

# Farmakoterapie v těhotenství



- realita a současný stav
- teratogeny, teratogenní působení LČ
- rizika
- vybrané skupiny léčiv
- potraviny po zvláštní výživu
- závěr

- neexistence podrobné domácí literatury
- běžně používané databáze:
  - ✓ *přípravek lze použít pokud očekávaný prospěch z léčby převáží rizika plynoucí z jeho podání*
  - ✓ *s aplikací přípravku těhotným ženám není dostatek zkušeností*
  - ✓ *nemá teratogenní účinky u zvířat, u lidí dosud nebyly provedeny studie*
- odpovědnost za užití LČ v těhotenství – lékař, (lékárník)

- orientační stupnice LČ hodnotící bezpečnost z hlediska teratogenity
- rozsáhlé registry – shromažďování informací o účincích LČ na embryo a plod
- některé instituce zabývající se bezpečností LČ v těhotenství:
  - ✓ *Office of Women's Health*
  - ✓ *Motherisk*
  - ✓ *Organization of Teratology Information Services (OTIS)*
  - ✓ *Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction*
  - ✓ *Postmarketing Adverse Experience Reporting System (AERS)*

## teratogenní působení léčiv

---

- moderní teratologie – krátká historie
- teratogenní účinky = všechny odchylky ve vývoji jedince od oplodnění vajíčka po období postnatální (smrt embrya či plodu, morfologické malformace, mentální defekty, retardace růstu, intelektu, funkční defekty orgánové)
- důležité faktory:
  - ✓ (1) typ látky, fyzikální a chemické vlastnosti
  - ✓ (2) dávka a doba expozice
  - ✓ (3) typ placenty
  - ✓ (4) stadium vývoje plodu
  - ✓ (5) organismus matky
  - ✓ (6) individuální reaktivita

- teratogen - exogenní látka, která je schopna vyvolat vrozené malformace nebo funkční defekt během embryonálního či fetálního vývoje
- **testování nových léčiv na těhotných ženách je nepřípustné**

- před implantací vajíčka – „**vše nebo nic**“
- po implantaci - **I. trimestr** - nejcitlivější období – zárodečný vývoj budoucích orgánových soustav – mimořádná citlivost na působení teratogenů
  - ✓ CNS (~ 3. – 7. týden)
  - ✓ srdce (~ 3. – 7. týden)
  - ✓ končetiny (~ 4. – 8. týden)
  - ✓ PS (~ 5. – 12. týden)
  - ✓ zuby (~ 6. – 10. týden)
- období **fetálního vývoje** – možné poškození tělesných funkcí (funkce CNS)

## kategorie rizik podávání léčiv v těhotenství

---

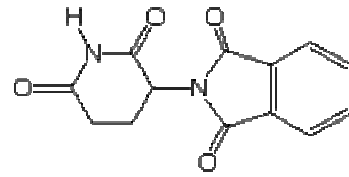
- USA
  - 5 kategorií (A, B, C, D, X)
- Austrálie
  - 7 kategorií (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C, D, X)
- Německo
  - 11 kategorií (1 – 11)



- podání kontraindikovaného léku
- nepodání léku
  - ✓ *hypertermie*
  - ✓ *epilepsie*
  - ✓ *astma*
  - ✓ *DM*

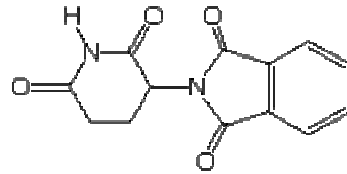
thalidomid - REFERÁT

---



thalidomid

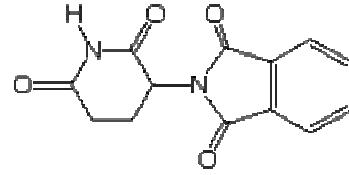
---



- 1957 (Grünenthal Chemie)
- původní indikace:  
.....
- postiženo více než 10 000 dětí – .....
- teratogenní dávka velmi .....
- vyvolání fokomelie – .....
- největší riziko .....

thalidomid

---



**21-22 den:**

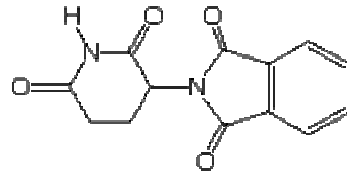
**24-27 den:**

**27-28 den:**

**34-36 den:**

thalidomid

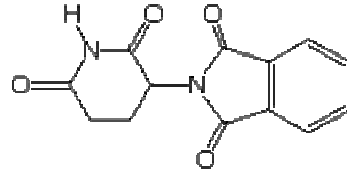
---



- lidské embryo – ..... než embrya běžných laboratorních zvířat
- většina zvířecích druhů.....
- 
- mnoho obchodních názvů
- výrazné zpoždění při zpětné identifikaci a stažení z trhu
- volná prodejnost

thalidomid

---



- snahy zavádět thalidomid do praxe
- 
- 
- testování na graviditu!!!

# antibiotika - REFERÁT

---

## antibiotika

---

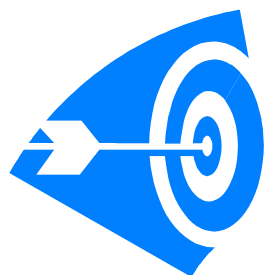
- podávání cíleně.....
- nebezpečí z prodlení – léky 1. volby – .....
- bezpečná ATB, u nichž dosud nebyl zaznamenán teratogenní účinek na plod:
  - ✓
  - ✓
  - ✓
- kontraindikace:
  - ✓
  - ✓
- od II. trimestru - ..... vyšších generací



antibiotika - **PENICILINY**

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

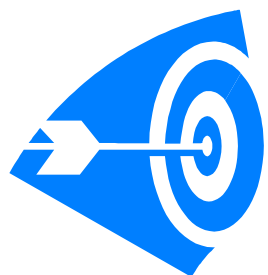
**SRN**

**AIPLP**

antibiotika - **CEFALOSPORINY**

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

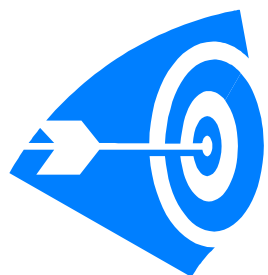
**SRN**

**AIPLP**

antibiotika - MAKROLIDY

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

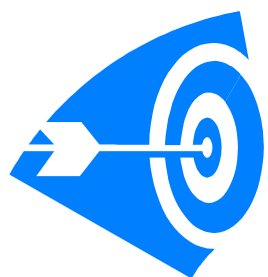
**SRN**

**AIPLP**

antibiotika - LINKOSAMIDY

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

**SRN**

**AIPLP**

antibiotika - **AMINOGLYKOSIDY**

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

antibiotika - **TETRACYKLINY**

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

antibiotika – **AMFENIKOLY**

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

antibiotika - POLYPEPTIDY

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	



antibiotika - **GLYKOPEPTIDY**

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

## souhrn - INFEKCE

---

- ATB



- chemoterapeutika



# analgetika - REFERÁT

---

- silní agonisté opioidních receptorů
  - ✓ morfin
  - ✓ tilitin
  - ✓ fentanyl
- slabí agonisté opioidních receptorů
  - ✓ kodein
  - ✓ tramadol
- dualisté
  - ✓ buprenorfin
  - ✓ pentazocin

analgetika anodyna - MORFIN

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika anodyna - [TILIDIN](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika anodyna - FENTANYL

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika anodyna - **KODEIN**

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	



analgetika anodyna - [TRAMADOL](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika anodyna - BUPRENORFIN

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika anodyna - **PENTAZOCIN**

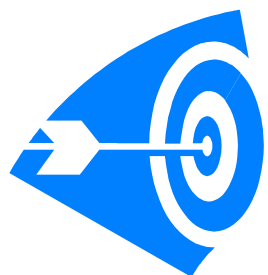
---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

analgetika antipyretika - [ASA](#)

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

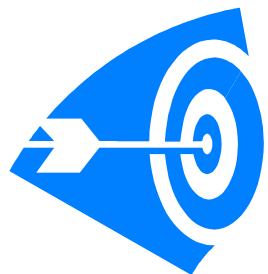
**SRN**

**AIPLP**

analgetika antipyretika - [PARACETAMOL](#)

---

**těhotenství  
a laktace**



**USA**

**AUS**

**SRN**

**AIPLP**

## analgetika, nesteroidní antiflogistika

---

- často užívaná LČ v těhotenství
- OTC léčiva
- několik indikací

.....

- větší klinické studie provedeny pouze s

.....

.....

