

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

Analýza dotazů Lékového informačního centra zaměřených na farmakoterapii
u těhotných a kojících žen

Analysis of enquiries from Drug Information Centre focused on pharmacotherapy of
pregnant and nursing women

Rigorózní práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Konzultant rigorózní práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

Mgr. Eliška Rožníčková

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Dne.....

Podpis.....

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D., a spolu s ní také PharmDr. Petře Rozsivalové za odborné vedení této práce, konzultace a cenné připomínky. Dále děkuji pracovníkům Lékového informačního centra Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové za záštitu ze strany Lékového informačního centra. V neposlední řadě bych zde také ráda vyjádřila poděkování svému manželovi Lukáši Rožníčkovi za pomoc s hlídáním našich dvou synů, bez kterého by tato práce nemohla vzniknout, a rodičům za podporu během rigorózního řízení.

Obsah

| | | |
|-----|--|-----|
| 1 | Úvod a cíl práce | 1 |
| 2 | Teoretická část | 2 |
| 2.1 | Specifika farmakoterapie v těhotenství | 2 |
| 2.2 | Specifika farmakoterapie při kojení | 30 |
| 2.3 | Léková informační centra | 43 |
| 2.4 | Odborné informační zdroje o léčivech | 44 |
| 3 | Praktická část | 74 |
| 3.1 | Metodika práce | 74 |
| 3.2 | Výsledky práce | 80 |
| 3.3 | Diskuze | 104 |
| 3.4 | Závěr | 116 |
| 4 | Seznam tabulek | 117 |
| 5 | Seznam grafů | 119 |
| 6 | Citovaná literatura | 120 |
| 7 | Přílohy | 140 |

Abstrakt

Analýza dotazů Lékového informačního centra zaměřených na farmakoterapii těhotných a kojících žen

Autor: Mgr. Eliška Rožníčková

Konzultant rigorózní práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Česká republika

Úvod: Lékové informační centrum (LIC) Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové (FAF UK a FN HK), založené v roce 1994, se mimo jiné podílí na hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení formou odpovědí na lékové dotazy od zdravotnických pracovníků.

Cíl: Cílem práce byla analýza lékových dotazů LIC FAF UK a FN HK zaměřených na farmakoterapii těhotných a kojících žen v letech 2012–2021.

Metodika: Retrospektivní analýza dotazů evidovaných v databázi LIC za uvedené období se vztahovala na profesi tazatelů, region působení tazatelů, urgentnost a charakter dotazů, anatomicko-terapeuticko-chemickou (ATC) klasifikaci léčiv zahrnutých v dotazech, využití odborné informační zdroje, čas potřebný k řešení dotazů a spokojenost tazatelů. V plných textech odpovědí na dotazy byl analyzován důvod kontaktování LIC, faktory ovlivňující rizikovost léčiv (např. onemocnění, stupeň těhotenství, věk kojence a schopnost léčiv přestupovat přes placentu či do mateřského mléka), závěry doporučení řešitelů LIC a jejich porovnání s běžnými kategorizačními systémy rizik léčiv. V případě dotazování na stejná léčiva bylo porovnáno jejich řešení různými řešiteli. Údaje byly zpracovány pomocí deskriptivní statistiky.

Výsledky: Z celkového počtu 398 dotazů bylo téměř 10 % dotazů zaměřeno na farmakoterapii v těhotenství (14 dotazů) a při kojení (24 dotazů). Tazatelé byli většinou farmaceuti (8; 57,1 % u těhotenství; 19; 79,2 % u kojení) a pracovali zejména v Královehradeckém kraji (3; 21,4 % u těhotenství; 6; 25,0 % u kojení). Nejčastěji

dotazovanými léčivými v těhotenství byla antiepileptika levetiracetam, lamotrigin a pregabalin a v případě kojení antipsychotikum aripiprazol. Nejvíce využívaným informačním zdrojem byl Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (12; 85,7 % u těhotenství; 19; 79,2 % u kojení), Medline/PubMed (11; 78,6 % u těhotenství; 15; 62,5 % u kojení) a Micromedex (9; 64,3 % u těhotenství; 17; 70,8 % u kojení). Nejčastějším důvodem kontaktování LIC bylo hodnocení bezpečnosti léčiv zamýšlených podávat v probíhajícím těhotenství, respektive při kojení. Nejčastější diagnózou byla endokrinní a metabolická onemocnění u dotazů na těhotenství a psychiatrická onemocnění u kojení. Převážně byla dotazovaná léčiva hodnocena jako bezpečná. Míra konzistence závěrů u shodných léčiv byla vysoká (4 z 5; 80,0 %).

Závěr: Ze strany zdravotnických pracovníků byl velký zájem o hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení, a to zejména pro chronická onemocnění. Dotazy se týkaly širokého spektra léčiv, přičemž analýza ukázala na nedostatky nejpoužívanějších kategorizačních systémů rizikovosti léčiv a také na častou neúplnost dodaných informací ze strany tazatelů, které jsou nutné pro přesné stanovení bezpečnosti zejména u potenciálně rizikových léčiv.

Klíčová slova: lékové informační centrum, farmakoterapie, těhotenství, kojení

Abstract

Analysis of enquiries from Drug Information Centre focused on pharmacotherapy of pregnant and breastfeeding women

Author: Mgr. Eliška Rožníčková

Consultant: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Czech Republic

Introduction: The Drug Information Centre (DIC) of the Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, and the University Hospital Hradec Králové (FAF UK and FN HK), established in 1994, has been providing, among other services, safety evaluations of pharmacotherapy used during pregnancy and breastfeeding via answers to drug enquiries from healthcare professionals.

Aim: This study aimed to analyse drug enquiries from the DIC FAF UK and FN HK focused on pharmacotherapy of pregnant and breastfeeding women from 2012 to 2021.

Methods: In the observed period, the retrospective analysis of enquiries registered in the DIC database was focused on the enquirers' profession, the region of the workplace, the urgency and the character of enquiries, the anatomical-therapeutical-chemical classification of drugs included in enquiries, used information resources, time required for solving enquiries and feedback of enquirers. Reasons of contacting the DIC, factors affecting the risk of drugs (e.g. diseases, trimester, the age of infants and the ability of drugs to transfer through the placenta or into breast milk) were analysed in full texts of answers to the enquiries. Furthermore, conclusions of recommendations of the DIC members were analysed and compared with common risk classification systems for drugs. In case of identical drugs solved by different DIC members, the solutions were compared. Data were processed using descriptive statistics.

Results: Out of 398 enquiries, almost 10% were focused on pharmacotherapy used during pregnancy (14 enquiries) and breastfeeding (24 enquiries). Enquirers were mostly asked by pharmacists (8; 57.1% for pregnancy; 19; 79.2% for breastfeeding). Enquirers mostly worked in region of Hradec Králové (3; 21.4% for pregnancy; 6; 25.0% for breastfeeding). The most frequently asked drugs in pregnancy were antiepileptics levetiracetam, lamotrigine and pregabalin and the antipsychotic aripiprazole in breastfeeding. The most used drug information resources were the Automated Information System of Medicinal Products (12; 85.7% in pregnancy; 19; 79.2% in breastfeeding), Medline/PubMed (11; 78.6% in pregnancy; 15; 62.5% in breastfeeding) and Micromedex (9; 64.3% in pregnancy; 17; 70.8% in breastfeeding). The most common reason for contacting the DIC was the evaluation of drug safety intended to be administered during pregnancy and breastfeeding. The most frequent diagnoses were endocrine and metabolic diseases during pregnancy and mental disorders during breastfeeding. Largely, drugs in enquiries were evaluated as safe. The consistency rate of conclusions in case of identical drugs was high (4 of 5, 80.0%).

Conclusions: Healthcare professionals had great interest in evaluations of drug safety during pregnancy and breastfeeding, especially for chronic diseases. A wide range of drugs was analysed, while the analysis showed imperfections of the most widely used risk classification systems for drugs as well as frequent incompleteness of information gave by enquirers, which is necessary for exact determination of drug safety, especially in potentially risky medications.

Key words: drug information centre, pharmacotherapy, pregnancy, breastfeeding

Seznam zkratek

| | |
|----------|---|
| ACE | angiotenzin konvertující enzym |
| ADEC | Australian Drug Evaluation Committee |
| AISLP | Automatizovaný informační systém léčivých přípravků |
| APILAM | Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna (Sdružení pro podporu a výzkum kojení) |
| ASHP | American Society of Health-System Pharmacists |
| ATC | anatomicko-terapeuticko-chemický |
| BNF | British National Formulary |
| BNF-C | British National Formulary for Children |
| CNS | centrální nervový systém |
| CPS | Compendium of Pharmaceuticals and Specialties |
| CRAT | Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (Centrum pro teratogeny) |
| CYP450 | cytochrom P450 |
| ČR | Česká republika |
| DART | Developmental and Reproductive Toxicology |
| EFEMERIS | Évaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques (hodnocení rizik léčiv u těhotných žen) |
| EMB | evidence-based medicine (medicína založená na důkazech) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| ENTIS | European Network of Teratology Information Services |
| EUROCAT | European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins |

| | |
|--------|--|
| FAF UK | Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy |
| FASS | Farmaceutiska Specialiteter in Sverige (informace o léčivech ve Švédsku) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FN HK | Fakultní nemocnice Hradec Králové |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| HSDB | Hazardous Substances Data Bank |
| ICBDSR | International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research |
| IPA | International Pharmaceutical Abstracts |
| IQ | inteligentní kvocient |
| KAM | komplementární a alternativní medicína |
| LIC | lékové informační centrum |
| LP | léčivý přípravek |
| MIC | Maternity and Infant Care |
| MIMS | Monthly Index of Medical Specialities |
| MKN | mezinárodní klasifikace nemocí |
| MSDS | Material Safety Data Sheets |
| NHS | National Health Service |
| NÚ | nežádoucí účinky |
| OIZ | odborné informační zdroje |
| OTIS | Organisation of Teratology Information Specialists |
| PDR | Prescribers' Digital Reference |
| PLLR | Pregnancy and Lactation Labeling Rule |

| | |
|--------|---|
| POMME | Prescription Médicaments Mères Enfants (léčiva na předpis pro matky a děti) |
| SD | směrodatná odchylka |
| SmPC | souhrn údajů o přípravku |
| SPS | Specialist Pharmacy Services |
| SÚKL | Státní úřad pro kontrolu léčiv |
| TERIS | Teratogen Information System |
| TIS | teratologická informační služba |
| UGT | uridin-difosfát-glukuronosyl-transferáza |
| UKMI | United Kingdom Medicines Information |
| UKTIS | United Kingdom Teratology Information Service |
| UNESCO | United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization |
| USA | Spojené státy americké |
| WHO | World Health Organization |

1 Úvod a cíl práce

Hlavním a nejdůležitějším úkolem lékových informačních center (LIC) je poskytování poradenství o léčivech s cílem zlepšit péči pacientů podle medicíny založené na důkazech (EBM). Součástí služeb LIC je také hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Jedná se o stav, kdy je nutné zhodnotit stávající farmakoterapii (případně hledat bezpečnější alternativy) u chronických onemocnění či správně vybrat vhodnou farmakoterapii u nově vzniklých onemocnění a zdravotních komplikací, jejichž léčba je v těhotenství a při kojení často nezbytná (1).

Problematika bezpečnosti podávání léčiv v těhotenství a při kojení stále nabývá na významu. V populaci se zvyšuje výskyt onemocnění vyžadujících farmakoterapeutický zásah, často i v mladém věku. Na trhu neustále přibývají nové léčivé přípravky (LP). Trendem je také odkládání početí na pozdější věk rodičky a zvyšování prevalence kojení s podporou prodlužování jeho délky. Vzniká tak větší poptávka po aktuálních a relevantních informacích o bezpečnosti farmakoterapie ze strany pacientek i zdravotnických pracovníků. Poskytování odborných informací o léčivech patří mezi nejzákladnější a nejdůležitější dovednosti farmaceutů. Základním zdrojem dat týkajících se účinnosti a bezpečnosti registrovaných LP je obvykle souhrn informací o přípravku (SmPC). Ten sice obsahuje oddíl 4.6 Těhotenství a kojení, avšak často s sebou nese nedostatek validních údajů a nabádá zdravotníky k přílišné opatrnosti, aniž by důsledně vysvětlil pozadí oficiálního doporučení. Teoretické údaje vyčtené z SmPC je proto vhodné doplnit o další odborné informační zdroje (OIZ), respektive o konkrétní klinické zkušenosti (2, 3).

Práce se věnuje analýze dotazů zaměřených na farmakoterapii těhotných a kojících žen v Lékovém informačním centru při Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnici Hradec Králové (FAF UK a FN HK).

2 Teoretická část

Teoretická část práce se zabývá specifiky farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Popisuje vliv fyziologických změn v těhotenství na podání léčiv, faktory ovlivňující přestup léčiv do mateřského mléka či problematiku adherence k farmakoterapii v těhotenství a při kojení. Nabízí náhled do současných českých i zahraničních OIZ a zdravotnické literatury mimo SmPC. Práce uvádí faktory, které mohou ovlivnit hodnocení bezpečnosti farmakoterapie, a popisuje nejběžnější kategorizační systémy rizik podání léčiv.

2.1 Specifika farmakoterapie v těhotenství

V současné době se zdravotničtí pracovníci stále častěji setkávají s potřebou farmakoterapie v těhotenství. Onemocnění může negativně ovlivnit těhotenství a vývoj plodu, stejně tak těhotenství může změnit průběh onemocnění. Zvyšuje se průměrný věk a morbidita rodiček (v roce 1993 25 let, v roce 2018 30 let) (4). Ženy si tak s sebou do těhotenství přinášejí čím dál častěji i chronická onemocnění. Stoupá také počet těhotenství, která jsou z různých důvodů riziková. Farmakoterapie se tak stává důležitým pomocníkem k zajištění úspěšného průběhu těhotenství. Zároveň však nesmí představovat zvýšené riziko pro vývoj plodu a ohrožovat průběh těhotenství či zdraví dítěte a ženy. Část žen navíc může užívat léčiva v kritickém období organogeneze, kdy ještě o svém probíhajícím těhotenství neví. Zejména u nových léčiv je pak typický nedostatek informací o bezpečnosti užití v těhotenství. Je proto na místě opatrný přístup k léčbě. Situaci neulehčil ani farmaceutický průmysl, který zaujal bezpečnou pozici. Zahrnul těhotenství do kategorie kontraindikace v SmPC či odkazuje na pečlivé zvážení prospěchu léčby a zhodnocení všech rizik pro plod (2, 5).

Přílišná opatrnost a ve výsledku rezignace na léčbu představuje nebezpečné východisko. Těhotnou ženu neléčit s odvoláním na rizikovost léčby dle oficiálně platného SmPC je považováno za *non lege artis* postup. Mnoho onemocnění při plném rozvinutí představuje mnohem větší riziko pro matku i plod než samotné podání léčiv (5, 6). Níže jsou uvedeny tři příklady.

Bez farmakologického zásahu v těhotenství při diagnostikované arteriální hypertenzi, zejména jejích těžších formách, dochází k poruchám placentárního oběhu a nedostatečnému zásobování plodu kyslíkem a živinami. Výsledkem je zpomalení růstu a vývoje plodu. Může se vyskytnout proteinurie, preeklampsie či eklampsie. Hypertenze nese celosvětové prvenství v příčinách morbidity i mortality matky, plodu či novorozence. Tímto onemocněním trpí přibližně 10 % těhotných žen (7).

Na vliv tepla je velmi vnímavý centrální nervový systém (CNS) plodu. V literatuře jsou popsány případy defektů nervové trubice. Při tělesné teplotě nad 38 °C u těhotné ženy by tak měla být nasazena antipyretika (8).

Problematika těhotenství u žen s epilepsií je mimořádně složitá a komplexní téma. Co se týče incidence tohoto onemocnění, spadá sem asi 0,7 % všech těhotenství, přičemž u třetiny žen dochází v průběhu těhotenství ke zhoršení kompenzace onemocnění. Epileptický záchvat může vyvolat hypoxii embrya či plodu. Rizikový je také možný úraz ženy během ztráty vědomí a možné poranění plodu. Je zjištěno rovněž zvýšené riziko potratu, předčasného porodu či preeklampsie (5, 6).

2.1.1 Fyziologické změny v těhotenství

Fyziologické změny v těhotenství ovlivňují většinu orgánových systémů (např. kardiovaskulární, gastrointestinální, hemokoagulační a endokrinní systém, plicní a renální funkce). Mnohé z těchto změn začínají už v časném těhotenství. Mají také podstatný vliv na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léčiv. Tyto změny orgánových systémů jsou reverzibilní. Vracejí se na původní úroveň v průběhu několika měsíců po porodu (2). Níže je uveden bližší popis.

V těhotenství se zvyšuje kontraktilita i poddajnost myokardu. Zvýšení srdeční frekvence a tepového objemu vede k 30–50% nárůstu srdečního výdeje už v začátku těhotenství. Zvyšuje se celková tělesná voda a objem krve, naopak klesá koncentrace sérového albuminu a hemoglobinu. Progesteron a prostaglandiny svým vazodilatačním účinkem sekundárně snižují vaskulární rezistenci a krevní tlak. Krevní tlak dosahuje minima ve 24. týdnu (pokles o 5–15 mm Hg), pak začíná pozvolna stoupat. To je důležité u žen s preexistující arteriální hypertenzí (asi 5 % těhotných žen), které užívají

antihypertenziva. Chronickou farmakoterapii při mírné hypertenzi u žen s nekomplikovaným těhotenstvím lze v průběhu 1. trimestru snížit či zcela vysadit. Těhotné hypertoničky je vhodné častěji sledovat a monitorovat krevní tlak. Gestační hypertenze (přibližně 5 % těhotných žen) většinou vzniká ve 3. trimestru těhotenství. V průběhu šestinedělí zcela vymizí. Hypertenze v těhotenství u žen představuje zvýšené kardiovaskulární riziko. Nefarmakologická léčba (např. omezení soli a redukce hmotnosti) není v těhotenství vhodná, doporučuje se tak léčba farmakoterapeutická (např. metyldopa, blokátory kalciového kanálu či betablokátory) (7, 9).

Zvýšená hladina progesteronu vede k opožděnému vyprazdňování žaludku a prodloužení doby průchodu tenkým střevem (o 30–50 %). Zvýšený žaludeční tlak a snížený svalový tonus dolního jícnového svěrače může vyústit v gastroezofageální reflux. Příznaky refluxu se objevují až u 80 % těhotných žen ve 3. trimestru. Pokud nedojde po úpravě stravovacích návyků (např. častější příjem potravy v menších porcích, zvýšená poloha horní části těla při spánku, omezení dráždivých a kyselých potravin) je na místě doporučit farmakoterapeutickou léčbu (např. antacida či inhibitory protonové pumpy) (5, 6).

Během těhotenství se zvyšuje počet leukocytů i erytrocytů (o 30 %). Zvyšuje se také objem plazmy, ale podstatně více než krevní elementy, což vede k fyziologické anémii. Ta vrcholí obvykle ve 3. trimestru. Prevalence anémie v těhotenství je vysoká (20–60 %). Může se stát klinicky významnou, pokud těhotná žena byla anemická již v období před začátkem těhotenství. Anémie může být ještě prohloubena v poporodním období vlivem krevních ztrát a při kojení. Rizika těhotenské anémie se týkají zdraví matky (např. preeklampsie, snížená odolnost vůči infekcím, poruchy kojení) i vývoje plodu (např. potrat či předčasný porod). Odborníci proto doporučují u rizikových těhotných pacientek suplementaci solemi železa či kyselinou listovou (5, 9, 10).

Těhotenství je charakterizováno hyperkoagulačním stavem. Ten má minimalizovat ztráty krve po porodu, ale také vede k vyššímu riziku tromboembolizmu. Toto riziko kulminuje v době porodu a šestinedělí. Těhotné ženy se zvýšeným rizikem tromboembolie (např. osobní nebo rodinná anamnéza tromboembolické nemoci,

hormonální léčba, asistovaná reprodukce, trombofilie či komplikovaný porod) by měly dostávat profylakticky antikoagulační léčbu (např. nízkomolekulární hepariny) (9, 11).

Renální průtok krve i rychlost glomerulární filtrace je zvýšena (až o 50 %). Vlivem progesteronu a relaxinu na hladkou svalovinu dochází ke stáze moči, což predisponuje těhotné ženy k náchylnosti na infekce močových cest. Ty jsou spojeny s riziky pro matku (např. rozvoj pyelonefritidy, sepse či renální selhání) i plod (např. předčasný porod či nízká porodní váha). Z tohoto důvodu je doporučeno provádět screening bakteriurie u těhotných žen. V případě pozitivního nálezu je doporučená antibiotická léčba dle výsledku kulturačního vyšetření (nejčastěji amoxicilin, cefalosporiny či nitrofurantoin) (2, 12).

Těhotenství je spojeno se zvýšením dechového objemu (o 30–50 %) a minutové ventilace vlivem progesteronu. V důsledku tlaku bránice je snižena funkční reziduální a celková plicní kapacita. Stoupá také spotřeba kyslíku (až o 35 %). Fyziologická dušnost se objevuje až u 70 % těhotných žen. U žen se zejména těžkým astmatem může dojít k častějším exacerbacím onemocnění. Těhotné ženy s astmatem by proto měly být v pravidelné péči alergologa či pneumologa. Cílem farmakoterapie je zajistit správnou oxygenaci matky i plodu. Doporučeno je také odstranění či minimalizace provokačních faktorů či spouštěčů onemocnění (např. cigaretový kouř, alergeny či chemikálie) (2, 5).

Štítná žláza zvyšuje produkci hormonů tetrajodthyroninu i trijodthyroninu už v 1. polovině těhotenství. U žen s hypotyreózou se doporučuje, aby zvýšily dávku levothyroxinu o 30 % na začátku těhotenství, byly sledovány v průběhu těhotenství a v poporodním období opět dávku snížily (9).

2.1.2 Změny ve farmakokinetice léčiv v těhotenství

Absorpce

Absorpcí se rozumí pohyb léčiv z místa podání do systémového oběhu. Léčiva, která jsou podávána intravaskulárně, jsou 100 % biologicky dostupná. Většina léčiv se ale podává extravaskulárně. Zpoždění či ztráta léčiv během absorpce může přispívat k nežádoucím účinkům (NÚ) či selhání léčby. Intramuskulární, subkutánní,

transdermální, intranasální či intravaginální podání pravděpodobně usnadňuje absorpci zvýšeným průtokem krve a vazodilatací. Největší variabilita je ale v absorpci léčiv po perorálním podání. Léčiva absorbovaná přes gastrointestinální trakt mohou být ovlivněna emezí často se vyskytující zejména v 1. trimestru těhotenství. To má za následek snížení plazmatických koncentrací léčiv. Ženám s nevolností se doporučuje užívat léčiva v době, kdy je nevolnost minimální (6, 13).

Zvýšení pH v žaludku ovlivňuje ionizaci slabě kyselých léčiv (např. sulfonamidy, nesteroidní antiflogistika, diuretika nebo β -laktamová antibiotika) a může snížit jejich absorpci. Prodloužení vyprazdňování žaludku a střeva může ovlivnit dobu dosažení maximálních koncentrací v plazmě, zejména když je potřeba zajistit rychlý nástup účinku. Celkově mají ale gastrointestinální změny v těhotenství jen minimální vliv na biologickou dostupnost a terapeutický účinek léčiv především při jejich opakovaném podání (6, 13, 14).

Na úrovni absorpce může docházet k interakcím mezi podanými léčivy, což může vést k selhání terapeutického účinku (např. antacida obsahující ionty Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} či antianemické LP obsahující Fe^{2+} mohou chelatovat současně podávaná léčiva, např. některá antibiotika nebo levothyroxin) (9).

Distribuce

Distribuce popisuje reverzibilní přenos léčiv po dosažení systémové cirkulace. Zvýšená celková tělesná voda v organizmu zvyšuje distribuci hydrofilních léčiv (např. peniciliny, diuretika) což vede k nižším plazmatickým koncentracím. Nejvíce se pokles projeví u hydrofilních léčiv s nízkým distribučním objemem (např. acetylsalicylová kyselina, furosemid). Zvětšený tělesný tuk zase zvyšuje distribuční objem lipofilních léčiv (např. léčiva ovlivňující CNS či steroidní hormony) (6).

Na distribuci léčiv má vliv také vazba na plazmatické proteiny. Snížená vazba na plazmatické proteiny vede k vyšším koncentracím volného léčiva a podporuje distribuci do tkání. Pokud jsou léčiva vysoce vázána na albumin (99 %, např. digoxin, midazolam, fenytoin) už malý pokles vazby (na 98 %) se promítne zdvojnásobením volné frakce. U těchto léčiv by proto měla být titrace dávky založena na sledování koncentrace volné frakce než na celkové koncentraci v plazmě (9, 14).

Distribuci může měnit i rozdílné pH mateřské a fetální krve. pH plodu (7,3) je nižší než pH matky (7,4). Méně ionizovaná slabě bazická léčiva pronikají lépe přes placentární bariéru. Při kontaktu s kyslejší krví plodu ionizují, klesá jejich fetální koncentrace. Utvoří se koncentrační gradient a pohybují se z matky do plodu. Léčiva se slabě bazickou povahou (např. lidokain, metronidazol či kodein) se mohou v plodu koncentrovat. Existují však jen omezené údaje týkající se klinického dopadu těchto změn na následnou úpravu dávkování léčiv (14).

Biotransformace

Hormonální změny v průběhu těhotenství ovlivňují také biotransformaci léčiv. Metabolická aktivita některých izoenzymů cytochromu P450 (CYP450) je zesílena (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9). U izoenzymu CYP1A2 a CYP2C19 dochází naopak k oslabení jejich aktivity (15). Příklady substrátů CYP450 jsou uvedeny v tab. 1.

Změny v metabolismu léčiv nemusí mít konečné důsledky pro úpravu dávkování v těhotenství. Například ondansetron je metabolizován cestami přes izoenzym CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2 a CYP2D6. Efekt cytochromu P450 v těhotenství je tak různý. Zatímco u CYP1A2 je aktivita ondansetronu snížena, naopak u CYP3A4 a CYP2D6 je zase zvýšena. Tyto obousměrné pochody tak mohou vysvětlovat to, že v konečném důsledku není clearance ondansetronu v těhotenství významněji ovlivněna (9, 16).

Z jiných skupin enzymů vykazuje vyšší aktivitu izoenzym uridin-difosfát-glukuronosyl-transferáza (UGT1A4). Například u lamotriginu je hlášeno zvýšení clearance až o 60 %. Potřeba upravit dávku u léčiv dominantně metabolizovaných těmito konkrétními izoenzymy tak může reálně nastat. Týká se to zejména léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím (lamotrigin, gabapentin, levetiracetam, teofylin, vankomycin apod.), kdy zvýšená clearance v těhotenství může vést k subterapeutickým koncentracím a zhoršení kontroly onemocnění. Naopak, aby se předešlo zvýšené toxicitě léčiv v poporodním období, může být nutné dávku zase snížit. V případě lamotriginu se proto doporučuje pravidelné sledování sérových koncentrací ještě před otěhotněním a až do poporodního období. Dle potřeby je pak doporučeno dávku upravit (17).

Míra aktivity těchto enzymů a schopnost hepatální biotransformace závisí také na individuálním genotypu budoucí matky. Svou roli zde navíc zastupují i negenetické faktory (přidružená onemocnění, souběžná farmakoterapie, kouření apod.) (18).

Také plod je schopen metabolizovat léčiva. Enzymatické procesy začínají probíhat už od 8. týdne po koncepci. Jejich aktivita je však velmi nízká (6).

Tabulka 1. Příklady substrátů cytochromu P450

| CYP3A4 | CYP2D6 | CYP2C9 | CYP2C19 | CYP1A2 |
|-------------|----------------|----------------|--------------|------------|
| alprazolam | amitriptylin | diklofenak | citalopram | klozapin |
| amlodipin | dextrometorfan | fenytoin | escitalopram | kofein |
| buspiron | kodein | flurbiprofen | esomeprazol | lidokain |
| citalopram | fluoxetin | glipizid | klopidogrel | olanzapin |
| diltiazem | fluvoxamin | ibuprofen | omeprazol | ondasetron |
| felodipin | haloperidol | losartan | proguanil | teofylin |
| fentanyl | imipramin | naproxen | sertralin | |
| itakonazol | metoprolol | omeprazol | | |
| lidokain | nortriptylin | piroxikam | | |
| loratadin | paroxetin | sulfametoxazol | | |
| midazolam | prometazin | vorikonazol | | |
| simvastatin | propafenon | warfarin | | |
| zolpidem | venlafaxin | | | |

Převzato a upraveno z (15)

Exkrece

Renální exkrece léčiv závisí na glomerulární filtraci, tubulární sekreci a reabsorpci. Zhruba třetina léčiv je primárně eliminována ledvinami. Porozumění změnám ledvinných funkcí v těhotenství je důležité pro optimalizaci dávkování zejména renálně závislých léčiv (např. lithium, digoxin, atenolol, penicilin V, amoxicilin či cefuroxim-axetil). Zvýšená renální clearance může vést ke zvýšení eliminace a kratšímu poločasu léčiv. Tyto změny jsou nejmarkantnější ve 34. týdnu těhotenství. Například v případě amoxicilinu činí zvýšení renální clearance až 50 %. Pro praxi to pak znamená, že dávka léčiva u těhotných žen by měla být zvýšena oproti dávce u žen netěhotných (15).

Existuje jen málo studií zkoumajících vliv těhotenství na farmakokinetiku léčiv. Když už jsou data dostupná, tak se často tykají zdravých rodiček s nekomplikovaným průběhem těhotenství. Dalším charakteristickým prvkem jsou studie o malém vzorku pacientek. Limitací jsou také individuální rozdíly fází těhotenství. Většinou se názory na nezbytnost úpravy dávky stran změněné farmakokinetiky u odborníků liší. V současnosti neexistují žádná dávkovací schémata cílená na těhotenství jako např. doporučené dávky léčiv při selhávání ledvin nebo u malých dětí. K optimalizaci farmakoterapie pro těhotné ženy jsou zapotřebí další studie, které se zabývají těmito omezeními (9, 14).

V roce 2022 odstartoval projekt Model Adjusted Doses for All Mothers. Projekt je výsledkem spolupráce mezi nizozemskými univerzitami v Radboud a Maastricht a teratologickou informační službou (TIS) Lareb. Využívá počítačového modelování, které napodobuje fyziologii těhotných žen a plodů. Projekt cílí na tvorbu nových doporučení pro dávkování léčiv v těhotenství, které budou zpřístupněny zdravotníkům i veřejnosti (19).

2.1.3 Změny ve farmakodynamice léčiv v těhotenství

Farmakodynamické změny v těhotenství lze pozorovat u různých skupin léčiv. Těhotné ženy jsou citlivější např. na celková i lokální anestetika. Jak a proč se tomu děje, není odborníkům jasné. Přiklání se k vlivu progesteronu. Změny farmakodynamiky léčiv jsou pozorovány v CNS (např. zhoršení příznaků deprese v pozdním těhotenství) a kardiovaskulárním systému. Ženy s rizikem srdečního selhání (např. s mitrální stenózou) jsou v těhotenství pravděpodobně dekompenzovány, když se srdeční výdej v pozdním těhotenství zvýší. To může mít dopad na dávková schémata některých léčiv. V těhotenství se mění také stav imunitního systému, což může ovlivnit zejména průběh autoimunitních onemocnění. Je proto žádoucí těhotenství plánovat, dodržovat léčebný plán a častěji ženy kontrolovat (5, 20).

K řešení farmakodynamických změn v těhotenství je zapotřebí více výzkumu. Studie by měly porovnávat vztahy mezi dávkou a účinkem u žen užívajících léčiva v různých stádiích těhotenství s ženami užívajícími léčiva před a po těhotenství (20).

2.1.4 Vývojová období těhotenství

Důležitým faktorem pro správný výběr léčiv je časové období gestace. Z tohoto hlediska je těhotenství rozděleno do pěti důležitých období (6).

Preimplantační a implantační období trvá prvních 14 dní od oplodnění. Probíhá intenzivní blastogeneze, vzniká zygota. Pro toto období je typické pravidlo „vše nebo nic“. Blastocysta při větším poškození odumírá, dochází ke spontánnímu potratu (5, 6).

Nejcitlivějším obdobím z pohledu potencionálních teratogenních účinků léčiv je období organogeneze. Období začíná 3. a končí 9. gestačním týdnem. Dochází k tvorbě orgánů a orgánových soustav, napojení na cirkulaci matky a diferenciaci placenty. Je proto nezbytná opatrnost při volbě léčiv. To komplikuje také fakt, že řada žen o svém těhotenství v této době neví. Mohou zde vznikat rozsáhlé malformace, defekty neurální trubice, srdeční či cévní anomálie aj. Teratogenní účinky byly prokázány např. u některých antikonvulziv, cytostatik, warfarinu, lithia, methotrexátu či derivátů retinolu (5).

Devátým gestačním týdnem navozuje další vývojové stadium, a to fetogeneze. Diferenciace orgánů je dokončena, plod dozrává. Z hlediska teratogenního působení je toto období relativně nejbezpečnější. Obvykle již nedochází ke vzniku malformací, možné cytotoxické účinky léčiv však mohou vyústit v různé funkční poruchy orgánů. Může dojít k závažnějšímu, leckdy i nevratnému poškození, např. fetální alkoholový syndrom nebo renální insuficience po podání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (5).

Poslední měsíc těhotenství vyžaduje zvláštní pozornost. Existuje možnost působení léčiv na novorozence, zejména těch s dlouhodobým účinkem. Již není možnost eliminace přes placentu a eliminační orgány novorozence jsou ještě nevyzrálé (2).

Dalším plynule navazujícím obdobím je kojení. Léčiva podaná matce mohou přecházet do mateřského mléka a ovlivňovat organismus novorozence (2).

O problematice farmakoterapie při kojení bude pojednáno podrobněji v samostatné kapitole, str. 30.

Každý orgán vyvíjejícího se zárodka má určité období, kdy je na vliv teratogenních NÚ léčiv nejcitlivější. Kritická perioda je zobecněna jako 15.–56. den po koncepci, pro plody mužského pohlaví pak 15.–90. den, kdy se vyvíjí pohlavní orgány. Pouze několik léčiv způsobuje malformace ve 2. a 3. trimestru (např. tetracykliny, které způsobují ireverzibilní žlutohnědé zbarvení zubů, antagonisté receptoru pro angiotensin II či inhibitory ACE způsobující zmenšení lebky plodu a renální vady) (6).

Dalším důležitým faktorem pro rozdílnou odpověď organismu na léčiva jsou genetické odchylky v populaci, např. u fenytoinu se může vyvinout hydantoinátový syndrom či jen některé jeho znaky, většina plodů ale není poškozena vůbec (6).

2.1.5 Adherence těhotných žen k farmakoterapii

Dostupné informace naznačují, že nedodržování farmakoterapie je běžný problém i v populaci těhotných žen. Na jedné straně mohou být těhotné ženy motivovány k udržení základního onemocnění pod kontrolou, zatímco na druhé straně strach a úzkost ohledně potenciálních NÚ léčiv mohou vyústit v nedodržování farmakoterapie. Poskytování EBM informací o riziku NÚ léčiv v těhotenství by proto mělo probíhat ideálně ještě prekoncepčně (21, 22).

Nedodržování farmakoterapie může mít mnoho forem. Mezi nejčastější patří opoždění nebo vynechání dávky či přerušení podání léčiv. Nejčastějším uváděným důvodem non-adherence u těhotných žen je strach z poškození nenarozeného dítěte vlivem předepsané farmakoterapie. Vnímání teratogenního rizika neplatí pro všechny kategorie léčiv stejně. Těhotné ženy se obávají zejména NÚ léčiv ovlivňujících CNS. Vnímání bezpečnosti farmakoterapie těhotných žen závisí také na jejich vzdělání, např. u těhotných žen se zdravotnickým vzděláním je vnímání rizika nižší než u žen, které zdravotnické vzdělání nemají (22).

Adherence těhotných žen je vysoká (70–100 %) u léčiv používaných při léčbě chronických onemocnění jako např. diabetes mellitus závislý na inzulínu, onemocnění

štítné žlázy, epilepsie, deprese, astma a arteriální hypertenze. Nízká adherence je typická pro krátkodobou léčbu, např. u antihistaminik, antibiotik či antacid (23).

V případě studií adherence u HIV-infikovaných těhotných žen existuje vysoká adherence. Naprostá většina žen v průzkumu uvedla jako hlavní důvod zdraví jejich dítěte. Významným faktorem úspěšnosti byla také jednoduchost dávkovacího režimu. Čím méně podaných denních dávek, tím lepší byla adherence. Nízká adherence s farmakoterapií má zde zásadní vliv na vznik viru rezistentního na dané léčivo, progresi onemocnění a perinatální přenos viru na dítě (24).

Ukázalo se, že těhotné ženy mají obecně tendenci spíše přeceňovat rizika spojená s užíváním léčiv v těhotenství. Farmaceuti mohou identifikovat ženy s nedostatečně kontrolovaným onemocněním v důsledku neúplného dodržování farmakoterapie a poskytnout jim odborné poradenství. Lepší informovanost těhotných žen by mohla zmírnit jejich obavy z farmakoterapie. Je zapotřebí identifikovat a vyhodnotit další strategie, jež povedou ke zlepšení adherence těhotných žen, např. dle studie kanadské TIS Motherisk 60 % z dotázaných těhotných žen, které předtím vysadily antidepresiva, uvedlo, že po poskytnutém poradenství zahájily léčbu během několika dní (24).

2.1.6 Historie teratologie

Studiem příčin a mechanismů původu vývojových vad vlivem teratogenů se zabývá teratologie. Ta popisuje vývojové vady jako odchylky od normální stavby těla či orgánů vzniklé v průběhu zárodečného vývoje. Rozděluje je dále dle mechanismu vzniku, četnosti a klinického obrazu. Teratogenem se pak rozumí jakýkoliv vnější faktor, jenž je schopen v těhotenství u žen způsobit vznik vrozených vad. Teratogenní vliv se dále dělí na fyzikální, chemický či biologický. Mezi fyzikální teratogeny patří ionizující záření či hypertermie. Pod biologické vlivy pak spadají různá onemocnění žen (např. diabetes, infekce, epilepsie). Konečně u chemických teratogenů se jedná např. o léčiva, alkohol, nikotin, ostatní drogy a těžké kovy (5, 6).

Teratogenní NÚ léčiv se začaly velmi intenzivně zkoumat a sledovat zejména ve 20. století. Na počátku 60. let nastala tzv. thalidomidová aféra. Thalidomid byl

registrován jako sedativní léčivo v indikaci nespavosti a ranní nevolnosti u těhotných žen v roce 1956 v Evropě. V roce 1962 epidemiologické studie prokázaly, že je příčinou thalidomidové epidemie. Jednalo se o komplex vývojových vad typicky na končetinách. Postižen byl i urogenitál, trávicí soustava, oči, uši či plíce. Přesný počet postižených dětí není znám, stejně jako počty spontánních potratů či mrtvě narozených dětí. Neexistovaly totiž žádné organizace, které by četnost vrozených vývojových vad či výsledky expozic léčivům v těhotenství zkoumaly (25).

Thalidomidová epidemie tak znamenala vznik a rozvoj farmakovigilance ve světě. Ve Spojeném království v roce 1968 vznikl Výbor pro bezpečnost léčiv. Ve stejném roce také Světová zdravotnická organizace (WHO) zřídila mezinárodní úřad pro sběr a shromažďování informací pro monitorování léčiv. Bylo posíleno prokazování bezpečnosti léčiv. Vznikaly nové metody studia NÚ léčiv na velkém počtu pacientů. Spojení oborů klinické farmakologie a epidemiologie vyústilo ve vznik nového vědeckého oboru farmakoepidemiologie. Ta se stala mimo jiné základem postmarketingového sledování léčiv a posuzování poměru rizika a přínosu léčby u konkrétních pacientů (25, 26).

V průběhu 60. let také začaly vznikat registry vrozených vývojových vad, mezi prvními v roce 1964 i ten československý. Dnes probíhá pravidelné hlášení na úrovni národní (Národní registr vrozených vývojových vad České republiky), celoevropské (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins, EUROCAT) a celosvětové (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, ICBD SR) (27–29). V roce 1990 vznikly organizace European Network of Teratology Information Services (ENTIS) pro Evropu a Organisation of Teratology Information Specialists (OTIS) pro Spojené státy americké (USA) a Kanadu (30, 31). Podrobnější informace o jednotlivých organizacích jsou uvedeny v kapitole Zdroje dat pro studie bezpečnosti léčiv v těhotenství, str. 17.

Česká TIS byla založena v Praze v roce 1996 jako první ze zemí bývalého východního bloku. Od počátku je členem ENTIS. Na Slovensku, v Polsku, Maďarsku, Rumunsku, Albánii či Bulharsku sice mohou existovat přidružené organizace s podporou farmakovigilance v těhotenství, neprovozují ale poradenskou službu. Více

podrobností o českém TIS je uvedeno v kapitole Léková informační centra, str. 43. V Rusku bylo založeno Lékařské centrum pro bezpečnost léčiv v těhotenství a kojení až v roce 2010, a to v Petrohradu (30, 32). Níže jsou prezentovány příklady prvních sledování bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství.

V 60. letech minulého století proběhlo první sledování antikonvulzivní terapie v souvislosti NÚ léčiv na plod. O několik let později se v dalších publikovaných studiích potvrdilo riziko léčby fenytoinem a staršími antikonvulzivy a vzniku malformací, typicky orofaciálního rozštěpu či kardiovaskulárních poruch. V tomto období se také poprvé objevila zpráva předpokládající vznik typických vývojových malformací u warfarinu. Byly popsány nasální hypoplazie, chondrodystrofie aj. Zjistilo se, že nejkritičtějšími obdobím ve vývoji je 6.–9. týden těhotenství. Užívá-li warfarin žena ve fertilním věku, je nutné ji poučit o neprodleném kontaktování lékaře v případě zjištění těhotenství. V současnosti je indikací pro použití warfarinu v těhotenství pouze přítomnost mechanické náhrady srdeční chlopně u matky (5, 33).

V 80. letech bylo popsáno riziko užití valproátu ve spojení s defektem neurální trubice. O valproátu je pojednáno podrobněji níže. Také se objevily zprávy o NÚ retinoidů na plod. Bylo zjištěno negativní působení isotretinoinu při vývoji lebky, obličeje, srdeční soustavy, CNS aj. V současnosti platí při terapii systémovými retinoidy u žen ve fertilním věku splnění podmínek Programu prevence početí (účinná antikoncepce po dobu užívání, bezpečnostní interval po vysazení léčby, opakované těhotenské testy aj.) (5, 33).

Riziko NÚ způsobené farmakoterapií se může projevit ihned po narození nebo později v průběhu života či až v dospělosti. Tak tomu bylo v případě adenokarcinomů vaginy u dívek po pubertě, jejichž matky užívaly v těhotenství diethylstilbestrol. Jednalo se o první syntetický hormon, který bylo možné podávat ústy. Byl používán k léčbě hrozícího potratu a dalších těhotenských obtíží od 40. do 70. let minulého století. U mužů se onemocnění projevovalo vznikem defektu genitálu či výskytem neplodnosti (15).

