

těhotenství proběhlo úspěšně (antifosfolipidový syndrom, nosičství trombofilních mutací apod.). Absolutně tak stoupá počet těhotenství, která jsou z nějakého důvodu více či méně riziková. Tyto všechny faktory se přímo i nepřímo podílejí na potřebě farmakoterapie k zajištění úspěšného průběhu gravidity. Farmakoterapie však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu „in utero“. Proto platí, a to i do budoucna pro většinu léků, apel být co nejvíce obezřetný a zdrženlivý při jejich podávání v průběhu gravidity.

Těhotenství a laktace jsou z hlediska farmakoterapie obdobími, kdy je nutné brát v úvahu při volbě léku kromě možného poškození plodu i ohrožení samotného průběhu těhotenství nebo zdraví novorozence. Působení léku je ovlivněno fyziologickými změnami, ke kterým v průběhu těhotenství dochází a ke kterým je nutné brát zřetel při dávkování léků. K nejdůležitějším změnám patří postupné významné **zvýšení cirkulujícího objemu krve, výrazné zvýšení průtoku krve ledvinami, vznik utero-placentárního oběhu a působení placentárních hormonů**. Mezi matkou a plodem probíhá obousměrný přenos látek. Pro tento přenos má zásadní význam velký povrch placentární membrány. Látky včetně léků mohou procházet placentární bariérou různými transportními mechanismy: prostou difúzí, facilitovanou difúzí, aktivním transportem nebo pomocí pinocytózy.

Zásadní pro výběr léku je jeho **teratogenní potenciál, toxicita pro vyvíjející se plod a charakteristiky, které umožňují jeho průnik placentární bariérou**. Dalšími důležitými faktory jsou **expoziční dávka, celková doba podávání léku, poločas účinku, molekulární hmotnost, vazebná schopnost na plazmatické bílkoviny, distribuční objem, rozpustnost v tucích či vodě, kumulace léku v plodové vodě a potenciál placenty lék z organismu plodu eliminovat**.

Demokratické změny ve společnosti po roce 1989 umožnily, aby se šířily názory odmítající ověřené vědecky podložené medicínské postupy, se kterými se ztotožňuje početně omezená, ale ne bezvýznamná skupina občanů. Odmítají očkování svých dětí, propagují alternativní vedení porodu bez přítomnosti lékařů a uchylují se k metodám přírodní medicíny a léčbě pomocí bylin. Zdaleka ne všechny léčivé byliny jsou v těhotenství bezpečné. Řada kroků těchto alternativních aktivistek může ohrozit je samotné a některé aktivity začínají ohrožovat celou společnost (opětný výskyt některých nemocí, např. spalniček). Setkáváme

se s případy, kdy ženy chronicky nemocné svévolně vysadí v průběhu těhotenství zavedenou medikaci často ze zbytečné obavy, že farmaka poškodí vyvíjející se plod. Neuvědomují si, že nemoc, která přestane být pod kontrolou, může vážně narušit průběh těhotenství a jeho konečný výsledek. Chronicky nemocné ženy by měly vždy své kroky ohledně plánování těhotenství a léčby před zamýšlenou koncepcí konzultovat se svým ošetřujícím lékařem (23, 24).

Zásadním faktorem je časové období těhotenství, ve kterém je lék podáván.

Z tohoto hlediska rozdělujeme gestaci na tato důležitá období:

- **Preimplantační a implantační období**, tj. období trvající přibližně prvních 14 dnů od oplodnění. Zde platí pravidlo „vše nebo nic“. Rýhující se vajíčko, je-li poškozeno, zanikne nebo dokáže dalším dělením lékové poškození beze zbytku eliminovat.
- **Období organogeneze** je z hlediska potenciálního teratogenního působení léků nejcitlivější, a proto vyžaduje nejvyšší opatrnost při volbě podávaných léků. Toto období začíná 3. a končí 9. gestačním týdnem, ale z bezpečnostních důvodů, pro možnou chybu ve výpočtu gestačního stáří, je lépe je o 2 týdny prodloužit.
- **Období fetálního vývoje** je z hlediska teratogenního působení léků relativně nejbezpečnější. Léky však mohou v tomto období působit na plod toxicky, a tak může dojít k závažnějšímu i nevratnému poškození funkce některého z orgánů plodu nebo k negativnímu ovlivnění funkce placenty, které může vést k růstové restrikci plodu (FGR) či potencionálně až k jeho intrauterinní smrti.
- **Poslední měsíc gravidity** vyžaduje zvláštní pozornost. Dlouhodobě působící léky mohou působit na novorozence i po porodu. Novorozenec ztratí možnost eliminovat metabolity placentou. Tak se může snadno stát, že snížená detoxifikační schopnost hlavně nezralých jater novorozence způsobí prodloužené a nežádoucí působení léků.
- **Období laktace** je posledním obdobím, kdy léky podané matce mohou přecházet do mateřského mléka, a tak ovlivnit i organismus novorozence (1, 2, 3, 4, 5, 10).

Posuzování léků z hlediska jejich bezpečnosti

Incidence vrozených vývojových vad se pohybuje v lidské populaci okolo 3 %, a to bez ohledu zda byli novorozenci v průběhu těhotenství vystaveni účinkům nějakého léku nebo ne. To komplikuje v mnoha případech rozpoznání, zda použitý lék má nebo nemá zvýšený teratogenní potenciál. Proto byly zřízeny národní i mezinárodní instituce, které shromažďují zprávy o možných nežádoucích účincích léků a na základě těchto informací vydávají doporučení k jejich použití v průběhu těhotenství. Je známo poměrně málo léků, u kterých je jednoznačně prokázán teratogenní efekt na lidský zárodek. U velké většiny léků zvýšené teratogenní působení prokázáno nebylo, ale protože není možné z etických důvodů léky z hlediska teratogenního působení na lidský zárodek testovat, nelze tyto účinky jednoznačně vyloučit. U řady nových léků chybí dostatek informací.

Léky jsou z hlediska svého možného působení na lidský zárodek kategorizovány. Jedna z celosvětově nejuznávanějších kategorizací léků je podle americké organizace FDA (Food and Drug Administration) uvedena v tab. 1. Poslední novelizací prošla v prosinci 2014 (22). Léky s prokázaným teratogenním účinkem jsou uvedeny v tab. 2. Léky s prokazatelně škodlivým účinkem na plod v období fetálního vývoje uvádí tab. 3. Objevují se stále nové léky a s tím souvisí i potřeba získat aktuální informace o jejich působení v těhotenství (1, 2, 3, 4, 5). V ČR je zřízena teratologická telefonní linka a na internetu jsou dostupné aktuální informace o léčebných prostředcích na celé řadě serverů (www.reprotox.org, www.depts.washington.edu/terisweb, <http://toxnet.nlm.nih.gov>, www.safefetus.com).

Tab. 1. Kategorizace léků podle FDA (novelizace prosinec 2014)

Kategorie	Účinky na lidský plod
A	kontrolované studie u těhotných neprokázaly riziko poškození
B	studie na zvířatech neprokázaly riziko a kontrolované studie u těhotných nebyly provedeny
C	prokazatelné teratogenní nebo embryocidní efekt u zvířat, studie na těhotných nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných
D	existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodů nenahraditelnosti v kritických situacích může být lék podán
X	riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem