

potenciálu, ale také expoziční dávky, délky podávání, poločasu eliminace, distribučním objemem a chemickými vlastnosti jako rozpustnost, resp. schopnost vazby na plazmatické bílkoviny. Všechny změny funkce orgánových soustav je nutné ve zvažované terapii reflektovat s cílem dosažení ekvilibria mezi léčbou efektivní a bezpečnou.

Působení teratogenů v různých obdobích gravidity

Teratogen je exogenní látka, jejíž přítomnost v organismu těhotné ženy může v různých obdobích gravidity iniciovat vznik vrozené vývojové vady, a to strukturální, funkční a behaviorální.

1. **Preimplantační období a blastogeneze** (prvních 14 dní) – platí pravidlo „vše nebo nic“.
2. **Období organogeneze** (3.–9. gestační týden) – možné postižení diferencovaných buněk a vznik strukturálních vad.
3. **Fetální období** – riziko vzniku funkčních a behaviorálních vad.

Etické aspekty výzkumu farmakoterapie u těhotných žen

Klinické humánní studie vlivu léků na těhotné ženy a jejich plody in utero byly historicky eticky neakceptovatelné. V poslední době je tendence chránit těhotné ženy prostřednictvím výzkumu bezpečnostních profilů léků v těhotenství. Prevalenční mezinárodní studie z roku 2014 zahrnující 9 500 těhotných žen z různých kontinentů prokázala, že až 81 % užílo v těhotenství alespoň jeden léčivý přípravek (1). Americká studie z roku 2011 prokazuje, že až 70 % těhotných žen v USA užívalo léky na předpis, přestože pouze 12 léčivých přípravků mělo od FDA (Food and Drug Administration) povolení k užívání v těhotenství (2). Recentní americká studie analyzovala rozsáhlý soubor léků schválený k používání cestou FDA mezi roky 2010 a 2019, přičemž pouze u 10 % byl proveden výzkum na těhotných a v případě zbylých 90 % léků byl výzkum proveden výlučně na březích savců bez relevantních závěrů týkajících se možného vlivu na těhotnou ženu a plod (3).

Klasifikace FDA a PLLR

FDA kategorizuje léčivé přípravky na základě jejich bezpečnostního profilu od kategorie A (nebyl prokázán teratogenní účinek)

až po kategorii X (léky kontraindikované v graviditě). Tato kategorizace byla sice již nahrazena klasifikací PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule), ale původní členění názorně dokumentuje bezpečnostní aspekt při užívání léků v těhotenství (4).

- **Kategorie A:** Výsledky kontrolovaných studií na populaci těhotných žen neprokázaly žádné riziko pro plod.
- **Kategorie B:** Výsledky animálních studií neprokázaly rizika pro plod, ale neexistují kontrolované studie u těhotných žen.
- **Kategorie C:** Výsledky studií na zvířatech prokázaly teratogenní účinky na plod a studie na těhotných ženách nebyly provedeny.
- **Kategorie D:** Existují sice důkazy o riziku pro lidský plod, ale přínosy mohou v život ohrožujících situacích převažovat nad riziky (princip nenahraditelnosti).
- **Kategorie X:** Studie na zvířatech nebo lidech prokázaly abnormality plodu a rizika užívání jednoznačně převažují nad případným přínosem. Tyto léky jsou v těhotenství kontraindikovány.

FDA představila v roce 2015 klasifikaci PLLR, která poskytuje podrobnější informace a apeluje na zdravotníky, aby rozhodnutí o použití léku založili na komplexních datech, a ne na kategorickém dělení. PLLR obsahuje sekce:

1. **Těhotenství:** Zahrnuje informace o potenciálních rizicích léků pro plod, informace pro klinickou praxi a zkušenosti s užíváním léčivých přípravků u těhotných žen.
2. **Kojení:** Tato sekce je věnována přestupu léčivých přípravků do mateřského mléka a jejich možnému vlivu na zdraví kojení.
3. **Ženy a muži s reprodukčním potenciálem:** Informace o účincích léků na plodnost žen a mužů.

Princip racionality a fenomén odloženého mateřství

Při volbě léčivého přípravku u ženy ve fertilním věku je nutné pomyslet na možné počínající či již klinicky potvrzené těhotenství. Vzhledem k současnému fenoménu odloženého mateřství (průměrný věk prvorodiček v ČR se pohybuje okolo 30 let) je výskyt chronických onemocnění s potřebou užívání léků stále častější (5). Na odkládání těhotenství na

pozdější dobu se podílí kombinace socioekonomických a demografických aspektů. Věk ženy však zůstává jedním z hlavních faktorů ovlivňujících fertilitu.

Pokud žena plánuje graviditu, měla by se v rámci prekoncepční přípravy poradit se svým lékařem o případné úpravě chronicky užívaných léků tak, aby se eliminovaly ty s teratogenním účinkem a nasadily se místo nich léky s prokazatelně bezpečným profilem. Neuvážené ukončení chronické léčby může vést ke zhoršení základního onemocnění a negativnímu vlivu na průběh těhotenství. Riziková těhotenství však nejsou zatížena pouze pregestačními nemocemi, ale také pro těhotenství specifickými stavy (preeklampsie, gestační arteriální hypertenze, gestační diabetes mellitus aj.). Spontánně, ale v současnosti i pomocí metod asistované reprodukce, mohou otěhotnět i ženy se závažnými interními, metabolickými či jinými nemocemi, které jsou díky farmakologické léčbě stabilizovány.

Léčba arteriální hypertenze v těhotenství

Nově zachycená hypertenze v těhotenství má zpravidla nejasnou etiologii a nepředvídatelný průběh. Hypertenze v graviditě zvyšuje mateřskou morbiditu a mortalitu, současně potencuje riziko vzniku chronické hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění po ukončení těhotenství (6). Hypertenze se vyskytuje až u 10 % těhotných, a to nejčastěji v posledním měsíci těhotenství (7).

Efektivní léčba vysokého krevního tlaku v těhotenství snižuje riziko vzniku komplikací a umožňuje prodloužit těhotenství až do porodu blízko termínu. Arteriální hypertenze detekovaná před 20. gestačním týdnem těhotenství je zpravidla hypertenzí preexistující (primární či sekundární). Hypertenze se však obvykle objevuje až po 20. týdnu gravidity a označuje se jako gestační. Pokud je doprovázena proteinurií, jedná se o preeklampsii, přičemž její nejzávažnější formu představuje eklampsie (6). Incidence preeklampsie dosahuje v České republice 4–6 %. Časná forma (před 34. gestačním týdnem) se vyskytuje v 1 % (8). Eklampsie je raritní a při kvalitní léčbě preeklampsie se vyskytuje s incidencí 0,05 % (cca 50 případů v ČR ročně). Na primární hypertenzi se až u 20 % pacientek superponu-