Dalším případem, kdy se NÚ léčby nemusí nutně projevit ihned po narození, je antikonvulzivum valproát. Co se týče hlediska bezpečnosti užití v těhotenství, je ze

všech antikonvulziv vůbec nejproblematictější. Je účinný u všech typů záchvatů, avšak u fertálních žen je lepší se mu vyhnout, pokud to situace umožňuje. Po jeho expozici jsou popisovány u plodů dysmorfické vady obličeje, rozštěp patra, opoždění psychomotorického a tělesného vývoje, polydaktylie, srdeční vady či defekty neurální trubice. Riziko vrozených malformací je přibližně 10 %. Kritickým obdobím pro vznik vad je pak 17.–30. den po koncepci (5). Studie prováděné u dětí předškolního věku, které byly exponovány *in utero* působení valproátu, ukazují, že u 30–40 % těchto dětí došlo k opoždění řeči a chůze, snížení intelektuálních schopností, nedostatečné jazykové schopnosti a problémům s pamětí. IQ měřené ve studii u šestiletých dětí bylo v průměru o 7–10 bodů nižší než u dětí vystavených jiným antiepileptikům. Zjistilo se, že děti vystavené valproátu v prenatalním období mají vyšší riziko rozvoje poruch autistického spektra (až 3krát) či autismu dětského věku (přibližně 5krát). Existují také omezená data, která naznačují, že u dětí intrauterinně vystavených valproátu je pravděpodobnější výskyt příznaků poruch pozornosti a hyperaktivity (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (34–41). V roce 2017 proto bylo zahájeno celoevropské přehodnocení rizika pro použití valproátu u žen ve fertálním věku. O rok později došlo ke schválení nových opatření k zamezení expozice valproátu v těhotenství. Ta zahrnují zákaz používání LP s valproátem u migrény, bipolární poruchy a epilepsie v těhotenství, pokud je k dispozici jiná účinná léčba. Valproát nesmí užívat ženy, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (např. použití těhotenských testů, antikoncepce během léčby, pravidelná kontrola terapie či zavedení informovaného souhlasu). Na obalu LP musí být umístěno viditelné upozornění na rizika spojená s těhotenstvím (42, 43). Pro případy, kdy situace znemožňuje jinou bezpečnější léčbu, vznikla bezpečnostní opatření zahrnující podávání nejnižší možné dávky v monoterapii, monitoraci hladin léčiva, prenatalní diagnostiku zaměřenou na včasné odhalení vad, důsledné sledování novorozence po porodu a substituci kyseliny listové (5).

2.1.7 Hodnocení bezpečnosti farmakoterapie těhotných žen

Naprostá většina žen (kolem 90 %) v těhotenství užívá léčiva. Mezi nejčastěji předepisovaná léčiva se řadí analgetika, antianemika, léčiva ovlivňující gastrointestinální trakt, vitamíny a antibiotika. Výskyt vrozených vývojových vad je však navzdory rostoucímu množství užívaných léčiv v těhotenství prakticky stejný (přibližně 3 %). NÚ léčiv se tak spíše mohou projevit v počtech spontánních potratů, nízkých porodních hmotnostech či nezralostí narozených dětí než vrozenými abnormalitami plodů (6, 44).

Těhotenství kombinuje fyziologickou a etickou složitost výzkumu. Téměř žádné premarketingové klinické studie nepřipouští běžné testování těhotných žen, jež by prokázalo bezpečnost léčiv, pokud nejsou léčiva určena speciálně pro použití v těhotenství. Prvním z argumentů je etický princip. Je potřeba sladit kulturní, společenské a náboženské normy s etickým a vědeckým zdůvodněním pro provádění výzkumu. Dalším důvodem je heterogenita těhotenství a probíhající významné fyziologické změny téměř ve všech tělesných systémech. To vše výsledně ovlivňuje studovaný zdravotní stav. Argumentací vyřazení těhotných žen, nenarozených dětí a novorozenců bývá také obava ze zranitelnosti populace (potenciální rizika či škody na zdraví související s výzkumem) (45, 46).

Zapojování těhotných žen do randomizovaného kontrolovaného klinického výzkumu brání také nejednoznačná legislativa, pokyny regulačních autorit a omezení jinými právními překážkami (právní řízení rizik včetně obav o odpovědnost v případě soudního sporu). Měly by být vytvořeny harmonizované mezinárodní pokyny pro výzkum léčiv u těhotných žen, plány pojištění a odškodnění, aktivnější zapojování výrobců léčiv a tvůrců zdravotnické politiky (45, 46).

V současnosti probíhají před registrací LP pouze testy na embryotoxicitu a mutagenitu na zvířatech. Získané údaje však nelze jednoznačně aplikovat u lidí. Případně jsou k dispozici pouze strohé údaje o náhodných neplánovaných těhotenstvích v rámci randomizovaných kontrolovaných klinických studií. Většina dostupných informací tak pochází z postmarketingových studií až po uvedení léčiv na trh. Projevem této skutečnosti je typická věta uváděna výrobci, že užívání v těhotenství

je možné pouze po zvážení prospěchu a rizika či pokud potenciální přínos pro pacientku převáží možná rizika. Na druhou stranu je pochopitelné, že se výrobci snaží chránit před případnými soudními spory (47).

Průměrná doba pro určení teratogenního rizika je dle amerického Food and Drug Administration (FDA) 27 let (valproát byl poprvé uveden na trh v roce 1967, první údaje o teratogenních účincích byly publikovány v 80. letech, první zmínky o NÚ na neurokognitivní vývoj dětí byly popsány na počátku 21. století). Dle některých odborníků také více než 80 % těhotných žen může dostávat léčiva, u nichž nebyla hodnocena bezpečnost v těhotenství u lidí (45, 46, 48).

Další překážkou je potřeba velké populace k popsání rizik souvisejících se vzácnými expozicemi či vzácnými NÚ. Dosud bylo prokázáno, že jen několik léčiv je označeno jako vysoce rizikové teratogeny způsobujícími specifické malformace postihující alespoň 1 ze 4 těhotenství (např. isotretinoin či thalidomid). Existuje tak častější riziko spíše mírnější teratogenity či méně závažných NÚ (např. karbamazepin či valproát). Hodnocení bezpečnosti by mělo být prováděno prostřednictvím rozsáhlých farmakoepidemiologických observačních studií. Platí pak, že čím nižší je teratogenní riziko, tím větší je počet exponovaných těhotenství a delší čas potřebný k odhalení takového rizika, např. pro určení dvojnásobného celkového rizika je zapotřebí přibližně 1 000 sledovaných těhotenství (49).

2.1.8 Zdroje dat pro studie bezpečnosti léčiv v těhotenství

To, že není známo teratogenní riziko především u léčiv nově uvedených na trh či většiny volně prodejných léčiv, je příležitost pro postmarketingové farmakoepidemiologické studie. Ty se používají k výzkumu specifických souvislostí mezi léčivem a výsledky těhotenství. Umožňují vytvářet kvantifikovatelné míry asociace. Lze je naplánovat předem, když LP obdrží povolení k uvedení na trh, k posouzení bezpečnosti a účinnosti LP v reálném prostředí. Může je navrhnout výrobce LP, zdravotník či mohou být provedeny na žádost regulačních autorit. V praxi pak existuje několik přístupů k omezení těhotenství exponovaných teratogenními léčivy, např. úplné odstranění z trhu typické zejména pro vysoce riziková teratogenní léčiva, omezení předepisování na určitého lékaře či programy prevence početí. Níže jsou uvedeny zdroje dat pro

farmakoepidemiologické observační studie. Výsledky z těchto studií jsou dále využívány pro optimalizaci farmakoterapie u konkrétních pacientů (47).

Hlášení podezření na NÚ a databáze farmakovigilance

Tato hlášení jsou popisy událostí u žen, které byly vystaveny nepříznivému působení léčiv. Hodnocení hlášení je výhodné zejména v situacích, kdy k nepříznivému výsledku dochází zřídka. Výskyt několika hlášení o stejném nepříznivém účinku u novorozenců podporuje hypotézu o potenciální teratogenitě nebo fetální toxicitě takového LP. Takto byla dána příčinná souvislost pro teratogenní expozici např. u mykofenolátu či isotretinoinu. Hlášení jsou ale často nekompletní (47, 50).

Příkladem databáze hlášení podezření na NÚ je globální databáze WHO VigiBase. V databázi jsou udržovány záznamy od založení (1968) a pravidelně aktualizovány. Roku 2015 byl spuštěn VigiAccess, veřejný přístup k informacím z VigiBase zahrnující 30 miliónů anonymizovaných hlášení (26, 51). V Evropské unii se jednotlivá hlášení posílají elektronicky dle systému EudraVigilance. EudraVigilance je systém pro správu a analýzu informací o podezřeních na NÚ léčiv, které byly registrovány nebo jsou studovány v rámci klinických studií v Evropském hospodářském prostoru. Evropská léková agentura (EMA) shromažďuje údaje předložené různými národními agenturami v centralizované databázi Eudravigilance. Od roku 2012 jsou informace z databáze EudraVigilance veřejně přístupné (52).

Hlášení jsou užitečná pro stanovení hypotéz o účincích léčiv, které mají být testovány dalšími studiemi. Omezení postmarketingových hlášení (např. nedostatek či neúplnost informací) představují značné problémy při analýze a určení, zda existuje příčinná souvislost mezi expozicí léčivu a nepříznivým výsledkem těhotenství. Spontánní hlášení jsou také náchylná k podhodnocování nebo podněcování zkreslení. Běžná farmakovigilance tak není dostatečným nástrojem pro hodnocení týkající se možného rizika expozice v těhotenství (47, 50).

Teratologické informační služby

TIS byly zřízeny za účelem sběru a vyhodnocování dat ze sledování průběhu těhotenství náhodně exponovaných léčivy, drogami, infekčnímu agens a jiným

exogenním látkám v důsledku perinatální expozice matky nebo otce. Zabývají se dotazy před otěhotněním (vliv na plodnost), v těhotenství i po porodu (kojení). Hlavním úkolem každého TIS je prevence vrozených vad. Poskytované informace vycházejí z aktuálních vědeckých dat. Některá centra omezují svá poradenství na poskytovatele zdravotní péče, jiná jsou otevřena široké veřejnosti. Publikují studie a vydávají doporučení pro regulační autority. TIS jsou neziskové a nezávislé subjekty přidružené k nemocnicím, univerzitám nebo zdravotnickým institucím. Jejich služby jsou zpravidla bezplatné. Omezeními TIS jsou absence citlivých informací, které pacientky nechtějí poskytovat (např. konzumace alkoholu, kouření, samoléčba, socioekonomická úroveň, potrat) a malá velikost sledovaných těhotenství. Dalšími nevýhodami jsou čas a náklady na sběr dat. Data z TIS nejsou vhodná pro sledování dlouhodobých NÚ léčiv (např. funkční poruchy, které mohou přijít později v dětství) (30–32, 47).

Příkladem jsou evropská TIS, která spolupracovala na vzniku organizace ENTIS v Miláně roku 1990 s účelem koordinovat spolupráci jednotlivých TIS, harmonizovat a optimalizovat postupy při hodnocení rizik a doporučení zdravotníkům nebo pacientům. Řada členských organizací ENTIS publikuje písemné souhrny teratologických informací v různých jazycích jak pro pacienty, tak pro zdravotníky (např. databáze Toxbase, Lareb, Embryotox). ENTIS pravidelně pořádá různá setkání, semináře či konference prohlubující vzdělávání svých pracovníků. Členské organizace se skládají z lékařů, farmaceutů, genetických poradců či vědců. V současnosti má ENTIS 19 členů, mezi nimi i mimoevropské státy jako Turecko, Japonsko, Brazílie či Argentina (30).

OTIS vznikla v roce 1987 v USA s cílem propojit odborníky v oblasti výzkumu vrozených vad s širokou veřejností. Koordinuje 14 přidružených TIS v USA a Kanadě jako součást univerzit či nemocnic. OTIS provozuje bezplatnou informační službu MotherToBaby. Podrobnosti o službě jsou uvedeny v kapitole Odborné informační zdroje v zahraničí, str. 46. OTIS publikuje studie, vytváří informační listy a podporuje vzdělávání svých členů. Vede také těhotenské registry pro farmaceutické firmy a výzkumné organizace (31).

Příkladem využití dat ENTIS a OTIS bylo provedení prospektivní kohortové

studie posuzující embryotoxický potenciál léčby metotrexátem v dávkách typicky používaných v léčbě revmatických onemocnění, jež bylo spojeno se zvýšeným rizikem závažných vrozených vad a spontánního potratu (53).

Registry farmaceutických společností

I farmaceutické společnosti mohou zřídit těhotenské registry pro sledování a vyhodnocování prenatálních expozic schváleným léčivům. Zřízení takových registrů může být doporučeno či požadováno regulačními autoritami, zejména když léčiva budou pravděpodobně užívána také těhotnými ženami. Data jsou získávána prospektivně metodou rozhovoru mezi lékařem a těhotnou ženou. Těhotenské registry mohou být národní, mezinárodní či celosvětové (např. léčiva typicky málo užívaná). Nevýhodami registrů jsou dobrovolnost registrace a s tím související nízký počet registrovaných pacientek, potenciální selekční předpojatost a velké množství chybějících údajů. Analýzy shromážděných dat mohou mít minimální statistickou sílu k detekci asociací zejména vzácných dopadů na těhotenství. K potvrzení nálezů z registrů je potřeba dalších studií. Příkladem těhotenského registru je Antiretroviral Pregnancy Registry, COVID-19 Vaccines International Pregnancy Exposure Registry či Migraine Pregnancy Registry (47, 50).

Registry vrozených vývojových vad

Národní registr vrozených vad České republiky (ČR) představuje celoplošný populační registr provozovaný v Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. Jsou zde evidovány všechny vrozené vady, vzácná onemocnění či geneticky podmíněná onemocnění diagnostikovaná v dětství či dospělosti (od roku 2015 byla zrušena horní hranice 15 let věku). Vrozenou vadu hlásí každý lékař, který ji u plodu, dítěte nebo dospělého diagnostikuje. Hlášení je povinné a probíhá prostřednictvím Krajského odboru Ústavu zdravotnických informací a statistiky. Výstupy z registru jsou pravidelně zveřejňovány Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR v publikaci Vrozené vady a na internetových stránkách úřadu. Úřad spolupracuje s řadou mezinárodních organizací. Sledování četnosti vrozených vad slouží k tvorbě koncepce státní zdravotní politiky. Limitacemi registru jsou nedostatečné nebo nepřesné informace ze zdravotnické dokumentace zejména v oblasti expozic léčivům v těhotenství (27).

Příkladem využití dat z registrů vrozených vývojových vad je studie zkoumající užívání lamotriginu v těhotenství a riziko orofaciálního rozštěpu vycházející z dat EUROCAT (54). Organizace EUROCAT vznikla jako evropská síť populačních registrů pro epidemiologický dohled nad vrozenými anomáliemi. Spravuje data ze všech členských registrů a uvolňuje je pro výzkumné účely. Vyhodnocuje účinnost prevence. Aktuálně má 77 členů. ČR reprezentuje Klinika lékařské genetiky ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze jako přidružený člen (28).

International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) je dobrovolná nezisková mezinárodní organizace přidružená k WHO. Sdružuje programy pro sledování vrozených vad z celého světa s cílem zkoumat a předcházet vrozeným vadám a zmírňovat dopad jejich následků. Organizace byla založena v roce 1974 v Helsinkách. ICBDSR provádí studie vrozených vad a poskytuje školení. V současnosti má 45 řádných členů a 16 přidružených členů. ČR je řádným členem (Národní registr vrozených vad ČR) (29).

Zdravotnické databáze

Limitace výše uvedených zdrojů dat, zejména dobrovolnost hlášení a malá velikost sledovaného vzorku, podpořily vznik elektronických zdravotnických databází jako zdroj pro farmakoepidemiologický výzkum. Data jsou v databázích shromažďována jako součást běžného poskytování zdravotní péče, např. expozice zaznamenána prostřednictvím receptu vystaveného lékařem či výdejem v lékárně. Zdravotnické záznamy poskytují mnoho údajů o pacientkách, nemocech, laboratorních výsledcích, výsledcích těhotenství či narozených dětech. Informace o volně prodejných LP jsou zde zachyceny, pokud je ženy svému lékaři uvedou. Příkladem je americká databáze Medicaid Analytic Extract či britská databáze primární péče Clinical Practice Research Datalink (47, 55).

Silnou stránkou zdravotnických databází je velikost vzorku populace umožňující záchyt i vzácných NÚ, podobnost s běžnou populací (např. komorbidita, polyfarmakoterapie), prospektivní sběr informací a nízké náklady pro následné studie v porovnání se sběrem informací *de novo*. Limitacemi databází jsou chybějící údaje o expozici volně prodejným LP, nepřesné údaje o načasování expozice (je

zdokumentováno, kdy byl LP vydán, informace, jak a zda byl LP užíván dle pokynů chybí), výsledcích těhotenství (např. databáze omezené pouze na živě narozené děti, které nelze použít ke studiu spontánních potratů) či chybějící informace o životním stylu žen (např. strava, užívání alkoholu či kouření). Zejména u nových léčiv či u vzácných expozic léčivům mohou být zdravotnické databáze nedostatečné pro zachycení adekvátního vzorku sledovaných těhotenství (47, 56).

Zdravotnické databáze poskytují velké množství dat pro studie bezpečnosti léčiv v těhotenství. Omezení databází lze částečně vyřešit propojením s jinými elektronickými datovými zdroji. Výhodné může být také doplnění chybějících údajů z primárního sběru dat (57).

Zdravotnické databáze vyvinuté speciálně pro hodnocení léčiv v těhotenství

Některé databáze byly vytvořeny speciálně pro hodnocení farmakoterapie v těhotenství jako např. databáze Évaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques (EFEMERIS), která jako první ve Francii od roku 2005 disponuje údaji o předepisování LP těhotným ženám a informacemi o výsledku jejich těhotenství (58). Další databáze Prescription Medicaments Mères Enfants (POMME) byla zavedena v roce 2011 k vyhodnocení dlouhodobých účinků prenatálních expozic. Od té doby uchovává anonymní lékařské záznamy, informace o léčivech a úhradách zdravotní péče od prvního dne nitroděložního vývoje až do dětství (59). Dánský lékařský registr narození byl založen v roce 1973. Registr rovněž umožňuje posoudit dlouhodobé NÚ expozic (60). Roku 2009 FDA spolupracovala s dalšími organizacemi a vytvořila Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program. Tento program propojuje populační databáze výzkumných center FDA s cílem zkoumat bezpečnost farmakoterapie v těhotenství (61).

Konsorcia

V posledních letech byla vytvořena konsorcia umožňující tvorbu multicentrických studií, např. výzkumné konsorcium EUROmediCAT založené jako dceřiný projekt EUROCAT. Jeho cílem je vybudovat evropský systém hodnocení bezpečnosti léčiv v těhotenství. Projekt analyzuje propojení registrů EUROCAT s dalšími

zdravotnickými databázemi. Účastní se ho členské registry EUROCAT (19 registrů ze 14 zemí). ČR zde prozatím nemá zastoupení. Později se diverzifikovala odnož EUROmediSAFE, což je nezávislé výzkumné konsorcium složené z Belgie, Francie, Německa, Itálie, Nizozemska a Velké Británie. EUROmediSAFE poskytuje farmakoepidemiologický výzkum dle potřeby EMA (62).

Technologická vylepšení, kombinování různých registrů a databází pro získání přesnějších a ucelenějších dat, spolupráce mezi institucemi a státy či vývoj a používání sofistikovanějších návrhů farmakoepidemiologických studií jsou budoucími směry pro hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství (61).

2.1.9 Kategorizační systémy rizik užívání léčiv v těhotenství

Kategorizace slouží jako nástroj či základní pomůcka, zda je riziko podání léčiv v těhotenství vysoké nebo nízké. Vždy je potřeba hodnotit situaci individuálně, vzít v úvahu riziko nepodání léčiv, rozvoj onemocnění v případě jeho neléčení, způsob podání léčiv, předpokládanou dávku a celkovou dobu léčby. Jednotlivé kategorizační systémy (s výjimkou českého kategorizačního systému) mají společné, že léčiva obsažená v první kategorii lze považovat za prokazatelně bezpečná, a to po celou dobu těhotenství. Léčiva, která jsou uvedena v poslední kategorii, jsou pak považována za prokazatelné teratogeny (63).

Švédský kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

Ve Švédsku vznikl první kategorizační systém rizik teratogenity léčiv, a to v roce 1978. Ten zformoval léčiva do 4 skupin, kterým byla přiřazena písmena A–D (tab. 2). Skupina B byla podrobněji rozdělena do 3 podkategorií dle výsledků reprodukčních toxikologických studií na zvířatech (64). V případě budesonidu (B₃), který je v současnosti doporučován jako léčivo volby z inhalačních kortikosteroidů pro léčbu astma bronchiale těhotných žen, jsou vidět nedostatky kategorizačního systému jako např. omezenost výpovědní hodnoty preklinických zvířecích dat pro hodnocení rizik v humánní léčbě, posouzení rizik neléčených onemocnění či způsob podání léčiv (5).

