproxen

diklofenak

# paracetamol (Paralen, Panadol, Medipyrin)

- Paracetamol prochází placentou
- Po jeho podávání nebylo v průběhu prvního trimestru zaznamenáno zvýšené riziko malformací ani nežádoucích účinků
- Doporučené bezpečné dávkování 3 x denně 500 mg
- Lze doporučit tablety i čípky
- Riziko hrozí pouze při předávkování matky, protože hrozí selhání jater plodu

# ibuprofen (Ibalgin, Nurofen, Brufen)

- Při krátkodobém užívání ibuprofenu v prvním a druhém trimestru je výskyt nežádoucích účinků i možnost vzniku vývojových vad velmi malá
- Zvýšený výskyt perzistující pulmonární hypertenze u novorozence a vyšší pravděpodobnost potratu pouze při jeho pravidelném a dlouhodobém užívání
- Ve třetím trimestru je třeba vyšší opatrnosti, obzvláště pak v období předpokládaného porodu
- Je-li nutné podávat v těhotenství léčivo ze skupiny NSAIDs se silným antipyretickým účinkem, je ibuprofen lékem první volby  
(*doporučuje se upřednostnit jej před kys. acetylsalicylovou*)
- Může být použit u hypertermie nereagující na paracetamol



# kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin, Anopyrin, Superpyrin, Aspirin)

- Podezření na teratogenní účinky kyseliny acetylsalicylové podávané ve středně vysokých dávkách v průběhu II. a III. trimestru (500-1300 mg / den) se nepotvrdilo
- Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové plynou z inhibice cyklooxygenázy a s následnou sníženou produkcí prostaglandinů
- Při užívání v době třetího trimestru může u plodu dojít k předčasnému uzavření ductus arteriosus, k prodloužení těhotenství a zvýšení rizika krvácení během porodu jak u matky, tak u novorozence

# naproxen (Nalgesin)

- Ačkoliv bývá primárně používán pro terapii zánětlivých onemocnění, může být v některých případech užíván jako antipyretikum.
- Naproxen prochází placentou
- U naproxenu, jako u jediného zástupce ze skupiny NSAIDs, byl prokázán při užívání ženami v těhotenství zvýšený výskyt rozštěpů patra u novorozenců
- Kontraindikace po celou dobu těhotenství

# Shrnutí

<b>Název léčiva</b>	<b>1. trimestr</b>	<b>2. trimestr</b>	<b>3. trimestr</b>	<b>období před porodem</b>
<b>Acetylsalicylová kys.</b>	<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>KI</b>	<b>KI</b>
<b>Diklofenak</b>	<b>KI</b>	<b>NE</b>	<b>NE</b>	<b>KI</b>
<b>Ibuprofen</b>	<b>NE</b>	<b>ANO</b>	<b>ANO</b>	<b>KI</b>
<b>Naproxen</b>	<b>KI</b>	<b>KI</b>	<b>KI</b>	<b>KI</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>ANO</b>	<b>ANO</b>	<b>ANO</b>	<b>ANO</b>

# Chřipka a nachlazení

Nepředstavuje pro ženu ani pro dítě extrémně vysoké riziko, ale právě skutečnost že se ženy léčí sami může představovat nebezpečí.

## Rizikovým faktorem v těhotenství jsou:

1. hypertermie
2. dlouhotrvající a dráždivý kašel je vyčerpávající faktorem pro celý organismus matky
3. rýma může být komplikována např. záněty vedlejších nosních dutin

# Vitamínové přípravky

- denní dávka vitamínu C by v těhotenství neměla překročit 500 mg
- nedoporučují se rozpustné (effervescentní tablety), jelikož mohou vyvolat podráždění žaludku
- měly by být užívány jen ty multivitamínové přípravky, které jsou primárně určeny k užívání v těhotenství

# Rostlinné přípravky

Je třeba upozornit na skutečnost, že názory, že vše rostlinné a přírodní je bezpečné pro těhotné ženy, jsou již dávno překonány!

Na bolesti v krku často doporučovaná šalvěj se v době těhotenství nesmí užívat! Šalvěj byla shledána jako škodlivá pro plod a může mít teratogenní efekt!

Těhotná pacientka by se měla poradit s lékárníkem i při výběru čajové směsi (průduškové nebo proti kašli).

Bezpečné je např. užívání lipového čaje, meduňky, jitrocele.

Echinaceu lze krátkodobě užívat, některé lihové extrakty však obsahují relativně vysoký obsah alkoholu.

# „Léčba“ rýmy

- Nosní dekonescence - lze použít oxymetazolin (Nasivin, Oxamet), xylometazolin (Olynth, Otrivin), nafazolin (Sanorin)
- jakýmkoliv místním přípravkům (nosní kapky, spreje) se dává přednost před celkovou léčbou (tablety)
- přípravky by se neměly používat déle než 1 týden
- přípravkům se musí vyhnout těhotné ženy se zvýšeným krevním tlakem!
- nosní spreje se obecně pokládají za vhodnější a šetrnější než nosní kapky
- všechny přípravky vysušují nosní sliznici, i když občas je v reklamě uváděn opak!

# „Léčba“ rýmy

## **ANO**

Bezpečnou léčbu rýmy představují různé spreje s mořskou vodou (např. Sterimar), vincentkou (Vncentka spray), nebo Pinosol nosní kapky a mast s obsahem silic.

## **NE**

Existují také léky dostupné v tabletové formě. Příkladem jsou přípravky Modafen, Nurofen stopgrip, Paralen plus, Coldrex apod. Tyto obsahují kombinace několika látek tlumících rýmu, kašel a vysokou teplotu. Používání kombinací více látek se v těhotenství nepovažuje za ideální a obecně se nedoporučují.



# Léčba kašle - antitusika

- lze použít dextromethorphan (obsažen v přípravku Humex sirup, Robitussin antitusikum sirup)
- kodein je považován v této indikaci také za bezpečné léčivo
- přípravky s obsahem butamirátu (Tussin, Sinecod) lze krátkodobě používat s výjimkou I. trimestru, kdy jejich podání kontraindikováno
- u ostatních léčiv neexistuje dostatek zkušeností a výrobci je nedoporučují pro těhotné ženy

# Léčba kašle - expektorancia

## **ANO**

Při závažnějších projevech kašle a silném zahlenění představuje poměrně bezpečnou variantu léčby podávání acetylcysteinu (ACC long, ACC 200, NAC AL 600)

Na doporučení lékaře lze po omezenou dobu užívat také přípravky obsahující bromhexin, ambroxol

## **NE**

Naopak guajfenesin (např. Codrex broncho sirup, Guajacuran tbl.) se nesmí používat v prvním trimestru a nedoporučuje se ani v dalších obdobích těhotenství

# Bolest v krku

## ANO

- lze doporučit tridekanamin adipát (Septisan pastilky), chlorhexidin (Septofort pastilky)
- vhodný a u silnějších bolestí často používaný je fusafungin (Bioparox sprej), který aplikuje čtyřikrát denně do dutiny ústní
- salinická kloktadla (Vincentka, práškové kloktadlo)

## NE

- vyhýbat se přípravkům obsahujícím lokální anestetikum, což jsou látky znecitlivující, používané k tlumení silnějších bolestí v krku (Drill pastilky, Strepsils plus pastilky, Orofar pastilky, Septolete)
- nesmí se používat přípravky s jodovaným povidonem (Jox, jodglycerin)
- přípravky obsahující šalvěj

Více informací naleznete na [www.safebryo.cz](http://www.safebryo.cz)

**Děkuji Vám za pozornost.**

**Děkuji za Vaši pozornost**