- nedostatek informací kolem podávání

..... vede k jejich

relativní kontraindikaci v období těhotenství

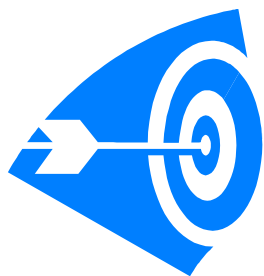
antiflogistika - [NESTEROIDNÍ](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

## souhrn - BOLEST

---





# antiepileptika - REFERÁT

---

## antiepileptika

---

- ..... (resp. záchvaty v těhotenství) i ..... **zvyšují** riziko vzniku vrozených malformací plodu až dvojnásobně (tj. ....)
- časté neléčené záchvaty v ..... - riziko malformací až okolo **12%**
- ztráta vědomí těhotné ženy, následný úraz (pád) s poškozením plodu přispívá k růstu rizika

antiepileptika

---

- vyšší riziko malformací je většinou způsobeno použitím ..... , ..... těchto léčiv a jejich ..... více než samotným onemocněním
- vedlejší problémy vyskytující se u epileptických matek - vyšší nebezpečí ..... , zvýšené riziko .....

## antiepileptika

---

- dlouhodobé retrospektivní studie - výskyt malformace plodu nižší u matek s epilepsií, které neužívaly antiepileptika (3,5%), než u matek léčených (7,8%)
- ~ 0,3 – 0,6 % těhotných žen užívá antiepileptika
- farmakoterapie v těhotenství - vždy ..... s ..... možnými ještě účinnými **dávkami**
- riziko malformací až 20% v případě kombinované terapie čtyřmi a více antiepileptiky
- u matek s malým počtem záchvatů (1 do roka) nebo slabými záchvaty - léky v I. trimestru zkusit zcela .....
- kompromis -  
.....

## antiepileptika

---

- vysoká ..... - průchod hematoencefalickou bariérou, ..... průnik antiepileptik placentou k plodu
- v těhotenství - změny koncentrací léčiv v důsledku změn hladin .....
  - ✓ *acidum valproicum, carbamazepin, phenytoin* mají ..... vazbu na tyto proteiny – .....
  - ✓ *phenobarbital* (..... %), *clonazepam* (..... %), *gabapentin* (.... %), *lamotrigin* (..... %)

- možný ..... účinnosti podávaných dávek antiepileptik
- ..... rizika výskytu záchvatů
- nutnost ..... antiepileptik během těhotenství, popř. jen s nejvyšší opatrností.
- závažné .....
- přesný mechanismus teratogenního působení AED na embryo není zcela znám, předpokládá se vznik reaktivních oxidačních metabolitů určitých antiepileptik

antiepileptika - PHENOBARBITAL

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AISLP</b>	

antiepileptika - FENYTOIN

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	



antiepileptika– VALPROÁT SODNÝ

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AISLP</b>	

antiepileptika - [KARBAMAZEPIN](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

antiepileptika - [LAMOTRIGIN](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

antiepileptika - [VIGABATRIN](#)

---

<b>těhotenství a laktace</b>	
<b>USA</b>	
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

# antidiabetika - REFERÁT

---

- mtb změny v průběhu těhotenství



- tendence k růstu ..... v krvi,  
glukózové ..... → zvýšená tvorba  
..... v těle matky (.....)

## antidiabetika

---

- gestační diabetes



- DM I. typu
- DM II. typu

## antidiabetika

---

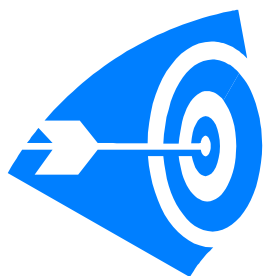
- vysoké riziko malformací oproti zdravé populaci
  - ✓
  - ✓
  - ✓
  - ✓
  - ✓
- rizika pro matku
  - ✓ polyhydramnióza
  - ✓ infekce
  - ✓ obtížný porod makrosomického dítěte
  - ✓ nefropatie, retinopatie...