Tabulka 2. Kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství ve Švédsku

| Kategorie | Účinky na lidský plod | Příklad |
|----------------|--|---|
| A | Léčiva, u kterých se předpokládá, že byla použita velkým počtem těhotných žen a žen v plodném věku, aniž by bylo zjištěno narušení reprodukčního procesu, např. zvýšený výskyt malformací či jiných NÚ u plodu. | amoxicilin, kyselina listová, levothyroxin, paracetamol |
| B ₁ | Léčiva, u kterých lze předpokládat, že byla použita pouze omezeným počtem těhotných žen a žen v plodném věku, aniž by bylo prozatím zjištěno narušení reprodukčního procesu, např. zvýšený výskyt malformací či jiných NÚ u plodu. Studie reprodukční toxicity na zvířatech neprokázaly zvýšený výskyt malformací plodu nebo jiné NÚ na reprodukční proces. | cetirizin, ranitidin, roxitromycin |
| B ₂ | Léčiva, u kterých lze předpokládat, že byla použita pouze omezeným počtem těhotných žen a žen v plodném věku, aniž by bylo prozatím zjištěno narušení reprodukčního procesu, např. zvýšený výskyt malformací či jiných NÚ u plodu. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné či chybí, ale dostupné údaje nenaznačují zvýšený výskyt malformací plodu nebo jiné NÚ na reprodukční proces. | mesalazin, metronidazol |
| B ₃ | Léčiva, u kterých lze předpokládat, že byla použita pouze omezeným počtem těhotných žen a žen v plodném věku, aniž by bylo prozatím zjištěno narušení reprodukčního procesu, např. zvýšený výskyt malformací či jiných NÚ u plodu. Studie reprodukční toxicity odhalily zvýšený výskyt malformací plodu nebo jiné NÚ na reprodukční proces. Význam těchto zjištění je pro člověka nejistý. | aciklovir, budesonid, flukonazol, klaritromycin, loratadin, simvastatin |
| C | Léčiva, která způsobila poruchy reprodukčního procesu či jsou z nich podezřívána a mohou představovat riziko pro plod, aniž by byly teratogenní. Pokud experimentální studie na zvířatech poskytly důkazy o zvýšeném výskytu vrozených vad nebo jiných NÚ na reprodukční proces, jejichž význam pro člověka je považován za nejasný, musí být takové výsledky uvedeny. | chloramfenikol, metoprolol, rifampicin, sertralin |
| D | Léčiva, která byla u lidí podávána nebo lze předpokládat, že způsobují zvýšenou frekvenci malformací plodu či jiné formy trvalých závažných NÚ. | etanol, lisinopril, methotrexát, warfarin |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (65)

Americký kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

Jedna z celosvětově nejuznávanějších kategorizací byla dle americké FDA. Ta začala s kategorizací v roce 1979. Léčiva byla rozdělena do kategorií A, B, C, D a X, jak charakterizuje tab. 3. Ukázalo se ale, že kategorie byly až příliš zjednodušující. Kategorie C zahrnovala 60 % registrovaných léčiv. Tato kategorie se skládala z léčiv, kde dostupné informace podporovaly riziko teratogenity u zvířat, a z léčiv, kde dostupné údaje u zvířat chyběly. Navíc neplatilo, že léčiva z kategorie C byla bezpečnější než z kategorie D. Systém také nerozlišoval rozdíly v dávce, cestě podání, trvání léčby či frekvenci dávkování. FDA proto publikovala Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) pravidlo. Podle tohoto pravidla je již hodnocení slovní. Došlo také ke vzniku nových sekcí v SmPC (sekce reprodukční potenciál u mužů a žen). Toto pravidlo neplatí pro léčiva vydávána bez lékařského předpisu (5, 66).

Tabulka 3. Americký kategorizační systém rizik užívání léčiv před uvedením platnosti PLLR pravidel

| Kategorie | Účinky na lidský plod | Příklad |
|-----------|--|------------------------------------|
| A | Adekvátní kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly riziko teratogenity u plodu či se riziko jeví jako zanedbatelné. | kyselina listová, levothyroxin |
| B | Studie na zvířatech neprokázaly riziko teratogenity u plodu a kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny nebo studie na zvířatech prokázaly riziko teratogenity u plodu, ale dobře kontrolované studie u těhotných žen žádné riziko neprokázaly. | amoxicilin, loratadin, paracetamol |
| C | Léčiva mají prokazatelné teratogenní nebo embryocidní NÚ u zvířat, studie u těhotných žen nebyly provedeny nebo nejsou dostupné údaje u zvířat ani u těhotných. | flukonazol, metoprolol, sertralin |
| D | Existují doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu nenahraditelnosti v kritických situacích (např. život ohrožující stav či závažná onemocnění) mohou být léčiva podána. | lisinopril, lithium, fenytoin |
| X | Studie u zvířat či u lidí prokázaly fetální abnormality, existuje zkušenostmi podložený důkaz o riziku pro plod. Riziko jednoznačně převažuje nad prospěchem léčby, léčiva jsou v těhotenství kontraindikována. | methotrexát, simvastatin, warfarin |

NÚ – nežádoucí účinky, PLLR – Pregnancy and Lactation Labeling Rule, převzato z (66)

Australský kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) vznikla v roce 1963. Začala používat písmennou kategorizaci od roku 1989. ADEC kategorizace je inspirací dvou předchozích systémů a zohledňuje fakt, že v současnosti není možné provádět randomizované kontrolované studie na těhotných ženách (tab. 4). Kategorizační systém také rozlišuje dávku, dávkový režim a cestu podání léčiv. V indikacích, kde se používají nižší dávky či se využívá topického podání, mohou být léčiva přiřazena do méně restriktivní kategorie. I zde však platí, že léčiva spadající do kategorie B nemusí být bezpečnější v porovnání s kategorií C. Dále platí, že v kategorii B lidské údaje zcela chybí nebo jsou nedostatečné a že léčiva spadající do kategorie D nejsou v těhotenství absolutně kontraindikována (67).

Tabulka 4. Australský kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

| Kategorie | Účinky na lidský plod | Příklad |
|----------------|---|---|
| A | Léčiva, která byla užívána velkým počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku, aniž bylo pozorováno prokázané zvýšení počtu malformací či jiných toxických NÚ u plodu. | kyselina listová, levothyroxin, paracetamol |
| B ₁ | Léčiva, která byla užívána jen omezeným počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku bez zvýšení frekvence malformací či jiných toxických NÚ u plodu a studie u zvířat neprokázaly zvýšený výskyt malformací plodu. | azitromycin, gabapentin, loratadin |
| B ₂ | Léčiva, která byla užívána jen omezeným počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku, aniž bylo pozorováno zvýšení počtu malformací či jiných toxických NÚ u plodu. Studie u zvířat jsou neadekvátní nebo nedostatečné, dostupné údaje nedokládají zvýšený výskyt malformací plodu. | bupropion, domperidon, nitroglycerin |
| B ₃ | Léčiva, která byla užívána omezeným počtem těhotných žen a žen v reprodukčním věku bez zvýšené frekvence malformací. Studie u zvířat dokládají zvýšený výskyt malformací plodu, ale význam je u lidí nejistý. | flukonazol, omeprazol, sertralin |
| C | Léčiva mají či mohou mít toxické NÚ na plod či novorozence, aniž by způsobovala malformace. Tyto NÚ jsou reverzibilní. Je nutno se seznámit s podrobnějšími údaji. | diazepam, fenytoin, metoprolol |
| D | Léčiva, která způsobila, mohla způsobit či lze očekávat, že způsobí zvýšenou incidenci malformací plodu. Je nutné se seznámit s podrobnějšími údaji. | lisinopril, lithium, warfarin, methotrexát v revmatologii |
| X | Léčiva s velmi vysokým rizikem malformací plodu, která nelze použít u probíhajícího těhotenství či v případě, kdy je možné, že je žena těhotná. | isotretinoin, methotrexát |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (67)

Německý kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

Německý kategorizační systém rozlišuje 11 stupňů rozdělených dle rizika (tab. 5). Ty jsou uvedeny v tzv. Červeném seznamu (Rote Liste), což je přehled LP registrovaných v Německu se stručnými informacemi o jejich použití. Tento seznam je vydáván knižně i elektronicky, pravidelně aktualizován a pro lékaře a farmaceuty po registraci na webu rote-liste.de volně dostupný. Nevýhodou této kategorizace je časté

zařazení jednoho léčiva do více kategorií či slovní hodnocení léčiva bez uvedení příslušné kategorie (63, 68).

Tabulka 5. Kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství v Německu

| Stupeň | Účinky na lidský plod | Příklad |
|--------|--|---|
| 1 | Při rozsáhlém použití u lidí nevzniklo žádné podezření na toxické nebo teratogenní NÚ, ani při pokusech na zvířatech nebyly zjištěny žádné toxické či teratogenní NÚ. | kalium chloratum, kyselina listová, paracetamol |
| 2 | Při rozsáhlém použití u lidí nevzniklo žádné podezření na toxické nebo teratogenní NÚ. | cetylpyridin, kromoglykát |
| 3 | Při rozsáhlém použití u lidí nevzniklo žádné podezření na toxické nebo teratogenní NÚ, ale při pokusech na zvířatech byly doloženy toxické či teratogenní NÚ. Zdá se, že pro lidi nemají význam. | prednison, propranolol, sulfasalazin |
| 4 | Není dostatek zkušeností s použitím u lidí. Při pokusech na zvířatech nebyly zjištěny žádné toxické či teratogenní NÚ. | bisoprolol, pentoxifylin, tiklopidin |
| 5 | Není dostatek zkušeností s použitím u lidí. | alopurinol, midazolam |
| 6 | Není dostatek zkušeností s použitím u lidí. Při pokusech na zvířatech byly doloženy toxické či teratogenní NÚ. | ketokonazol, triamcinolon |
| 7 | Existuje riziko toxických či teratogenních NÚ u lidí (1. trimestr). | thiotepa |
| 8 | Existuje riziko toxických či teratogenních NÚ u lidí (2. a 3. trimestr) | propranolol, thiotepa, triamcinolon |
| 9 | Existuje riziko perinatálních komplikací nebo NÚ u lidí. | bisoprolol, propranolol |
| 10 | U lidí existuje riziko specifických NÚ pohlavních hormonů na plod (např. maskulinizace ženských plodů androgeny či syntetickými progestiny). Tyto hormonální NÚ nejsou řazeny v kategorii 7 a 8. | cyproteron |
| 11 | Existuje riziko mutagenních či karcinogenních NÚ. | thiotepa |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (68).

Český kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

Snaha zavést obdobný systém kategorizace byla i v ČR. V minulosti existoval seznam farmaceutických výrobků, lidově nazývaný tzv. Spofák, který uváděl informace o bezpečnosti léčiv v těhotenství. Jednalo se o stručnou knižní verzi Automatizovaného informačního systému LP (AISLP) či Breviře. Později se ujalo dělení do 4 kategorií uvedených v tab. 6 (63, 69).

Tabulka 6. Český kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství

| Kategorie | Účinky na lidský plod | Příklad |
|-----------|--|-------------------------|
| 1 | Léčiva s jednoznačně prokázanou teratogenitou | cytostatika, warfarin |
| 2 | Léčiva s pravděpodobnou teratogenitou | antiepileptika, lithium |
| 3 | Léčiva s možnou teratogenitou | diazepam, hormony |
| 4 | Léčiva, u kterých prozatím teratogenitu nelze vyloučit | neuveдено |

Převzato z (69)

Označování léčiv dle pokynů Evropské lékové agentury

EMA pravidelně posuzuje a hodnotí rizika farmakoterapie v těhotenství do standardizovaných textů pro označování LP v SmPC. Posouzení rizik je založeno na integrovaném vyhodnocení neklinických (závěry studií reprodukční toxicity) a klinických údajů (informace o hlášených nežádoucích příhodách). Text v SmPC má zahrnovat klinické a neklinické údaje, za nimiž následuje podrobnější doporučení. Případná kontraindikace použití léčiv v těhotenství pak musí být uvedena v oddíle Kontraindikace v SmPC s odkazem na informace o pozadí rozhodnutí (70).

2.1.10 Obecné zásady farmakoterapie v těhotenství

U žen ve fertilním věku je třeba vždy na případné těhotenství myslet, především pak při farmakoterapii problematickými léčivy (warfarin, antikonvulziva atd). Pokud to situace umožňuje, přednost se dává starším léčivům, s nimiž je více klinických zkušeností. V případě, že pacientka užívá léčiva s teratogenním NÚ, musí být zajištěna účinná kontracepce. Je třeba také zvážit, zda by neléčené onemocnění nepřinášelo těhotné ženě i plodu větší riziko než vhodná léčba (5).

I když jsou data týkající se hodnocení rizik teratogenity porovnávající monoterapii a polyfarmakoterapii stále limitující, preferuje se obecně monoterapie. Ta se upřednostňuje až do výše maximální doporučené dávky. Za tímto obecným pravidlem stojí mimo jiné snaha o minimalizaci případných interakcí mezi léčivy. Dávka by měla být co nejnižší, ale účinná (2, 5).

V případě remise chronického onemocnění lze plánovat těhotenství k tomuto období. S výhodou lze využít i nefarmakologických opatření při léčbě, pokud to situace

umožňuje. U některých léčiv se doporučuje těhotenství plánovat s určitým odstupem od ukončení léčby (např. u cytostatik 3 měsíce, u retinoidů dokonce 6 měsíců od léčby) (5).

2.2 Specifika farmakoterapie při kojení

Kojení je nejpřirozenější způsob výživy dětí v prvních měsících života. Kojenci přijímají v mateřském mléce nezbytné živiny, vodu či bioaktivní látky, které mají pozitivní vliv na rozvíjející se imunitní systém, růstové hormony, vitamíny a další prospěšné látky, z nichž některé stále nelze vyrobit synteticky. Složení mateřského mléka se přizpůsobuje potřebám kojenců při cirkadiálním rytmu a požadavkům na výživu během jejich vývoje. Díky obsahu imunoaktivních látek hraje kojení nezastupitelnou roli v ochraně dítěte před některými akutními infekčními onemocněními, např. infekty dýchacích cest, průjmy či záněty středouší. Zjistilo se, že kojené děti trpí méně často imunologicky podmíněnými chorobami jako např. alergiemi, diabetem mellitem 1. typu, celiakií či nespecifickými střevními záněty oproti dětem nekojeným. Kojení také snižuje riziko syndromu náhlého úmrtí dětí. Má vliv i na posilování citové vazby s matkou. (5, 71).

Kojení je výhodné i z pohledu matek. Urychluje zavinování dělohy po porodu, pomáhá dosáhnout hmotnosti před otěhotněním, podporuje remineralizaci kostí, snižuje riziko vzniku některých nádorových onemocnění, anémie, hypertenze či osteoporózy. Kojení s sebou přináší výhody i ze strany ekonomické a ekologické (5).

Kontraindikací kojení je jen pár. Patří sem HIV infekce matek, herpetická infekce bradavek či prsních dvorců, galaktosémie novorozence či užívání některých léčiv, např. cytostatika, radionuklidy, námelové alkaloidy či jejich deriváty, některá antipsychotika, androgeny, dlouhodobá terapie opioidy, chloramfenikol, sloučeniny rtuti, léčiva s obsahem jódu či v některých publikacích uváděné lithium (5).

Farmakoterapie při kojení přirozeně navazuje na období po těhotenství a porodu. V řadě aspektů se od nich však liší. Nelze předpokládat, že léčivo

kontraindikované v těhotenství bude kontraindikované i při kojení a naopak, např. ACE inhibitory či lamotrigin (5, 72).

2.2.1 Přestup léčiv do mateřského mléka

Do mateřského mléka prochází většina léčiv. Značná část však v mateřském mléce nedosáhne terapeutických koncentrací. Jen velmi málo léčiv do mateřského mléka téměř vůbec nepřestupuje, např. warfarin, inzulin či heparin. Léčiva pronikají do mléka více v období kolostra než do jeho vyzrálé formy, nicméně absolutní dávka je nízká, protože celkový objem mateřského mléka je menší (5, 73).

Léčiva se dostávají do mateřského mléka nejčastěji pasivní difuzí dle svého koncentračního gradientu. Léčiva vstupují a vystupují z mléka v závislosti na plazmatických koncentracích u matek. Čím jsou hladiny vyšší, tím snadnější je přesun do mateřského mléka. Léčiva, která nedosahují významných plazmatických koncentrací obvykle nepředstavují riziko v podávání také pro kojence (např. lokální anestetika, inhalační kortikoidy či bronchodilatancia, lokální kortikosteroidy, perorálně podávaný vankomycin nebo monoklonální protilátky (71).

Existuje také několik buněčných mechanismů, které aktivně pumpují léčiva do mateřského mléka (např. léčiva obsahující radioaktivní jodidy). Intercelulární difuze je pravděpodobně odpovědná za transport látek s velkou molekulovou hmotností, např. imunoglobuliny či mateřské protilátky. Pro většinu léčiv pak platí, že potenciální exkrece do mateřského mléka z krevní plazmy se pohybuje kolem 1–2 % (73).

Vlastní přestup je determinován řadou faktorů. Obecně lze říci, že nejsnadněji přestupují do mateřského mléka léčiva slabě vázaná na plazmatické bílkoviny, s nižší molekulovou hmotností (pod 500 Daltonů), s výraznými lipofilními vlastnostmi a v neionizované formě. PH mateřského mléka (7,1) je mírně kyselější než pH krevní plazmy (7,4). Léčiva slabě kyselé povahy (např. fenytoin, sulfonamidy, nesteroidní antiflogistika, diuretika nebo β -laktamová antibiotika) jsou v plazmě více ionizována, a tak hůře procházejí do mateřského mléka než léčiva s mírně zásaditými vlastnostmi (např. lithium, metronidazol, kodein či tricyklická antidepresiva) (71, 72). Níže jsou popsány faktory ovlivňující rizika farmakoterapie při kojení.

U chronické farmakoterapie je riziko výskytu NÚ u kojenců vyšší než v případě léčby krátkodobé. V případě krátkodobé léčby léčiv nekompatibilními s kojením (např. radioaktivní izotopy) lze kojení přerušit po dobu pěti eliminačních poločasů (74).

Farmakokinetika léčiv v organismu kojenců je závislá na zralosti jaterních a renálních systémů. Léčiva se u kojenců eliminují pomaleji v porovnání s dospělou populací. Metabolická kapacita jater vyzrává v průběhu prvních třech měsíců života kojenců, renální funkce pak kolem prvního roku. U novorozenců a mladších kojenců tak může častěji docházet ke kumulaci léčiv. Zejména u léčiv převážně vylučovaných ledvinami (např. aminoglykosidy, nesteroidní antiflogistika, lithium a diuretika) či s aktivními metabolity (např. ACE inhibitory, valaciklovir) roste riziko vzniku NÚ. Přednost se tak dává především léčivům s krátkým biologickým poločasem (např. sertralin preferován před fluoxetinem, oxazepam před diazepamem) (73).

Čím jsou kojenci mladší, tím častěji mohou být zasaženi NÚ léčiv. Obecně nejzranitelnější jsou děti nedonošené a novorozené. Dle studie analyzující publikované zprávy o NÚ u kojenců způsobených léčiv v mateřském mléce v letech 1989 až 2002 v USA bylo zjištěno, že u 63 % případů se jednalo o NÚ pozorované u novorozenců, 15 % kojenců stáří 1–2 měsíce, 18 % kojenců ve věku 2–6 měsíců a jen 4 % u kojenců starších 6 měsíců (75). Může tak nastat situace, kdy nejsou léčiva v případě kojení nedonošených dětí či novorozenců odborníky doporučována, naopak kojení starších dětí je možné (užívání lithia je obecně považováno při kojení za kontraindikované, podle některých odborníků ale není kontraindikace absolutní a u kojenců starších dvou měsíců uvádí monoterapii matek lithiem jako bezpečnou bez projevů toxických NÚ či jiných vývojových obtíží dětí. Předpokladem je však stabilní psychický stav matky, monitorace lithemie a funkcí u kojenice (73, 76).

Pokud nejsou děti plně kojeny (např. dostávají mateřské mléko jen před spaním), bude celková denní dávka přijatých léčiv nižší než u plně kojených dětí. V takovém případě lze vhodně upravit režim kojení tak, aby neproběhl v době maximálních plazmatických koncentrací léčiv v organismu matek (obecně pro většinu léčiv 1 až 3 h). Optimální podání je hned po dokončení kojení či před nejdelším

spánkem kojeného dítěte. To však neplatí v případě léčiv s dlouhým poločasem, např. diazepam (3, 77).

Kojenci mohou mít specifické zdravotní obtíže, jež by mohly případné NÚ léčiv potencovat (např. dětská spánková apnoe může být zhoršena po podání opioidů, zhoršená renální clearance či jaterní funkce u kojených dětí v kombinaci s hepatotoxickými či nefrotoxickými léčivými) (3, 77).

Genetická variabilita je stále více uznávána jako důležitý faktor při výběru a dávkování léčiv. Tyto odlišnosti se promítly do úprav některých doporučených postupů, např. léčba bolesti v poporodním období se přesunula od kodeinu k nesteroidním antiflogistikům či jiným opioidním analgetikům (zjistilo se, že ženy se specifickým genotypem CYP2D6 spojeným s ultrarychlým metabolismem mají zvýšenou konverzi kodeinu na morfin, což vede k vyšším plazmatickým koncentracím v séru i mateřském mléce) (75, 78).

2.2.2 Adherence kojících žen k farmakoterapii

Průzkumy z několika států ukázaly, že více než 90 % kojících žen mělo předepsanou farmakoterapii v období prvního týdne po porodu. Mezi nejčastěji předepisovaná léčiva patřila analgetika, antipyretika, antibiotika a vitamíny. U chronických onemocnění se jednalo zejména o antikonvulziva, léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém a psychofarmaka (5, 72).

Adherence kojících žen k farmakoterapii může být snížena, pokud mají obavy, že expozice léčivům prostřednictvím mateřského mléka může negativně ovlivnit zdraví kojence či pokud dostávají nejednoznačné informace od zdravotníků. Dle americké studie zkoumající míru a ovlivňující faktory kojení u žen se systémovým lupus erythematoses se zjistilo, že 54 % žen, které přestaly kojít do šesti týdnů po porodu, tak učinily kvůli obav z NÚ léčiv na kojence (79). Starší studie zkoumající adherenci kojících žen k antibiotikům zjistila, že u krátkodobé léčby převládá nejčastěji rozhodnutí žen nezahájit potřebnou farmakoterapii než kojení zastavit (80). V případě chronicky užívané farmakoterapie převládá tendence volit spíše umělou výživu a kojení ani nezahájit či preference kratší doby kojení v porovnání s kojícími ženami bez

farmakoterapie (81). Naopak se zdá, že poradenství, plánování kojení či zkušenosti z předešlého kojení zvyšují adherenci k farmakoterapii při kojení (82).

2.2.3 Hodnocení bezpečnosti farmakoterapie při kojení

S dotazy na bezpečnost farmakoterapie při kojení se zdravotníci setkávají čím dál častěji. Při léčbě pacientů se posuzují očekávané přínosy farmakoterapie a její možná rizika. V případě farmakoterapie při kojení je situace odlišná. Tato rizika se posuzují oproti přínosu kojení pro kojené dítě. U léčiv, kde nejsou dostupné informace o NÚ u kojených dětí, je nezbytné zvažovat výskyt všech popsanych NÚ u dospělé populace a posoudit je vzhledem ke kojeným dětem (3).

Nezastupitelný význam ve zdravotnictví mají farmaceuti. Lékárníci mohou kojící ženy edukovat, co je potřeba u kojenců ve zvýšené míře kontrolovat či kdy je potřeba kojení přerušit a vyhledat pediatra. Výhoda lékárenské péče je bezesporu v místní a časové dostupnosti pro kojící ženy, ale i jiné zdravotníky. Lékárníci mohou nabídnout konzultaci ohledně kompatibility farmakoterapie s kojením také ošetřujícím lékařům a v případě zvýšeného rizika navrhnout bezpečnější alternativy léčby. Revize a optimalizace farmakoterapie je prováděna také klinickými farmaceuty v rámci klinickofarmaceutické péče o lůžkové či ambulantní pacienty ve zdravotnických zařízeních. Odborné doporučení klinického farmaceuta vychází mimo jiné také z podrobné znalosti zdravotnické dokumentace včetně např. výsledků laboratorních vyšetření. Ambulantní klinickofarmaceutická péče je v současnosti primárně poskytována na žádost ošetřujícího lékaře (5, 83).

K měření koncentrace léčiv v mléce se využívají klinické laktační studie. Z laktačních studií lze zjistit farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv, efekt na složení a produkci mateřského mléka, množství léčiv či metabolitů v plazmě matek, mateřském mléce, dle potřeby i u kojenců a možné způsoby, jak minimalizovat jejich expozici (např. načasování dávkování léčiv ve vztahu ke kojení či doba trvání odstavení kojence). Současné laktační studie zkoumají malý vzorek pacientů a vykazují spíše nízkou až střední úroveň kvality. Nevýhodou je také jejich finanční náročnost. Ke zlepšení situace by pomohl zvýšený zájem výrobců léčiv a regulačních autorit (71, 84, 85).

Pokud je známa průměrná koncentrace léčiv v mateřském mléce, lze vypočítat teoretickou dávku, kterou děti spolu s mateřským mlékem přijímají. Pro přibližnou představu slouží tzv. relativní dětská dávka. Ta uvádí, kolik procent z dávky užití matkou přijalo kojené dítě. Dávka je vztažena na kilogram hmotnosti dítěte. Čím je tento údaj nižší, tím je nižší riziko vzniku NÚ. Tuto dávku lze dohledat v pokynech EMA a FDA a je jimi určena jako jeden z hlavních prvků pro posouzení rizika farmakoterapie při kojení pro kojence (70, 86). Dle názorů mnohých odborníků má dávka do 10 % přijatelné riziko, u dávky nad 10 % už zdravotníci musí vzít v úvahu možné ovlivnění dítěte a očekávat projevy NÚ. Jedná se o orientační pomůcku, jejíž výpočet je přibližný (3).

Každé léčivo (i běžně doporučené) může způsobit NÚ u kojenců. Ve většině případů se jedná o přechodné reakce organismu, které postupně po ukončení léčby vymizí. Mezi nejčastěji popsané NÚ u kojenců patří útlum, zvýšená spavost, zhoršené pití mateřského mléka, váhový úbytek, zvýšená dráždivost, neklid, pláč, nespavost, kožní reakce, gastrointestinální obtíže aj. Mezi léčiva s častým výskytem NÚ u kojených dětí patří zejména jodidy a jodovaná léčiva, amiodaron, kontraceptiva, antikonvulziva, antidepresiva či antipsychotika. Nejzávažnější NÚ byly popsány u léčiv tlumících CNS, nejčastěji u opioidů (např. sedace, apnoe, bradykardie, respirační deprese včetně 1 úmrtí kojence) (75, 78, 87).

Problémem při hodnocení kompatibility farmakoterapie s kojením může být názorová nejednotnost odborníků. V některých OIZ se užití při kojení nedoporučuje, naopak jiné zdroje použití považují za relativně bezpečné. Například perorálně podávaný metronidazol je některými odborníky považován za bezpečný v případě krátkodobé léčby do 3 dnů, někteří ale zastávají názor podporující přerušování kojení na 24 h z důvodů prokázané karcinogenity u zvířat a možné mutagenity u lidí; výrobce užití při kojení nepřipouští vůbec. Je tak nezbytné provést u takových léčiv další studie, které by pomohly sjednotit definitivní doporučení pro zdravotníky v praxi (5, 77, 88).

Kojící ženy spadají do tzv. zranitelné populace, proto nejsou zařazovány do randomizovaných kontrolovaných klinických studií. Při uvedení LP na trh tak neexistují žádné dostupné údaje o použití při kojení. Výsledky ze studií na zvířatech

není možné převádět do humánní medicíny kvůli velkým rozdílům ve fyziologii a složení mateřského mléka u lidí. Je ale postupem *non lege artis* kojení automaticky zakázat, pokud nejsou známy závažné důvody (3, 74).

Přezkum FDA zjistil, že pouze 15 % nově schválených léčiv mělo alespoň nějaké údaje o bezpečnosti užívání léčiv při kojení. Autoři dále uvedli, že 54 % léčiv z databáze LactMed mělo doprovodná doporučení bez existence údajů o bezpečnosti při kojení a pouze 2 % doporučení byla učiněna z dostatečně silných dat. Platí tak, že v praxi se obvykle objeví první zkušenosti s kompatibilitou léčiv s kojením až po jejich uvedení na trh. V současné době neprobíhají žádné rozsáhlé farmakoepidemiologické studie, které by hodnotily přínosy a rizika farmakoterapie při kojení. Data pro studie hodnotící vliv mateřských léčiv na kojence jsou většinou získávána z ojedinělých hlášení o podezření na NÚ z farmakovigilančních databází, databází jednotlivých TIS či z jiných publikovaných zpráv o zjištěných NÚ u kojenců (3, 89). Pro výzkum dopadů expozice léčivům při kojení na vývoj kojenců je potřeba existence zdravotnických databází, které obsahují kromě expozice léčivům v těhotenství a po porodu také údaje o kojení a jejich vlivu na vývoj kojeného dítěte. Takových databází však existuje jen málo a jsou často nejednotné (např. ve francouzské databázi EFEMERIS je kromě sledování vývoje dětí zaznamenáno kojení z povinných lékařských prohlídek v prvním týdnu života, 9 a 24 měsíců; v britské databázi National Community Child Health Database jsou zaznamenány výsledky lékařských prohlídek včetně záznamů o průběhu kojení při narození, v 6 týdnech, 6 a 12 měsících) (90).

Ukázalo se, že kojení může zmírnit projevy NÚ léčiv. Kojenci vystaveni expozicím některým antiepileptikům *in utero* (např. valproát, karbamazepin či lamotrigin) mají nižší pravděpodobnost vzniku neurovývojových obtíží i přes další postnatální expozici při kojení ve srovnání s kojenci krmenými umělou výživou (91, 92). Hodnocení rizika farmakoterapie při kojení je komplikováno obecným nedostatkem údajů o dlouhodobých NÚ u kojenců. Bez těchto údajů není možné plně posoudit klinický dopad farmakoterapie při kojení a vliv na kojence (5, 87).

Další překážkou může být i fakt, že expozice některým léčivům *in utero* může narušit fyziologii kojení (např. některá antidepresiva mohou vyvolávat neklid

a podrážděnost u kojenců a bránit tak správnému přisávání při kojení). Nedostatek údajů v populaci těhotných a kojících žen, složitost fyziologických vztahů mezi těhotenstvím a kojením a společnými prenatálními a postnatálními expozicemi léčivům u kojenců bezesporu brání širšímu hodnocení bezpečnosti farmakoterapie při kojení pomocí farmakoepidemiologických studií. Je nutné zkoumat výsledky prenatálních i postnatálních expozic a krmení umělou výživou odděleně. Jedině tak lze získat informace o výhodách kojení při současném užívání léčiv a rizicích studované farmakoterapie (90).

2.2.4 Kategorizační systémy rizik léčiv podávaných při kojení

Také u problematiky farmakoterapie při kojení proběhly snahy mnohých odborníků o vývoj zjednodušujících kategorizačních systémů. Při posuzování rizik pro kojence je třeba získat údaje o přestupu léčiv do mateřského mléka, farmakokinetice v organismu kojenců, doložených či potenciálních NÚ u kojenců, posoudit jejich celkový zdravotní stav, vůli žen nadále kojít a jejich schopnost sledovat zdravotní stav kojenců (3).

Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle WHO

WHO vydala roku 2003 publikaci obsahující elementární léčiva a jejich kompatibilitu s kojením (Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs). Rozděluje léčiva do 5 tříd (tab. 7) a uvádí poznámku u léčiv, kde je doporučeno jen jejich krátkodobé použití (93).

Tabulka 7. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle WHO

| Kategorie | Popis | Příklad |
|---|---|---|
| 1. Kompatibilní s kojením | Nejsou známy žádné ani teoretické kontraindikace. | amoxicilin, ibuprofen, paracetamol |
| 2. Kompatibilní s kojením, monitorujte výskyt NÚ | Léčiva by mohla způsobit NÚ u dětí, které buď nebyly pozorovány, nebo se vyskytly jen příležitostně v mírné formě. | acetylsalicylová kyselina, kodein krátkodobě, valproát |
| 3. Vyhněte se, pokud je to možné nebo monitorujte výskyt NÚ | Byly hlášeny závažné NÚ u kojenců. Léčiva je doporučeno užívat pouze, jsou-li nezbytná. Pokud se vyskytnou NÚ u dětí, léčiva je nutno vysadit nebo kojení přerušit, dokud není léčba dokončena. | atenolol, etosuximid, haloperidol |
| 4. Vyhněte se, pokud je to možné, léčiva mohou inhibovat kojení | Pokud je nutné léčiva krátkodobě užívat, lze doporučit častější kojení. | furosemid, levodopa |
| 5. Vyhněte se | Léčiva mohou mít nebezpečné NÚ u kojenců. Doporučuje se ukončit kojení, pokud je léčba nezbytná. | azathioprin, cisplatina, methotrexát, radioaktivní léčiva |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (93)

Švédský kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení

Švédský kategorizační systém dělí léčiva dle rizikovosti a toho, jak kvalitní údaje u lidí jsou k dispozici, do pěti tříd (tab. 8). Informace jsou dostupné v knižní podobě či na webových stránkách a jsou pravidelně aktualizovány výrobcí LP registrovaných ve Švédsku (94).

Tabulka 8. Švédský kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení

| Kategorie | Popis | Příklad |
|-------------|---|--|
| Skupina I | Léčiva nepřechází do mateřského mléka. | aktivní uhlí, dimetikon |
| Skupina II | Léčiva přechází do mateřského mléka, ale riziko NÚ u kojenců je při terapeutických dávkách nepravděpodobné. | ibuprofen, levothyroxin, paracetamol |
| Skupina III | Léčiva přechází do mateřského mléka v takovém množství, že existuje riziko NÚ u kojenců i při terapeutických dávkách. | amoxicilin, disulfiram, fluoxetin |
| Skupina IVa | O přechodu léčiv do mateřského mléka nejsou k dispozici žádné informace. | ganciklovir, vareniklin |
| Skupina IVb | Informace o přechodu léčiv do mateřského mléka nejsou dostatečné k posouzení rizik. | cetirizin, guaifenesin, loratadin |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (94)

Německý kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení

V Německu se ujalo rozdělení léčiv dle Rote Liste do 5 kategorií, viz. tab. 9. Většina léčiv však není kategorizována a má přiřazeno slovní hodnocení (68).

Tabulka 9. Německý kategorizační systém rizik podání léčiv při kojení

| Kategorie | Popis | Příklad |
|-----------|--|--|
| 1 | Není známo, zdá se, že léčiva přechází do mateřského mléka. | ketoprofen, sulpirid, telmisartan |
| 2 | Léčiva přechází do mateřského mléka, NÚ u kojenců nejsou známy. | citalopram, loratadin, tiklopidin, tramadol |
| 3 | Léčiva přechází do mateřského mléka. V závislosti na dávce, typu podání a délce léčby může být stav kojence dočasně zhoršen. | amitriptylin, klindamycin, midazolam, zopiklon |
| 4 | Léčiva přechází do mateřského mléka. V závislosti na dávce, typu podání a délce léčby může dojít k vážným NÚ u kojenců. | cyklosporin, klozapin, takrolimus |
| 5 | Léčiva snižují produkci mateřského mléka. | pramipexol, ropinirol |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (68)

Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Dr. Hale

Dr. Thomas Hale, autor monografie *Medications and Mother's Milk*, vytvořil pro klinickou praxi vlastní kategorizační systém (tab. 10). V monografii doporučuje

pečlivé prostudování úvah a individuální zvážení kompatibility zvolené farmakoterapie s kojením (73).

Tabulka 10. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Dr. Hale

| Kategorie | Popis | Příklad |
|-----------|--|--|
| L1 | Léčiva, která užilo velké množství kojících žen bez pozorovaného zvýšení NÚ u kojenců. Kontrolované studie u kojících žen neprokazují rizika pro kojenice nebo léčiva nejsou u kojenců biologicky dostupná. | amoxicilin, ibuprofen, loratadin, paracetamol |
| L2 | Léčiva byla studována u omezeného počtu kojících žen bez zvýšení rizika NÚ u kojenců nebo jsou důkazy o prokázaném riziku slabé. | cetirizin, fluoxetin, guaifenesin |
| L3 | Neexistují žádné kontrolované studie u kojících žen, nicméně riziko NÚ u kojenců je možné, nebo kontrolované studie ukazují pouze minimální NÚ. Léčiva by se měla podávat pouze, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro kojenice (např. nová léčiva, která nemají žádná publikovaná data) | acetylsalicylová kyselina, hydrokodon |
| L4 | Existují důkazy o rizicích pro kojenice nebo ovlivnění produkce mateřského mléka, ale výhody použití u kojících žen mohou být přijatelné i přes rizika pro kojenice (např. život ohrožující situace nebo závažná onemocnění) | atomoxetin, ganciklovir, kabergolin, vareniklin |
| L5 | Studie u kojících žen prokázaly, že existují značná a zdokumentovaná rizika pro kojenice na základě zkušeností u lidí. Rizika jasně převažují nad přínosem kojení. Léčiva jsou kontraindikována u žen, které kojí. | amiodaron, fluorouracyl, isotretinoin perorálně podaný |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (73)

Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Briggse et al.

Další významná publikace *Drugs in Pregnancy and Lactation* od autorů Briggse et al. rozděluje léčiva do šesti kategorií dle míry kompatibility s kojením (95). Podrobnější charakteristiky jednotlivých kategorií včetně příkladů jsou uvedeny v tab. 11.

Tabulka 11. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Briggse et al.

| Kategorie | Popis | Příklad |
|--|---|--|
| Kompatibilní | Léčiva se nevylučují v klinicky významných množstvích do lidského mateřského mléka, použití při kojení nezpůsobuje nebo se neočekává, že by způsobilo, toxicitu u kojenců. | amoxicilin, ibuprofen, levothyroxin, paracetamol |
| Pokračujte v kojení | Léčiva mohou či nemusí být vylučována do mateřského mléka. Přínos farmakoterapie převažuje nad riziky pro kojenec. | dantrolen, eptifibatid |
| Pravděpodobně slučitelné, omezená data | Neexistují žádná data u lidí nebo jsou omezená. Dostupné údaje naznačují, že léčiva nepředstavují významná rizika pro kojenec. | azathioprin, cetirizin, guaifenesin |
| Potenciální toxicita, omezená data | Nejsou k dispozici žádné údaje u lidí nebo jsou omezené. Charakteristiky léčiv naznačují, že by léčiva mohla představovat klinicky významná rizika pro kojenec. Kojení se nedoporučuje. | acetylsalicylová kyselina, disulfiram, fluoxetin |
| Potenciální toxicita (dítě) | Údaje u lidí naznačují rizika pro kojenec. Je třeba se vyhnout použití při kojení. V závislosti na léčivu může být krátkodobé užívání možné, ale kojenci by měli být pečlivě sledováni z hlediska možných NÚ. | kodein |
| Kontraindikace | Léčiva mohou způsobit závažnou toxicitu u kojenců, kojení je kontraindikováno. | amiodaron, fluorouracyl, kabergolin, methotrexát |

NÚ – nežádoucí účinky, převzato z (95)

Označování léčiv dle pokynů Evropské lékové agentury

Dle současně platných pokynů pro posuzování rizik farmakoterapie u lidí z roku 2008 EMA označuje LP standardizovanými texty v SmPC. Pokud jsou klinické studie k dispozici, měly by být uvedeny závěry studií včetně plazmatických koncentrací u kojených dětí, přenosu léčiv či metabolitů do mateřského mléka a informací o NÚ u kojených dětí. Pokud nejsou údaje o NÚ k dispozici, mělo by označení obsahovat závěry z neklinických studií. V případě doporučení ukončení farmakoterapie či kojení by mělo být uvedeno patřičné odůvodnění. Pokud je možné během farmakoterapie kojení přerušit, načasování doby přerušování kojení by mělo být doporučení jasně formulováno (70).

2.2.5 Vliv některých léčiv na tvorbu mateřského mléka

Některá léčiva mohou ovlivňovat tvorbu a množství mateřského mléka. Jde zejména o léčiva, které zasahují do osy hypofyzárních hormonů a mají vliv na jejich tvorbu a uvolňování (96, 97).

Většina stávajících galaktogog účinkuje cestou zvýšení produkce a uvolňování prolaktinu či ovlivňování dopaminu. Tato léčiva se používají primárně ve zcela jiných indikacích. Před *off-label* použitím galaktogog je proto nezbytné zvážit všechna rizika jak pro ženy, tak pro kojené děti. Dle současných studií má pro ženy větší přínos laktační poradenství a emocionální podpora než použití léčiv. V některých ojedinělých případech, pokud se běžnými prostředky nedaří produkci mateřského mléka zvýšit, lze léčbu krátkodobě doporučit ((např. obnovení kojení po přestávce danou závažným onemocněním kojence). Tvorbu mateřského mléka zvyšují také léčiva, která mají antidopaminový účinek (např. metoklopramid, domperidon, chlorpromazin, fenothiazin, haloperidol, sulpirid, risperidon či metyldopa). Tvorbu mateřského mléka podporuje také somatotropin a tyreotropin uvolňující hormon (98, 99).

Opačný vliv na kojení mají léčiva působící agonisticky na dopaminových receptorech, která mohou tvorbu mateřského mléka v závislosti na podané dávce potlačit až zastavit (např. námelové alkaloidy, bromokriptin, kabergolin, levodopa a její prekurzory). Na množství mateřského mléka mají negativní vliv též diuretika, anticholinergně působící léčiva (např. parasymptolytika či antihistaminika 1. generace), prostaglandiny, estrogeny a androgeny. Alkohol a opioidy zase redukuje uvolňování oxytocinu a mohou způsobit pokles ejekce mateřského mléka (96, 97).

2.2.6 Obecné zásady farmakoterapie při kojení

Je potřeba užívat co nejnižší účinnou dávku léčiv. Jestliže to situace umožňuje, přednost se dává lokální aplikaci či léčivům s nízkou biologickou dostupností. Je vhodné volit léčiva s krátkým biologickým poločasem či léčiva s omezeným vylučováním do mateřského mléka (např. ibuprofen je preferován z nesteroidních antirevmatik). Obecně se upřednostňuje monoterapie, jestliže to situace dovolí. Léčiva je doporučeno užívat bezprostředně po kojení (3, 5, 73).

2.3 Léková informační centra

LIC se označují odborná specializovaná pracoviště, kde jeho pracovníci vyhledávají, shromažďují, zpracovávají, hodnotí, interpretují a poskytují informace o lécivech veřejnosti odborné či laické. Informace předkládané LIC mají být aktuální, objektivní, ověřené a přesné. Cílem LIC je rozvoj bezpečnosti používání léčiv. LIC využívají kvalitní a aktuální zdroje informací s podporou principů EBM. Výsledkem je zlepšení péče o konkrétního pacienta poskytované ve zdravotnickém zařízení. Náplní LIC může být také edukační a publikační činnost. Zapojují se do pregraduálního či postgraduálního vzdělávání zdravotnických pracovníků a vzdělávání specializačního. Pracovníci LIC se také účastní či přímo organizují mnohé vzdělávací akce, odborné kongresy a stáže. Mezi další činnosti LIC patří i možnost záchytu NÚ léčiv a podpora farmakovigilance. V neposlední řadě také zaštitují proškolení zdravotnického personálu při vyhledávání relevantních informací o lécivech a práci s odbornými databázemi (1).

LIC mohou být součástí farmaceutických či lékařských fakult, nemocnic, farmaceutických firem, distributorů léčiv nebo pod správou státních regulačních autorit. Financování služeb LIC je většinou zajištěno institucemi, které jejich činnost zřizují (100).

Hlavní činnost LIC zabývající se zpracováním informací o lécivech na základě lékových dotazů se dotýká široké problematiky používané farmakoterapie, např. lékovými interakcemi, NÚ léčiv, správným dávkováním a podáním léčiv, dostupností na trhu, indikacemi či kontraindikacemi léčiv a v neposlední řadě i bezpečností podání léčiv v těhotenství a při kojení. K tomu jsou využívány OIZ a následné kritické zhodnocení publikovaných informací (100).