## antidiabetika

---

- inzulíny



- deriváty sulfonylurey

- ✓ 1. generace (*tolbutamid, tolazamid...*)

- ✓ 2. generace (*glipizid, gliclazid, glibenclamid...*)

relativně nejbezpečnější – ..... (studie) (různé informace výrobců)

- biguanidy (*metformin*)
  - ✓ testování na zvířatech – .....
  - ✓ pokles absorpce vitamínu B<sub>12</sub> i kys. listové
  - ✓ riziko .....
  - ✓ toto LČ ..... jako bezpečné v těhotenství

- thiazolidindiony (*rosiglitazon*)
  - ✓
  - ✓
  - ✓
- inhibitory alfa glukosidáz (*akarbóza*)
  - ✓
  - ✓ zvýšená lokální tvorba PGE
  - ✓

# antihypertenziva - REFERÁT

---

## antihypertenziva – definice hypertenze v těhotenství

---

- pomocí absolutních hodnot Tk  
.....  
.....
- vzestupem hodnot Tk v průběhu II. trimestru
- proteinurie  
exkrece proteinu v moči přesahující .....
- edémy  
až 60% těhotenství

## antihypertenziva – klasifikace hypertenze v těhotenství

---

- preexistující hypertenze
- gestační hypertenze
  - ✓ bez proteinurie
  - ✓ s proteinurií
- preexistující hypertenze + gestační hypertenze s proteinurií
- neklasifikovatelná před porodem

## antihypertenziva – terapie hypertenze v těhotenství

---

- nefarmakologická léčba
  - ✓ hmotnostní redukce se v těhotenství .....
  
- farmakologická léčba
  - ✓ preexistující hypertenze – ..... terapie (!!! NE  
....., .....) )



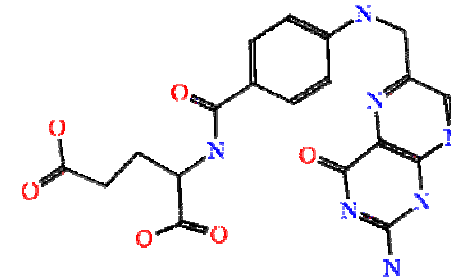
## antihypertenziva – farmakoterapie hypertenze v těhotenství

---

- **centrální  $\alpha$  – agonisté**
  - ✓ .....
- **blokátor  $\alpha$  i  $\beta$  – adrenergních receptorů**
  - ✓ .....
- **$\beta$  – blokátory**
  - ✓ .....
- **blokátory Ca kanálů**
- **diuretika**
  - ✓ .....
- **ACEI, blokátory receptorů pro angiotenzin II**
  - ✓ .....

# kyselina listová - REFERÁT

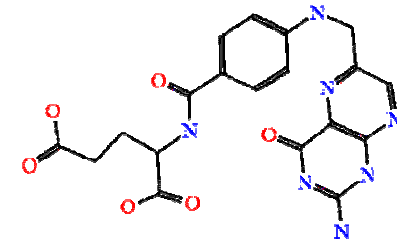
---



## kyselina listová

---

- ..... vlastnosti
- vitamín .....
- ..... průchod placentou
- důležitá u rychle se dělících bb
- optimální denní dávka .....
- účinná forma – .....
- zásobní forma – ..... (játra)  
(vitamín .....
- fortifikace potravin



# vitamíny - REFERÁT

---

vitamíny – VITAMÍN A

---

<b>těhotenství a laktace</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• v dávkách vyšších než 25 000 m.j./den – prokazatelně teratogenní</li></ul>
<b>USA</b>	A, X
<b>AUS</b>	D
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	

vitamíny – VITAMÍN K

---

<b>těhotenství a laktace</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• KI – ve III. trimestru</li></ul>
<b>USA</b>	C, X
<b>AUS</b>	
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	G – ANO L – ANO

## vitamíny – NIACIN

---

<b>těhotenství a laktace</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• v dávkách používaných v léčbě dyslipidemií je v těhotenství KI</li><li>• 20 mg/den</li></ul>
<b>USA</b>	A - C
<b>AUS</b>	B <sub>2</sub>
<b>SRN</b>	
<b>AIPLP</b>	G – ANO L – ANO

## vitamíny v těhotenství

---

- výběr vhodného preparátu
  - ✓ cíleně pro těhotné a kojící ženy
  - ✓ dostatečné množství .....
  - ✓ dostatečné množství ..... (~ ..... µg)
  - ✓ Ca, Mg, Fe
  - ✓ ne více než ..... mg vitamínu C v denní dávce



## závěr – klinická doporučení

---

- vyloučit léky v I. trimestru (pokud je to možné)
- volit prověřené léky
- užívat nejnižší dávku co nejkratší dobu
- zbytečně během krátké doby léky neměnit
- pozor na kombinovanou farmakoterapii (potenciace NÚ), preferovat monoterapii
- preferovat lokální aplikaci
- nutno zohlednit stupeň těhotenství
- používat léky pouze tehdy, kdy prospěch je větší než rizika