LIC při FaF UK v Hradci Králové (založení 1994) patří mezi jedno z nejstarších center v ČR a od roku 2005 funguje jako společné pracoviště FAF UK a FN HK. Toto pracoviště poskytuje informace výhradně zdravotnickým pracovníkům. Na webových stránkách je možné položit lékový dotaz pomocí kontaktního formuláře, a to z důvodu přesnější specifikace lékového dotazu ze strany tazatele a lepší interpretace odpovědi. Pracovníci LIC jsou zaměstnanci FAF UK a FN HK, především odborní asistenti a studenti doktorského studia Katedry sociální a klinické farmacie a pověření farmaceuti či lékaři

FN HK. Lékový dotaz je ze strany LIC přesně dokumentován. Odpověď je zasílána tazateli s přehledným zpracováním jeho dotazu a závěrem obsahujícím obecné shrnutí a doporučení (1).

Podrobnější údaje o historii a existenci LIC v ČR a ve světě jsou zpracovány v diplomových pracích PharmDr. Barbory Chmelíkové a PharmDr. Natálie Čikovské, Analýza činnosti lékového informačního centra I a II (100, 101).

Česká TIS poskytuje od roku 1996 poradenství ohledně bezpečnosti léčiv nebo jiných exogenních faktorů v těhotenství a při kojení. TIS odpovídá na otázky ohledně rizika podaných léčiv nebo vyšetřovacích metod, fyzikálních expozic, chemikálií, mateřských infekcí, expozic otce léčivům či chemikáliím, poskytuje rady při výběru méně rizikových léčiv a kompatibility léčiv s kojením. V případě potřeby (např. u nově registrovaných léčiv) má organizace možnost konzultace s ostatními členy ENTIS. Služba je určena pro poskytovatele zdravotní péče. Poskytování informací je podle stanov ENTIS bezplatné (32).

2.4 Odborné informační zdroje o léčivech

OIZ o léčivech se za poslední roky výrazně vyvinuly. Pozornost se zaměřila zejména na bezpečnost farmakoterapie. Pokrok ve zdravotnické informatice změnil přístup k informacím. Mnoho zdravotníků ale nemá potřebné dovednosti pro efektivní využívání OIZ. To představuje příležitost a výzvu právě pro farmaceuty. Poskytování informací o léčivech pak patří mezi základní odpovědnosti lékárníků. Není to o znalosti odpovědi na každou otázku, ale o schopnosti vědět, kde nalézt ty nejlepší informace. Farmaceuti jsou školeni už v rámci pregraduálního vzdělání ve vyhledávání a práci se zdravotnickými databázemi či databázemi léčiv. Farmaceut tak slouží jako zdroj informací pro výběr a užívání léčiv, podporu racionální farmakoterapie a také lékové politiky (102, 103).

V odborné literatuře existují tři typy zdrojů rozdělených dle původnosti sdělení na primární, sekundární a terciární. Primárními zdroji jsou výsledky konkrétních vědeckých výzkumů (např. observační či intervenční studie). Poskytují nejpodrobnější

informace k danému tématu. Vyžadují obvykle schopnost posouzení platnosti výsledků a jejich užitečnost v zdravotní péči. Nevýhodou využití pouze primárních zdrojů může být tvorba závěrů založených pouze na jedné izolované konkrétní studii (102, 103).

Sekundární zdroje odkazují na informace z primárních či jiných sekundárních zdrojů. Představují je prohledávatelné bibliografické databáze, systematické přehledy, metaanalýzy apod. Práce s databázemi vyžaduje určité dovednosti ve vyhledávání. Systematické vyhledávání za pomoci filtrů či operátorů však zvyšuje efektivitu vyhledávání (102).

Terciární zdroje poskytují informace, které byly filtrovány a shrnuty autorem nebo editorem, aby poskytly rychlý a snadný přehled k tématu. Sumarizují informace z primárních, sekundárních či jiných terciárních OIZ. Mezi tyto se řadí učebnice, kompendia, faktografické databáze, doporučené postupy aj. Zejména tištěné publikace jsou po určité době zastaralé, proto je třeba uvedené informace ověřit z OIZ primárních či sekundárních (102).

OIZ je možné také rozdělit dle dostupnosti (např. publikované, šedá a firemní literatura, nepublikované), formy dostupnosti (např. tištěné, elektronické, kombinované), odborné úrovně (recenzované či nerecenzované), závislosti (závislé a nezávislé) či způsobu publikace (periodické, neperiodické či s nepravidelnou periodicitou) (103).

V následující kapitole jsou popsány jednotlivé OIZ informující o bezpečnosti farmakoterapie u těhotných a kojících žen. OIZ byly vyhledávány pomocí databáze PubMed, běžného internetového vyhledávání a v doporučené literatuře mnohých odborných společností, LIC, TIS či monografií zaměřujících se na problematiku farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Při vyhledávání bylo využito termínu „zdroje informací o léčivech u těhotných či kojících žen“. Z hlediska jazykové vybavenosti byla práce zaměřena zejména na OIZ psané v angličtině, francouzštině a němčině, i když jsou zmíněny také švédské, norské, nizozemské či ruské OIZ, které se podařilo dohledat.

2.4.1 Odborné informační zdroje v zahraničí

Adult Drug Information Handbook

Tato monografie slouží jako klinicky relevantní OIZ pro zdravotnické pracovníky v USA. Nejnovější 31. vydání zahrnuje krom úvah o bezpečnosti léčiv v těhotenství (souhrn informací a klinických účinků na plod, novorozence nebo těhotnou ženu) a kojení (např. doporučení výrobců či Americké pediatrické akademie) reprodukční úvahy. Monografie zahrnuje 1800 léčiv seřazených abecedně a schválených Americkou asociací farmaceutů. Informace jsou odvozovány z Lexi-Drugs databáze. Knihu vydává společnost Wolters Kluwer. Je dostupná také v elektronické verzi jako denně aktualizovaná součást Lexicompu (104).

Ainsworth, S.B. *Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life*

Kniha předkládá EBM informace pro podporu předepisování nejčastěji používaných léčiv v těhotenství, při kojení, u novorozenců a malých kojenců ve Velké Británii. Nejnovější 8. vydání uvedlo nakladatelství Oxford University Press roku 2020. Autor Dr. Ainsworth, lékař neonatolog, rozdělil knihu do tří částí (obecný úvod, monografie, mateřská farmakoterapie a její účinek na dítě) (105).

American Hospital Formulary Service Drug Information

Jde o soubor monografií o léčivech dostupných v USA. Monografie obsahují doporučení řady autorit, např. FDA, Centra pro kontrolu a prevenci nemocí, Americké kardiologické asociace či Lékařského institutu národních akademií. Monografie jsou uspořádány podle anatomicko-terapeuticko-chemické (ATC) klasifikace, což umožňuje srovnání léčiv ve stejné kategorii. Monografie jsou využívány lékaři, farmaceuty a jinými zdravotnickými pracovníky k posouzení racionální farmakoterapie či konzultacím stran bezpečnosti předepisovaných léčiv. Tento terciární zdroj je vytvořen farmaceuty pro neziskovou vědeckou organizaci American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) jako národní kompendium. Online verze je vydávána s měsíční aktualizací. Revize tištěné formy probíhá každoročně. ASHP cílí na zlepšení užívání léčiv a posílení jejich bezpečnosti (106).

Antibiotic Prescribing, Health Service Executive

Webová stránka společnosti Health Service Executive nabízí pokyny pro předepisování antimikrobiálních látek zahrnujících antibiotika, antimykotika, antivirotika či anthelmintika pro primární péči v Irsku. EBM doporučení cílí na zlepšení předepisování antibiotik a snížení progresse antibiotické rezistence. Web obsahuje volně dostupné doporučení k léčbě běžných infekcí. Krom jiných specifických stavů (např. geriatric, pediatrics, snížená funkce ledvin či alergie) se zdroj zaměřuje na problematiku předepisování léčiv v těhotenství, poporodní péči či při kojení. Redakční skupina se skládá z lékařů, farmaceutů či specialistů na mikrobiologii a infekční onemocnění (107).

Australian categorisation system and database for prescribing medicines in pregnancy

Australská volně přístupná databáze je vyvinuta lékařskými a vědeckými odborníky na základě dostupných důkazů o rizicích spojených s užíváním léčiv v těhotenství. Je určena především pro zdravotnické pracovníky. Má velmi obecnou povahu. Umožňuje vyhledávání dle léčivých látek či ATC klasifikace. Databáze je pravidelně aktualizovaná a volně dostupná na internetových stránkách australského regulačního úřadu. Tvůrci databáze nezamýšleli její použití jako jediný zdroj, proto je potřeba dohledat ucelenější a podrobnější údaje v jiných OIZ (67).

Australian Medicines Handbook

Tento stručný nezávislý národní zdroj byl vytvořen australskými farmaceuty, farmakology a praktickými lékaři. Odráží tamní lékařskou a farmaceutickou péči. Kapitoly jsou uspořádány dle orgánových systémů včetně zdravotních stavů typických pro těhotné a kojící ženy. Monografie o léčivech nabízí krátké shrnutí bezpečného použití v těhotenství a při kojení. Čerpá např. z SmPC, lékařských časopisů, Medline či Cochrane. Po předplacení je k dispozici v tištěné verzi (asi 1000 stran), aplikaci pro počítač a online. Aktualizace probíhá každoročně vždy v lednu. Nejnovější verze je z roku 2023 (108).

Babyrisk

Babyrisk je lékařské centrum pro bezpečnost léčiv v těhotenství a při kojení sídlící v Petrohradu v Rusku. Centrum vzniklo jako nezisková organizace v roce 2009 a je členem ENTIS. Provozují ho lékaři či kliničtí farmakologové. Pracovníci poskytují informace o bezpečném užívání léčiv a doplňků stravy zdravotníkům či laické veřejnosti. Centrum funguje také jako monitorovací organizace NÚ léčiv u těhotných či kojících žen. Na webových stránkách nabízí volně dostupný vyhledávač léčiv se stručným shrnutím bezpečnosti užití v těhotenství a při kojení v ruském jazyce (109).

Base de données publique des médicaments

Jedná se o veřejnou databázi léčiv umožňující zdravotnickým pracovníkům a široké veřejnosti přístup k informacím o léčivech uváděných na trh ve Francii. Databáze je vytvořena Národní agenturou pro bezpečnost LP a zdravotnických produktů pod záštitou tamního Ministerstva sociálních věcí a zdravotnictví. Pod lištou *Résumé des caractéristiques du produit* lze najít pod klinickými údaji také informace z SmPC k plodnosti, bezpečnosti v těhotenství a kojení. Mnohdy je potřebné dohledat relevantnější informace z jiných OIZ, zejména u nových léčiv. Státem zřízená databáze je volně dostupná také přes odkaz prescrisur.fr ve francouzštině (110, 111).

Bennett, P. N. *Drugs and Human Lactation*

Knižní průvodce popisuje důsledky použití léčiv, mikronutrientů, radiofarmak a chemikálií při kojení. Kniha analyzuje přibližně 200 nejčastěji užívaných léčiv včetně hodnocení rizika pro kojené dítě. Novější 2. vydání vyšlo roku 1996. Jedná se o starší OIZ, nicméně detailně popisuje zejména rozsah přechodu léčiv do mateřského mléka. Chybí však monografie pro novější léčiva (72).

Breastfeeding and Maternal Medication, WHO a UNICEF

Dokument vydaný WHO je obecným průvodcem elementárních léčiv a jejich kompatibilitou s kojením. Léčiva jsou zde uvedena abecedně dle ATC se stručnými informacemi a doporučeními. Informace jsou čerpány např. od autorů Bennett, P. N. *Drugs and Human Lactation*, Briggs, G. G. et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, periodik *Pediatrics* a *British Medical Formulary* (93).

Breastfeeding Network

Britská společnost založená roku 1997 má za cíl podporovat a nabízet nezávislé informace o kojení. Provozuje službu Drugs in Breastmilk pro zdravotníky a širokou veřejnost, kde odpovídají vyškolení farmaceuti na dotazy tazatelů telefonicky či formou e-mailu. Na svých webových stránkách zobrazuje informační přehledy o nejčastěji užívaných lécivech při kojení (112).

Briggs, G. G. et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*

Tato publikace byla sepsána americkými lékaři a klinickými farmaceuty podílejícími se na péči o těhotné či kojící ženy. Jedná se o velmi zdařilou komplexní pomůcku pro odhad embryonálně-fetálního rizika léciv a jejich kompatibility s kojením pro zdravotnické pracovníky. První vydání vzniklo v roce 1983. Poslední 12. vydání vyšlo v roce 2021. Dostupná je také čtvrtletně aktualizovaná e-kniha, která je z hlediska aktuálnosti upřednostňována. Každá monografie obsahuje část s obecným názvem, ATC klasifikací, doporučením a shrnutím rizik pro těhotenství, plod a kojence (včetně informací o vylučování léciv do mateřského mléka či popsáních NÚ u kojenců) a reference. Jedná se o placený OIZ, nicméně 10. vydání z roku 2014 je volně dostupné z webové stránky <https://doctorlib.info> pod záložkou Pharmacology (95, 113, 114).

British National Formulary (BNF)

BNF je placený OIZ publikovaný Britskou lékařskou asociací a Královskou farmaceutickou společností. Poskytuje pokyny pro předepisování, výdej a podávání LP ve Velké Británii včetně indikací, dávkování, kontraindikací, interakcí a informací o těhotenství a kojení. Ty jsou však stručné, často v rozsahu jedné až dvou krátkých vět. Publikace využívá ATC řazení léciv. Je dostupná prostřednictvím tištěné formy, e-knihy či v online prostředí přes webový portál MedicinesComplete. Knižní podoba vychází dvakrát ročně v březnu a září. K dispozici je také mobilní aplikace aktualizovaná každý měsíc, ale dostupná pouze ve Velké Británii. BNF využívá informace z SmPC, Martindale: The Complete Drug Reference, lékařských a farmaceutických časopisů, databází včetně Cochrane Library, výzkumných prací a recenzí, informací od regulačních autorit aj. (115).

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT)

Nezávislé centrum pro teratogenní látky při Armand Trousseau nemocnici v Paříži provozuje informační servis pro zdravotnické pracovníky, kde lze zjistit relevantní informace o rizicích léčiv či vakcín v těhotenství a při kojení. Centrum rozšiřuje povědomí o potenciálních teratogenních nebo fetotoxických NÚ léčiv, expozicích při kojení, dopadu otcovských expozic na budoucí těhotenství a rizicích pro plodnost žen a mužů. CRAT také zpracovává doporučení pro léčbu mnohých patologických stavů v těhotenství a při kojení. Je členem ENTIS. Spravuje databázi léčiv s informacemi o bezpečnosti v těhotenství a při kojení volně dostupnou přes webové stránky. Vyhledávání je možné dle názvu léčiva či ATC. Chybí však odkaz na použitou bibliografii. Informace jsou dostupné pouze ve francouzštině (116).

Clinicalpharmacology.com

Online placená databáze léčiv v USA s referencemi na primární zdroje je využívána zdravotníky jako kompendium bezpečného užívání léčiv. Kromě monografií léčiv na předpis či bez předpisu, bylinných či výživových produktů databáze obsahuje informace o onemocněních, edukační materiály pro pacienty či identifikátor tablet. Většina citací odkazuje na PubMed. Databázi vydává společnost Elsevier (117).

Cochranova databáze

Jedná se o uznávanou bibliografickou databázi založenou v roce 1993. Byla pojmenována po svém zakladateli, britském epidemiologovi Archiem Cochranovi. Cochrane vytváří systematické přehledy a metaanalýzy z primárního výzkumu. Vyhledávání v databázi je možné dle klíčových slov, názvu článku, autora či dle zdravotního tématu (např. Pregnancy and Childbirth Cochrane Group pokrývající problematiku kojení). Cochrane Clinical Answers poskytují stručné odpovědi na klinické otázky ohledně těhotenství, porodu, gynekologie či novorozenecké péče. Abstrakty je možné zobrazit v několika jazycích. Kompletní obsah je dostupný po předplacení. Slouží jako obecný zdroj pro podrobnější vyhledávání k danému tématu. Recenze a články jsou indexovány i v dalších databázích jako PubMed, Web of Science, Scopus aj. Cochrane vydává společnost Wiley Interscience. Aktualizace probíhá každý měsíc (118).

Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (CPS)

Kanadský OIZ o léčivech pomáhá zdravotníkům při hledání bezpečné a účinné farmakoterapie. Knižní verze kompendia je na trhu od roku 1967 s roční aktualizací. Dostupná je také placená online verze kompendia a mobilní aplikace. CPS vydává Kanadská asociace lékárníků, nezisková organizace obhajující práva a postavení profese lékárníků v Kanadě. Každá monografie obsahuje informace o užití v těhotenství a při kojení. Převážnou část CPS však tvoří informace z SmPC (119).

Cybele

Databáze zabývající se bezpečností léčiv v těhotenství a při kojení vznikla jako projekt belgické Farmaceutické fakulty Katholieke univerzity v Leuven. Databáze byla zpřístupněna široké veřejnosti roku 2020, a to v nizozemštině a francouzštině. Vzniku předcházely dvě knihy s obdobnou tematikou vytvořené v 90. letech 20. století. Autory projektu jsou lékaři a farmaceuti. V současnosti se pracuje na integraci databáze do výdejního či předpisového zdravotnického softwaru. Součástí databáze jsou také klinické informace týkající se otcovských expozic (např. ovlivnění plodnosti u mužů a přechod léčiv do spermatu) či bezpečnosti užívání léčivých rostlin v těhotenství a při kojení. Databáze rozděluje rizikovost těhotenství do prekoncepčního, trimestrálního a perinatálního období znázorněného pomocí barev semaforu. Databáze čerpá údaje např. od autorů Briggse, Hale, SmPC, EMA, Lareb či CRAT. Je pravidelně aktualizována (120).

Delaloye J. F. et al. *Médicaments grossesse et lactation*

Jedná se o stručný a jednoduchý OIZ pro podporu rozhodování při doporučení léčiv. Autoři 4. vydání z roku 2015 jsou gynekologové, kliničtí farmaceuti a farmakologové z univerzitní nemocnice v Lausanne ve Švýcarsku. Kniha nabízí stručný popis závěrů studií či hlášených případů NÚ pro jednotlivé trimestry těhotenství a kojení včetně případného doporučení vhodnějších léčiv. V knize o 250 stránkách se uplatňuje členění dle ATC klasifikace. Vydalo ji nakladatelství Médecine & Hygiène v roce 2015 ve francouzštině (121).

DrLact.com

Internetová databáze nabízí souhrnné informace o bezpečnosti léčiv při kojení včetně farmakokinetických dat, pozorovaných NÚ u kojenců či alternativních léčivech. Dle zveřejněných informací na webu se jedná o neziskovou organizaci složenou z odborníků bez uvedení bližších podrobností. Informace jsou volně dostupné v angličtině, nicméně v databázi často chybí odkazy na citovanou literaturu a uvedení aktualizace. Sídlo provozující společnosti se nachází v Indii. Tato internetová databáze je zmiňována na webu kojeni.cz provozovaného Laktační ligou v ČR (122, 123).

Drug Facts & Comparisons

Jedná se o placený americký OIZ pro lékárníky s relevantními a aktuálními informacemi o léčivech. Ta jsou rozdělena dle ATC skupin umožňujících snadnější porovnání. Databáze obsahuje informace o 22 000 léčivech na předpis a 6 000 léčivech bez lékařského předpisu dostupných v USA včetně přírodních produktů. Krom textů týkajících se vhodného dávkování, podání, farmakokinetiky, interakcí, off-label použití či stability jsou dostupné také informace pro oblast bezpečného užití v těhotenství a při kojení čerpající zejména z Briggsovy monografie. Databáze je vydávána společností Lexicomp, Wolters Kluwer spolu s tištěnou verzí také v online denně aktualizované podobě (124).

DrugBank

Volně dostupná databáze umožňuje prohledávání informací o více než 100 000 látkách od raných fází výzkumu až po schválení FDA, EMA či regulačním úřadem v Kanadě. DrugBank databáze vznikla v roce 2006. Je spravována společností OMx Personal Health Analytics. Poskytuje údaje o chemické struktuře, farmakologických a toxikologických vlastnostech (včetně použití v těhotenství a při kojení), indikacích či interakcích mezi léčivy. DrugBank čerpá např. z PubMed, FDA, Material Safety Data Sheets (MSDS) či ToxNet. Obsah je denně aktualizován (125).

Drugs.com

Databáze poskytuje přístup k pravidelně aktualizovaným informacím pro zdravotníky od americké ASHP, FDA, Truven Health Analytics, Harvard Health, Prescribers' Digital Reference (PDR), Micromedex či Cerner Multum. Web je provozován společností Drugsite Trust. Financován je převážně z reklam a darů. V záložce těhotenství jsou pak zobrazeny informace k vyhledávanému léčivu včetně australské kategorizace rizik, poznámek a referencí. V záložce kojení jsou popsány informace k vylučování léčiv do mateřského mléka, možných NÚ u kojenců či alternativní léčiva. Databázi lze stáhnout také v podobě aplikace do mobilního zařízení (126).

E-lactancia.org

Databáze byla vytvořena pediatry a farmaceuty pro pracovníky ve zdravotnictví k rychlému a spolehlivému ověření kompatibility léčiv na předpis, rostlinných produktů, nemocí či homeopatik s kojením. Obsahuje asi 30 000 termínů. Bezplatné, volně dostupné a pravidelně aktualizované informace jsou uvedené v angličtině a španělštině. Provozuje ji španělské neziskové Sdružení pro podporu a výzkum kojení (APILAM). Služba je financována z předplatného zpravodaje, grantů, sponzorství a darů. Databáze čerpá z PubMed, LactMed, EMA, PDR, DrugBank, monografií od autorů Hale či Briggse, Martindale, z časopisů Breastfeeding Medicine, Journal of Human Lactation, Pediatrics aj. (127).

Embryotox

Farmakovigilanční a poradenské centrum pro embryonální toxikologii při Ústavu pro klinickou farmakologii a toxikologii v Berlíně nabízí volně přístupné a aktualizované informace o 430 nejčastěji dotazovaných léčivech užívaných v těhotenství a při kojení. Databáze Embryotox má ucelenou strukturu včetně hodnocení rozsahu klinických zkušeností s expozicemi. Databáze čerpá např. z titulů od Schaefera, Briggse či Hale. Činnost je podporována tamním Ministerstvem zdravotnictví či z darů. Centrum také provádí observační studie bezpečnosti léčiv a poskytuje telefonické poradenství pro odbornou veřejnost. Je členem ENTIS (128).

Excerpta Medica Database (EMBASE)

Zpoplatněná bibliografická databáze EMBASE obsahuje záznamy z časopisů zabývajících se obory medicíny včetně farmacie, toxikologie, gynekologie a porodnictví. Na trhu je od roku 1947. Obsahuje zhruba 20 miliónů záznamů z asi 6 000 časopisů (včetně titulů Medline). Je denně aktualizovaná. K vyhledávání slouží specializovaný tezaurus. Databáze slouží jako obecný zdroj vhodný k důkladnému prostudování publikované primární a sekundární literatury na dané téma. Databázi spravuje společnost Elsevier (129).

Felleskatalogen

Jedná se o přehled monografií všech léčiv uváděných na trh v Norsku pro zdravotníky. Jednotlivé monografie obsahují informace o chemických či farmakologických vlastnostech, použití, NÚ, velikostech balení a cenách léčiv. V knižní podobě vyšel naposledy v roce 2018. V současnosti je volně dostupný pouze online. Zdroj vychází z publikace *Norsk legemiddelhåndbok* (Norské lékařské příručky), a tak se doporučení mohou odlišovat od SmPC. Knihu vydává společnost Felleskatalogen AS (130).

Ferreira, E. et al. *Grossesse et allaitement*

Kanadská kniha pro zdravotnické pracovníky popisuje rizika spojená s užíváním léčiv v těhotenství a při kojení. Druhé vydání pochází z roku 2013 a je dostupné také v digitální podobě. Obsahuje přes 1 100 stran textu ve francouzském jazyce. Autoři jsou kliničtí farmaceuti a lékaři různých oborů. Vydavatelem je společnost Hopital Sainte Justine (131).

Friese, K. et al. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit*

Tištěný OIZ určený především pro farmaceuty a lékaře obsahuje hodnocení rizik u více než 1 000 léčiv na základě EBM informací včetně FDA a ADEC kategorizace léčiv. V knize se uplatňuje řazení dle ATC. Obsahuje doporučení odborníků na gynekologii, pediatrii a klinickou farmakologii. Osmé vydání bylo publikováno v roce 2015, a to v němčině. Monografie je dostupná také jako e-kniha (132).

Hale, W. T. *Hale's Medications & Mothers' Milk*

Tištěný manuál obsahuje informace o kompatibilitě léčiv s kojením. Je sepsán široce uznávaným odborníkem na perinatální farmakologii, Thomasem Halem. Krom přibližně 1 300 monografií léčiv na předpis či bez předpisu, bylin a drog pokrývá také mnoho onemocnění a vakcín. Autor uvádí informace o léčivech včetně farmakokinetických parametrů, vlastního kategorizačního systému léčiv, možnosti monitorace kojence či bezpečnějších alternativ léčby. Nejnovější 23. vydání v tištěné podobě pochází z roku 2023. Dále je k dispozici e-kniha, online verze po přihlášení či aplikace HalesMeds. Poslední dvě zmíněné verze jsou upřednostňovány, protože jsou pravidelněji aktualizovány (133).

InfantRisk Center

InfantRisk Center je LIC při Texas Tech University Health Sciences Center v USA. Ředitelem centra je odborník na perinatální farmakologii Thomas Hale. Centrum se zabývá výzkumem přenosu léčiv do mateřského mléka a poskytuje poradenství ohledně kompatibility léčiv s kojením. Služeb využívají lékaři, zdravotní sestry, laktační poradci či široká veřejnost, která potřebuje pomoci s vyhodnocením rizika pro kojence. Na otázky odpovídají pracovníci online prostřednictvím svých fór či telefonicky. Pro zdravotnické pracovníky je dostupná placená aplikace InfantRisk, která obsahuje informace o 20 000 léčivech. Aplikace MommyMeds je pak určena pro laickou veřejnost. Umožňuje vyhledávání pomocí naskenování čárového kódu z LP (134).

Infpreg

Centrum Infpreg vzniklo ve švédské Univerzitní nemocnici Karolinska ve Stockholmu v roce 1998. Od té doby shromažďuje znalosti o infekcích a jejich možných účincích na těhotenství. V centru provozované internetové databázi lze najít odpovědi na otázky, zda infekce může ohrozit zdraví matky či dítěte, jaký postup zvolit pro diagnózu a léčbu, kompatibilitu farmakoterapie s kojením, doporučení pro očkování či jiná preventivní opatření. Webová stránka obsahuje každoročně aktualizované volně dostupné informace ve švédštině ve dvou verzích, a to pro širokou veřejnost a zdravotnické pracovníky (135).

International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

Tato bibliografická databáze poskytuje záznamy z více než 800 odborných časopisů z oblasti medicíny a farmacie od roku 1970. Jedná se o obecnou databázi umožňující efektivní vyhledávání primární či sekundární literatury za účelem získání podrobnějších informací na dané téma. Databáze je aktualizována s měsíční periodicitou (136).

Janusmed

Volně dostupná databáze poskytuje informace o použití léčiv registrovaných ve Švédsku (zhruba 1 400 záznamů) v těhotenství a při kojení. Spravuje ji tamní Správa zdravotní a lékařské péče. Za obsah odpovídá skupina farmaceutů, lékařů, odborníků na reprodukční epidemiologii, pediatrii či farmakologii. Databáze je určena primárně pro zdravotnické pracovníky. Lze vyhledávat pomocí názvu LP, léčivé látky nebo dle rejstříku obsahu. Informace jsou čerpány např. ze švédského registru lékařských porodů. Obsah je ve švédštině a průběžně aktualizován (137).

Jones, W. *Breastfeeding and Medication*

Průvodce od A do Z nejčastěji předepisovanými léčivy ve Velké Británii obsahuje úvahy o jejich bezpečnosti při kojení. Prezentuje informace nad rámec standardních referenčních OIZ, jako např. BNF. Autorkou je farmaceutka, bývalá pracovníce ve společnosti Breastfeeding Network. Příručka vychází z LactMed, publikace od autora Hale, Motherisk aj. Nejnovější 2. vydání pochází z roku 2018 a vydalo jej nakladatelství Routledge (138).

Jonville-Béra A. P., Vial T. *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*

Stručný francouzský průvodce hodnotí rizika užívání léčiv v těhotenství. Je určen především pro praktické lékaře a porodníky. Léčiva jsou uspořádána dle indikací. Hodnocen je zvláště každý trimestr. Autoři jsou lékaři a pracovníci farmakovigilančního centra v Tours a Lyonu. Knihu vydalo Elsevier Masson v roce 2012 ve francouzštině. Dostupná je také v podobě e-knihy (139).

Lareb

Lareb je nizozemské centrum pro farmakovigilanci léčiv a vakcín. Jedná se o TIS, které provozuje online volně dostupnou databázi o bezpečnosti léčiv v těhotenství a při kojení. Také spravuje těhotenský registr pREGnant. Informace v databázi jsou uvedeny v nizozemštině a pravidelně aktualizovány. Služba je financována tamním Ministerstvem zdravotnictví. Organizace je členem ENTIS (140).

Lexicomp

Online placená faktografická databáze podává odborné informace o léčivech, mimo jiné také o bezpečnosti užití v těhotenství a při kojení. Databáze společnosti Wolters Kluwer čerpá např. z PubMedu či monografií z Briggse. Dostupné jsou také informace pro pacienty v krátké snadno čitelné úrovni a odpovědi na nejčastější otázky pacientů. Lexicomp je součástí databáze UpToDate. Umožňuje přístup také pomocí mobilní aplikace. Databáze nabízí možnost odeslat dotaz či zpětnou vazbu autorovi (141).

Martindale: The Complete Drug Reference

Jedná se faktografickou databázi léčiv včetně veterinárií, vakcín, radiofarmak, bylin, vitamínů, nutričních a pomocných látek ze 43 zemí světa. Je provozována farmaceutickou společností ve Velké Británii v knižní podobě (poslední aktualizace v květnu 2020), online přes portál MedicinesComplete či jako součást databáze Micromedex. Jednotlivé monografie léčiv poskytují obecné informace o použití v těhotenství a při kojení. Zdroj je zpoplatněn, pouze pro pracovníky britské National Health Service (NHS) je dostupný zdarma. Informace jsou aktualizovány čtvrtletně (142).

Maternity and Infant Care (MIC) Database

Bibliografická databáze obsahuje kolem 290 000 záznamů týkajících se prekoncepční péče, těhotenství, prenatalní péče, porodu, postnatální péče, kojení a péče o kojence do dvou let věku. Databáze je určena primárně pro porodní personál. Na trhu je od roku 1988. Pokrývá přibližně 400 časopisů, ale také šedou literaturu jako

např. vládní publikace a klinické pokyny. MIC je přístupná online po předplacení. Databázi vydává britská společnost Midwives Information & Resource Service (143).

Mattison, D. R., Halbert, L. A. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*

Druhé vydání pětisetstránkové knihy publikované v roce 2021 určené pro zdravotníky obsahuje souhrny bezpečnosti použití léčiv v těhotenství řazených dle ATC. Součástí knihy je i kapitola věnovaná bezpečnosti farmakoterapie při kojení. Knihu vydalo nakladatelství Elsevier (144).

Medikamente im Test

Monografie pokrývá většinu léčiv na předpis i bez předpisu registrovaných v Německu. Obsahuje 700 stran stručných doporučení pro péči o těhotné a kojící ženy, děti a geriatrické pacienty. Recenze vytváří tým lékařů a lékárníků společnosti Stiftung Warentest. Jako zdroj informací využívá převážně Rote Liste a SmPC. Kromě tištěné formy vydané v roce 2017 je k dispozici také pravidelně aktualizovaná internetová databáze. Plný přístup je zpoplatněn. Svou jednoduchostí je produkt určen zejména jako referenční zdroj pro pacienty (145).

Medicinesinpregnancy.org

Veřejně přístupné webové stránky provozuje United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS), nezisková organizace financovaná britskou NHS. Je také jeden ze zakládajících členů ENTIS a součástí Newcastle National Poisons Information Service. Od roku 1983 poskytuje informace o NÚ léčiv, rekreačních drog a chemikálií v těhotenství. Úzce spolupracuje také s organizací OTIS. Pracovníci odpovídají na dotazy zdravotníků, provádí výzkum, shromažďují, analyzují a publikují informace pro laickou i odbornou veřejnost. Na webových stránkách jsou volně dostupné informační listy o vybraných léčivech (146).

Medscape Drugs & Diseases

Medscape je online zdroj pro zdravotníky skýtající přes 7 000 monografií o léčivech schválených FDA, rostlinných produktech a suplementech. Kromě dávkování, mechanismu účinku a NÚ jsou v monografiích uvedeny informace

k těhotenství (včetně kategorizace FDA) a kojení vycházející většinou z SmPC. Medscape také umožňuje kontrolu lékových interakcí. Veškeré informace jsou k dispozici zdarma a jsou pravidelně aktualizovány. Stránky jsou provozovány společností WebMD (147).

Micromedex

Micromedex je sada pravidelně aktualizovaných faktografických databází nabízejících informace o léčivech, onemocněních či toxikologii. Založen byl roku 1974 společností IBM Watson Health Corporation. Micromedex zpřístupňuje databáze DRUGDEX, DISEASEDEX System, Alternative Medicine, POISINDEX, Martindale: The Complete Drug Reference, PDR, MSDS, REPRORISK System aj. Dostupné jsou také materiály pro pacienty v 15 jazycích (148).

Sekce Drug Information obsahuje informace k léčivům schválených FDA, EMA či v Kanadě, mimo jiné také stručný přehled o použití v těhotenství. Reproductive Effects nabízí kompilaci databází o reprodukčním riziku léčiv, chemikálií, fyzikálních a environmentálních látek. Databáze zahrnuje REPROTEXT, REPROTOX, Shepardův katalog teratogenních látek a Teratogen Information System (TERIS). REPROTEXT pokrývá účinky průmyslových a fyzikálních látek na zdraví (148). Podrobnosti k ostatním třem databázím jsou uvedeny níže.

Monthly Index of Medical Specialities (MIMS)

MIMS je zdroj pro předepisování LP ve Spojeném Království. Publikován je od roku 1959. Vydáván je společností Haymarket Media Group. MIMS poskytuje stručné souhrny informací k léčivům. Každá monografie je tak zkratkou SmPC. Podrobnější informace je potřeba hledat v jiných specializovanějších OIZ. V tiskové verzi se MIMS vydává čtvrtletně. Ve Velké Británii je pak zdarma zasílán registrovaným praktickým lékařům. Pro ostatní zdravotní pracovníky je možný odběr MIMS online po předplacení s denní aktualizací (149).

Mosby's Drug Reference for Health Profession

V monografii se uplatňuje abecední seřazení léčiv schválených v USA včetně FDA kategorizace léčiv, mechanismu účinku, farmakokinetiky, dávkování, indikací, kontraindikací, interakcí, inkompatibilit, NÚ či stručných doporučení týkající se těhotenství a kojení. Publikaci vydává společnost Elsevier. Momentálně je k dispozici 6. vydání z roku 2018, a to také ve verzi e-knihy (150).

MotherToBaby

Službu MotherToBaby provozuje OTIS. Pobočky společnosti MotherToBaby sídlí v USA a Kanadě jako součást univerzit či nemocnic. Poskytují aktuální informace o použití léčiv, chemikálií, rostlinných produktů, nelegálních drog či onemocnění v těhotenství a při kojení. Bezplatná informační služba je k dispozici zdravotníkům či široké veřejnosti prostřednictvím chatu, telefonicky či formou e-mailu v angličtině nebo španělštině. Pro zdravotníky jsou na webových stránkách volně dostupné informační přehledy, které odpovídají na často kladené otázky o běžných expozicích léčivům v těhotenství a při kojení. Prohledávat lze podle léčivé látky či zdravotních obtíží. Připojen je také odkaz na reference (151).

Natural Medicines

Velmi obsáhlá americká databáze rostlinných látek a doplňků stravy po předplacení nabízí EBM údaje 185 000 komerčních produktů a 1 400 monografií přírodní medicíny stran interakcí, doporučení pro těhotenství, kojení a NÚ. Do databáze přispívají farmaceuti nebo lékaři. Databázi spravuje společnost Therapeutic Research Center Healthcare. Obsah je denně aktualizován (152).

Nelson-Piercy, C. *Handbook of Obstetric Medicine*

Kniha (přibližně 370 stran) se zabývá nejčastějšími a nejzávažnějšími onemocněními, se kterými se mohou zdravotníci setkat při péči o těhotné ženy. Autorkou je britská porodní lékařka. Autorka vedle stručných informací o bezpečnosti léčiv v těhotenství v knize zmiňuje také obecně kompatibilitu léčiv s kojením, avšak bez podrobnějších údajů. Nejnovější 6. vydání bylo publikováno roku 2020 a je dostupné i v podobě e-knihy (153).

Norsk Legemiddelhåndbok

Norská lékařská příručka se jako referenční zdroj pro tamní zdravotníky zabývá především léčivy. Obecná část knihy obsahuje kapitoly Těhotenství a léčiva (G 7) a Kojení a léčiva (G 8). Autoři jsou lékaři a lékárníci. Čerpají data především z národních směrnic a pokynů, americké pediatrické akademie či publikací od autorů Schaefera a Hale. Příručka je od roku 2013 v plně digitální podobě. Volný přístup je přes internetové stránky. Financování probíhá v režii tamního Ministerstva zdravotnictví ze státního rozpočtu. Vydavatelem je Norwegian Medicines Handbook (154).

Paulus, W. E., Lauritzen, C. *Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit*

Knihy zabývající se reprodukční toxikologií obsahuje kolem 1 100 stran a je psaná v němčině. Každá monografie obsahuje doporučení pro použití léčiv v těhotenství a při kojení. Je k dispozici u vydavatele Spitta Verlag také ve formě CD-ROM. Poslední vydání vyšlo roku 2004. Aktuálnější informace je třeba dohledat v jiných OIZ (155).

Pediatrics

American Academy of Pediatrics, organizace sdružující pediatriy v USA byla založena v roce 1930, aby pomohla identifikovat zdravotní potřeby dětí. Momentálně sdružuje 67 000 pediatrů, provozuje programy dalšího vzdělávání lékařů, publikuje učebnice pro lékaře nebo materiály pro vzdělávání pacientů. Vydává také měsíčně časopis *Pediatrics*, a to od roku 1948. Časopis publikuje původní výzkum, klinická pozorování a speciální články v oblasti pediatrie a přidružených oborů. V časopise bylo publikováno prohlášení o přestupu léčiv do mateřského mléka *The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk* poprvé v roce 1983. Revize proběhly v letech 1989, 1994 a 2001. V září 2013 byla provedena poslední aktualizace. V prohlášení lze najít seznamy léčiv přestupujících do mateřského mléka a popis možných NÚ na kojence či kojení. Poslední verze je volně dostupná na internetových stránkách časopisu (156).

PharmaVISTA

Databáze PharmaVISTA slouží jako OIZ o léčivech, parafarmaceutikách či kosmetických výrobcích registrovaných ve Švýcarsku. Obsahuje obecné i podrobné informace včetně studií a výsledků výzkumu k 300 000 produktům ve francouzštině a němčině. PharmaVISTA je placená služba určená zdravotnickým pracovníkům. V záložce Rizika jsou pak uvedeny stručné informace k bezpečnosti užívání v těhotenství a kojení včetně odkazů na zdroje. Databázi vydává HCl Solutions. Tato společnost spravuje také databázi na webových stránkách compendium.ch, která je bezplatná, avšak rozsáhlostí údajů nesrovnatelně chudší a často vycházející pouze z SmPC (157, 158).

Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide

Online databáze, která nahradila tištěnou verzi publikovanou do roku 2014, obsahuje 900 monografií k léčivům registrovaným v Austrálii. Poskytuje podrobná doporučení ohledně bezpečnosti užívání léčiv v těhotenství a při kojení včetně vypracovaných informačních přehledů pro pacienty. Umožňuje vyhledávání dle ATC klasifikace nebo názvu léčiva. Databáze je zpoplatněna. Spravována je organizací The Royal Women's Hospital v Melbourne. Databáze je měsíčně aktualizována, přičemž každé léčivo je vždy hodnoceno minimálně dvěma odborníky (159).

Prescribers' Digital Reference (PDR)

Tento měsíčně aktualizovaný OIZ slouží jako národní kompendium poskytující informace o léčivech registrovaných v USA. V současnosti je volně dostupný na webových stránkách či v mobilní aplikaci. Knižní podoba se již nevydává. Dostupné jsou informace týkající se indikací, dávkování, podávání, kontraindikací, NÚ, interakcí, údajů k bezpečnosti v těhotenství a při kojení či sdělení FDA o bezpečnosti léčiv. PDR přináší často informace výhradně z SmPC (160).

Prescrire

Prescrire je francouzská nezisková vzdělávací organizace. Vznikla roku 1981. Od té doby poskytuje zdravotnickým pracovníkům informace o léčivech, terapeutických a diagnostických strategiích. Organizace nabízí vedle školicích akcí

a měsíčně vydávaného lékařského časopisu také praktického průvodce přístupného pro předplatitele. Jde o nástroj pro rychlé zvolení bezpečné a účinné farmakoterapie zejména pro situace v rámci konzultací v lékárně. Umožňuje vyhledávání dle názvů léčiv či dle indikací. Prescrire je financována výhradně svými předplatiteli (161).

PubMed

PubMed je volně přístupné rozhraní k americké databázi Medline, která obsahuje 30 miliónů bibliografických citací či abstrakt biomedicínských odborných článků v angličtině nebo národních jazycích, a online knih z National Center for Biotechnology Information. Medline je databází citací časopisů National Library of Medicine založené roku 1966. V současnosti obsahuje citace více než 5 200 vědeckých časopisů vydávaných po celém světě. Databáze Medline je podmnožinou PubMedu. Lze jí prohledávat pomocí Medical Subject Headings, řízeného a hierarchicky organizovaného slovníku pro indexování, katalogizaci a vyhledávání informací (162).

PubMed je veřejnosti k dispozici od roku 1996. U části článků lze nalézt odkaz na plný text, ten však již může být zpoplatněn vydavatelem příslušného časopisu. PubMed je provozován United States National Library of Medicine a National Institutes of Health jako součást informačního systému Entrez (162).

Součástí PubMedu je též Hazardous Substances Data Bank (HSDB), která se zaměřuje na toxikologii nebezpečných látek včetně léčiv. Poskytuje informace o lidských expozicích včetně těhotných žen. TOXLINE, toxikologická databáze v PubMedu, poskytuje bibliografické informace o účincích vyhledávaných látek. Databáze Developmental and Reproductive Toxicology (DART) původně obsahovala i literaturu mimo PubMed, v současnosti však pocházejí citace pouze z PubMedu (162).

Databáze **LactMed** zahrnuje bezplatné podrobně zpracované informace o léčivech a dalších chemických látkách, kterými mohou být kojící ženy vystaveny. Informuje o hladinách léčiv v mateřském mléce a krvi kojenců či možných NÚ u kojenců. Navrhuje též vhodné terapeutické alternativy. LactMed lze stáhnout v aplikaci do mobilního zařízení, nicméně je méně často aktualizovaná než online dostupné záznamy (162).

RELIS

RELIS je národní síť čtyř regionálních informačních a farmakovigilančních center o léčivech v Norsku. Byla založena roku 1995 s cílem dosáhnout racionálnějšího užívání léčiv. Jejich webové stránky poskytují zdravotníkům bezplatnou databázi otázek a odpovědí týkající se bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení v norštině. Databáze zahrnuje také soubory otázek komplementární a alternativní medicíny (KAM), NÚ, farmakokinetiky či interakcí léčiv. Databáze je zacílená především na lékaře, lékárníky a porodní asistentky. RELIS je financován norským Ministerstvem zdravotnictví. Od roku 2011 nabízí také online TIS Trygg Mammamedisin pro širokou veřejnost (163, 164).

REPROTOX

REPROTOX je placená databáze vyvinutá Centrem pro reprodukční toxikologii ve Washingtonu v USA. Jejím zakladatelem byl lékař Sergio Fabro. Databáze informuje o dopadech léčiv, nutričních látek, fyzikálního a chemického prostředí na reprodukci a vývoj člověka. Více než 5 000 teratologických článků shrnuje všechny aspekty reprodukce včetně plodnosti, těhotenství, kojení, vývoji novorozence a expozic u mužů. Monografie jsou pravidelně aktualizovány toxikology, farmakology a genetiky. Kromě webového portálu je databáze dostupná také ve formě mobilní aplikace (165).

Rohde, A., Dorsch, V., Schaefer, Ch. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit*

Kniha slouží jako OIZ zejména pro psychiatry, gynekology a praktické lékaře s ohledem na farmakoterapii a péči před, během a po porodu. Obsahuje 68 léčiv ze skupiny antidepresiv, antipsychotik, hypnotik či anxiolytik. Jsou zde pečlivě rozebrány NÚ léčiv na nenarozené nebo novorozené děti včetně případových studií z praxe. Nejnovější 4. vydání z roku 2015 je dostupné také ve verzi e-knihy v němčině. Knihu vydává nakladatelství Georg Thieme (166).

Rubin, P., Ramsay, M. *Prescribing in pregnancy*

Stručná monografie (přibližně 250 stran) je určena především pro předepisující lékaře. Je psaná převážně britskými lékaři, ale mezi přispěvateli jsou

i farmaceuti či mikrobiologové. Čtvrté tištěné vydání z roku 2007 obsahuje doporučení pro léčbu běžných onemocnění v těhotenství a při kojení. Kniha je dostupná také v elektronické verzi (167).

RxList

Tato volně dostupná databáze obsahuje informace o léčivech na předpis registrovaných v USA. Monografie se vyhledávají dle seznamu názvů LP. Redaktory jsou lékaři a farmaceuti, kteří čerpají ze zdrojů jako např. FDA, Cerner Multum nebo First Databank a informace pravidelně aktualizují. Databáze poskytuje v záložce Use In Specific Populations shrnutí rizik podání léčiv v těhotenství a při kojení vycházející většinou z SmPC. Služba je financována převážně z reklam. Společnost byla založena roku 1995, momentálně je vlastněna firmou WebMD obdobně jako Medscape (168).

Schaefer, C., Peters, P., Miller, R. K. *Drugs During Pregnancy and Lactation*

Kniha popisuje rizika užívání léčiv, diagnostických postupů, očkování, stavů otrav, kontaminantů na pracovišti, v životním prostředí, bylin nebo doplňků stravy v těhotenství a při kojení. Čerpá z výsledků studií či diskuzí v odborných společnostech zabývajících se klinickou teratologií a vývojovou toxikologií. Každá kapitola obsahuje informace týkající se bezpečnosti léčiva a posouzení rizika, pokud již došlo k expozici. Uspořádání je strukturované podle ATC. Nejnovější 3. vydání je z roku 2014. Většina autorů jsou aktivními členy TIS. Tištěná verze je k dispozici v jazyce anglickém, německém, čínském a ruském (96).

Schweizerische Akademie für Perinatale Pharmakologie

Jedná se o švýcarskou odbornou organizaci zabývající se vlivem léčiv na populaci těhotných a kojících žen, plod, předčasně narozené a novorozené děti. Organizace vypracovává terapeutická doporučení a vydává monografie často dotazovaných léčiv pro zdravotnické pracovníky v němčině. Databáze je zpoplatněna a pravidelně aktualizována (169).

Scopus

Scopus je multioborová bibliografická a citační databáze recenzované vědecké literatury. Obsahuje více než 22 000 titulů od 5 000 vydavatelů. Scopus je tematicky rozdělen do čtyř hlavních oblastí zdravotních, přírodních, společenských či fyzikálních věd. Kromě standardních nástrojů je možné v databázi také vyhledat index citačního ohlasu, tzv. Hirschův index. Databáze slouží jako obecný zdroj vhodný k vyhledávání publikované primární a sekundární literatury na dané téma (170).

Shepard, T. H., Lemire, R. J., Polifka, J. E. *Catalog of Teratogenic Agents*

Jedná se o zdroj teratologických informací vydaný poprvé v roce 1973. Tento OIZ byl distribuován v tištěné podobě do roku 2010. V současnosti je vydávána pouze elektronická verze nakladatelstvími IBM Watson Health Corporation, RightAnswer.com a ToxPlanet. Shepardův katalog poskytuje informace o teratologických NÚ léčiv, chemikálií a infekčních agens. Přezkoumává informace o více než 3 700 látkách ze studií na lidech, zvířatech či *in vitro*. Obsahuje také mnoho citací z japonské, německé a ruské literatury (171).

Smollich, M., Jansen, A. C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*

Tištěná kniha pro zdravotníky umožňuje uživatelsky snadno a rychle zjistit, zda je užití léčiva v těhotenství a při kojení bezpečné pomocí systému barev semaforu. Vyhledávání je možné dle indikace či názvu léčiva. Nejnovější 5. vydání z roku 2019 je doplněno o fytoterapii. Kniha obsahuje zhruba 170 stran a je psaná v němčině. Vydalo ji nakladatelství Georg Thieme (172).

Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand

Společnost Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand byla založena v roce 2004. Členové jsou lékaři, porodníci, farmaceuti a výzkumní pracovníci. Cílem společnosti je podporovat zdraví žen související s těhotenstvím a zlepšovat spolupráci mezi lékaři. Na svých internetových stránkách uveřejňuje volně dostupné doporučené postupy či směrnice pro vyšetřování a zvládnání různých zdravotních obtíží v těhotenství (173).

Specialist Pharmacy Service (SPS)

Jde o odbornou společnost podporující optimalizaci a bezpečnost užívání léčiv v rámci britského NHS, ze kterého je též financována. Na webu společnosti lze najít volně dostupné obecné informace k bezpečnosti užívání léčiv v těhotenství a při kojení či krátký komentář a shrnutí přímo k jednotlivým léčivům s odkazy na doporučení UKTIS či United Kingdom Medicines Information (UKMI) (174).

Teratogen Information System (TERIS)

Online databáze TERIS obsahuje informace o teratogenních rizicích přibližně 1 700 léčiv, enviromentálních látek, infekcí či vakcín. Poskytuje podrobné údaje o výsledcích expozic v těhotenství včetně hodnocení kvality a množství dat, na kterých je založen odhad rizika pro pacientky. TERIS byl vyvinut University of Washington School of Public Health. Založil jej J. M. Friedman v roce 1986. Jedná se o neziskovou organizaci financovanou z předplacení služeb a z darů. TERIS je složen z odborníků z oblasti medicíny, epidemiologie a genetiky. Poradní výbor schvaluje všechny klinické souhrny před jejich zveřejněním v databázi a na základě konsensu generuje hodnocení teratogenního rizika. Poskytuje také aktualizovanou verzi *Shepardova katalogu teratogenních látek* (175).

The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Organizace porodníků a gynekologů v Austrálii a Novém Zélandu vytváří pokyny pro správnou klinickou praxi v oblasti porodnictví a gynekologie. Na svých internetových stránkách nabízí volně ke stažení pokyny pro prevenci, diagnostiku a léčbu vybraných onemocnění v těhotenství a při porodu (176).

The Royal Women's Hospital

Jedná se o první a zároveň největší australskou nemocnici specializující se na zlepšení zdraví žen a novorozenců. Byla založena v Melbourne už v roce 1856. Nemocnice kromě správy webu Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide zmíněného výše také vypracovává volně dostupné klinické pokyny pro péči o ženy v těhotenství a porodu. Internetové stránky nemocnice se zaměřují také na

poradenskou službu nejen zdravotnickým pracovníkům. Uveřejňují informační přehledy nejčastějších zdravotních otázek souvisejících s těhotenstvím, porodem či kojením. Nemocnice provozuje také LIC vedené lékárníky poskytující rady po telefonu či online přes webový formulář (177).

Therapeutic Guidelines

Tento australský OIZ poskytuje doporučení pro léčbu nejčastějších onemocnění. Obsahuje také doporučení pro léčbu těhotných a kojících žen (s australskou kategorizací léčiv). Zdroj je zaměřen především na předepisující lékaře. Je k dispozici v tištěné formě (ne však plná verze), v aplikaci či online po předplacení. Údaje jsou čerpány převážně z australské databáze Prescribing medicines in pregnancy. Doporučení týkající se kompatibility léčiv s kojením přezkoumávají dva nemocniční lékárníci. Zdroj je pravidelně aktualizován (178).

Toxbase

Toxbase je online databáze britské toxikologické informační služby. Přístupuje informační dokumenty léčiv, chemikálií a dalších expozic v těhotenství zdravotnickým pracovníkům volně v rámci NHS či za poplatek pro ostatní uživatele. Toxbase obsahuje doporučení a monografie UKTIS. Databáze je denně aktualizovaná a lze ji procházet i pomocí aplikace v mobilním telefonu. Na stránkách UKTIS lze prohledat pouze souhrny monografií vybraných léčiv (179).

United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS)

Toto TIS bylo založeno jako nezisková organizace v Londýně v roce 1983. Je to také jeden ze zakládajících členů ENTIS. V roce 2021 organizace přešla pod Health Security Agency. UKTIS poskytuje informace o NÚ léčiv, rekreačních drog a chemikálií v těhotenství. Úzce spolupracuje také s organizací OTIS. Pracovníci organizace odpovídají na dotazy zdravotníků, provádí výzkum, shromažďují, analyzují a publikují informace pro laickou (volně dostupné informační listy pro pacientky na webu Medicinesinpregnancy.org) i odbornou veřejnost. Na svých webových stránkách provozují databázi nejčastěji užívaných léčiv. Souhrny monografií jsou volně dostupné,

pro úplné monografie je nutno se registrovat. UKTIS je financován britskou NHS. Pracovníci NHS mají celou databázi přístupnou zdarma (146, 180).

UpToDate

Jedná se o americkou placenou pravidelně aktualizovanou faktografickou databázi vydávanou společností Wolters Kluwer. Databáze vznikla v roce 1992. Zakladatelem byl lékař Burton Rose. Pracovníci databáze zpracovávají dané téma, vybírají studie dle kvality a klinického významu a utváří přehledy literatury a klinická doporučení. UpToDate využívá jako zdroj informací recenzované časopisy, databázi Medline, Cochrane, zprávy FDA, EMA, Centers for Disease Control and Prevention, WHO či klinické zkušenosti autorů, editorů nebo recenzentů. Vyhledávání dotazů je umožněno výběrem ze 16 jazyků, obsah však zůstává v angličtině. Lze vyhledávat jednotlivá léčiva, onemocnění, jejich příznaky nebo léčebné postupy. UpToDate je zdroj s širokým zaměřením na medicínu a farmacii, kde lze také najít informace o použití léčiv v těhotenství a při kojení. Součástí je i odkaz na databázi Lexicomp (181).

VIDAL Drug Information System

Tato online databáze poskytuje odborné informace o léčivech. Zaměřuje se na zdravotnické pracovníky v Latinské Americe, Evropě (Španělsko, Portugalsko, Francie, Německo) a Africe. Monografie léčiv podrobně popisují použití, klinické účinky a potenciální rizika léčiv včetně přehledu bezpečnosti v těhotenství a při kojení. Databáze čerpá údaje především z EMA a FDA. Databázi provozuje společnost AXIO Data Group a lze ji propojit se zdravotnickými softwary, např. pro výdej léčiv pro lékárny. Informace jsou k dispozici v národních jazycích a pravidelně aktualizovány (182).

Weiner, C. P., Mason, C. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*

Knižní zdroj obsahuje monografie o zhruba 2 000 léčivech schválených FDA, bylinných doplňcích a úvahách o bezpečnosti pro těhotné a kojící ženy. Kniha využívá kategorizaci léčiv dle FDA. Nejnovější 3. vydání je z roku 2018. Vydalo ji nakladatelství Elsevier. Kniha je dostupná také v elektronické verzi (183).

2.4.2 Odborné informační zdroje v České republice

Automatizovaný informační systém léčivých přípravků

AISLP je placená databáze LP registrovaných v ČR a schválených SÚKL či EMA, parafarmaceutik či zdravotnických prostředků. AISLP spravuje už 30 let tým složený z farmaceutů, lékařů, programátorů a administrativních pracovníků. AISLP čerpá údaje např. z SÚKL, EMA, zdravotních pojišťoven či lékařského časopisu Medical Tribune. AISLP obsahuje téměř 65 000 LP, 24 000 parafarmaceutik a 6 000 zdravotnických prostředků. Umožňuje vyhledávání dle názvu léčiva, LP, kódu SÚKL či ATC. V databázi lze najít příbalové informace k léčivům, SmPC, údaje o cenách a úhradách či preskripčních a indikačních omezeních léčiv. Databázi je možné propojit s běžnými lékárenskými, ambulantními či nemocničními systémy. Aktualizace dat probíhá měsíčně. K dispozici je kromě verze počítačové i verze pro mobilní telefony. AISLP je obecný OIZ, který není specificky zaměřen na farmakoterapii v těhotenství a kojení. Podrobnější údaje je třeba dohledat v jiných OIZ. AISLP v současné době vlastní firma Inpharmex (184).

Binder, T. et al. *Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*

Kniha (370 stran) přináší přehled nejzávažnějších a nejčastějších onemocnění v přímé či nepřímé souvislosti s těhotenstvím. Vyšla v roce 2020. Hlavní autor je lékař gynekolog; spoluautoři jsou lékaři různých specializací. Závěr knihy obsahuje kapitolu zabývající se specifiky farmakoterapie v těhotenství. Stručně popisuje rizika užití řady léčiv či skupin léčiv v těhotenství. Autor uvádí také doporučení v případě samoléčby nejčastějšími volně prodejnými LP či fytofarmaky. Kniha je dostupná také v elektronické verzi. Vydalo ji nakladatelství Grada (185).

Compendium – Léčiva používaná v podmínkách ČR

Nejnovější páté vydání publikace, dříve známé pod názvem Remedia Compendium, bylo vydáno v září 2018. Na tvorbě publikace se podílelo kolem 50 lékařů z různých oborů medicíny. Publikace je členěna do 16 kapitol s obecným úvodem, charakteristikou dané skupiny léčiv a farmakoterapií určitého okruhu

onemocnění. Členění tak umožňuje uživateli nalézt různé varianty farmakoterapie určitého onemocnění a vytvořit si přehled o lécivech, která lze použít. Zároveň usnadňuje vzájemné porovnání jednotlivých léciv. Jedná se o obecný OIZ, ve kterém lze najít stručné informace o použití v těhotenství a při kojení (sekce Indikace a kontraindikace). Rozsahem pokrývá Compendium přibližně 1 200 stran. Vydavatelem posledního vydání je společnost Panax (186).

Česká lékárnická komora, *Doporučený postup*

Stavovská organizace vydala roku 2010 v rámci standardizace pracovní činnosti doporučený postup pro lékárníky pro farmakoterapii v těhotenství a při kojení zpracovaný PharmDr. Evou Nožinovou. Jedná se o velmi stručný přehled vybraných léciv, která lze použít v případě léčby nejčastějších stavů, se kterými se lékárníci při konzultační činnosti setkávají. V roce 2014 došlo k dalšímu rozšíření doporučených postupů, problematice farmakoterapie těhotných a kojících žen se však aktualizace netýkala. Doporučený postup je volně dostupný pro členy i širokou veřejnost na stránkách komory (187).

Marešová, P. et al. *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*

Kniha je určena především pro gynekology. Obsahuje souhrn léčebných postupů a doporučení (přes 750 stran) vydaných Českou lékařskou společností Jana Evangelisty Purkyně, se kterými se může gynekolog v péči o pacientky setkat (plicní, kardiovaskulární, autoimunitní onemocnění aj.). Nejnovější třetí vydání vyšlo roku 2021. Obsahuje také stručné kapitoly věnované bezpečnosti fytoterapie v těhotenství či farmakoterapii při kojení (188).

Mediately

Volně dostupná měsíčně aktualizovaná databáze přibližně 9 000 LP registrovaných v ČR čerpá data ze SÚKL či EMA. Databáze je kromě ČR dostupná také ve Slovinsku, Chorvatsku, Itálii, Srbsku, Rumunsku, Slovenské republice a v Bulharsku. Je určena zdravotnickým pracovníkům v podobě aplikace v mobilním zařízení či online přes webový portál. Vyhledává se dle názvu LP. Jedná se o obecný zdroj, který nabízí informace o bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a kojení vycházející převážně

z SmPC. Bližší údaje je proto třeba dohledat v jiných OIZ. Služba je financována z komerční činnosti. Databázi spravuje slovinská společnost Modra Jagoda (189).

Státní úřad pro kontrolu léčiv

Úkolem úřadu je zajistit, aby se v praxi a při klinickém hodnocení používala jakostní, účinná a bezpečná léčiva, suroviny pro výrobu či přípravu léčiv a bezpečné a funkční zdravotnické prostředky. SÚKL v rámci své činnosti vydává měsíčně bulletin, věstníky a provozuje databázi léčiv registrovaných v ČR. V databázi lze dohledat aktualizované registrační (příbalový leták, SmPC), cenové a úhradové údaje. Podrobnější údaje zejména u nových léčiv je třeba dohledat v dalších OIZ (190).

Suchopár, J. *Léky při kojení*

Zhruba stostránkový materiál shrnuje základní informace, zkušenosti a doporučení odborných společností o bezpečnosti farmakoterapie při kojení. Je volně dostupný na stránkách společnosti Pharmacy and Apotex Continuing Education zabývající se vzdělávacími programy pro farmaceuty, lékaře, farmaceutické asistenty, zdravotní sestry a studenty odborných fakult. Nejnovější citace však pochází z roku 2002, proto je třeba aktuální informace dohledat v jiných OIZ (97, 191).

Suchopár, J. *Léky v těhotenství*

Publikace se zabývá nejčastěji užívanými léčivy v ČR. Léčiva jsou uvedena v abecedickém řazení. V poznámce jsou podrobněji rozvedeny údaje o NÚ léčiv na plod a odkazy na primární zdroje. Publikace uvádí americké, australské a německé kategorizační systémy rizik léčiv. Jedná se o zhruba sedmdesátistránkový materiál určený pro lékárníky a lékaře k orientačnímu hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství. Byl vydán nakladatelstvím Panax v roce 2000. Je volně dostupný na stránkách společnosti Pharmacy and Apotex Continuing Education. Ucelenější a aktuálnější informace je třeba vyhledat v jiných OIZ (63, 191).

Vachek, J. et al. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*

Kniha je rozdělená na dvě části, a to farmakoterapii v těhotenství, kde autoři uplatňují australskou kategorizaci rizik léčiv, a farmakoterapii při kojení. Obecná část

obsahuje informace k fyziologii, praktickým aspektům léčby či seznam dalších OIZ (včetně LIC při FAF UK a FN HK). Druhé vydání z roku 2016 uvádí u léčiv hodnocení bezpečnosti včetně stručného komentáře a doporučení pro praxi. V knize se vyhledává pomocí ATC klasifikace. Je psaná lékaři, mezi recenzenty lze najít také farmakology či farmaceuty. Určená je především farmaceutům a lékařům. Obsah často odkazuje na autory Briggse, Schaefera či Benneta a jejich monografie. Vydalo ji nakladatelství Maxdorf. Dostupná je pouze v tištěné formě (5).

Vašut, K. et al. *Léčiva v těhotenství*

Jedná se o stručnou publikaci (přibližně 100 stran) pro budoucí matky, ale také pro zdravotnické pracovníky či studenty zdravotnických oborů, která obsahuje obecná doporučení k léčbě nejběžnějších akutních i chronických onemocnění. Vydaná byla roku 2007 nakladatelstvím Computer Press (192).

3 Praktická část

V praktické části práce je pojednáno o analýze databáze dotazů vytvořené pracovníky LIC při FAF UK a FN HK zaměřené na populaci těhotných a kojících žen. Toto LIC poskytuje bezplatnou poradenskou službu určenou výhradně pro zdravotnické pracovníky. Do analýzy se tak promítly pouze dotazy, kde tazatelem je profesionální či budoucí pracovník ve zdravotnictví.

3.1 Metodika práce

Z kompletní databáze dotazů LIC FAF UK a FN HK vedené od roku 1994 byly vyfiltrovány pro následné zpracování pouze dotazy zaměřené na problematiku farmakoterapie těhotných a kojících žen. Pro neúplnost zejména původních plných textových záznamů odpovědí a jejich špatnou dohledatelnost z dřívějších let se retrospektivní deskriptivní studie zaměřovala na období posledních 10 let, tj. od ledna 2012 do prosince 2021 (analýza probíhala v roce 2022, záznamy z tohoto roku již nebyly analyzovány). Zahrnuty byly krom dotazů na léčiva také dotazy týkající se bezpečnosti užití fytofarmak, doplňků stravy či jiných prostředků KAM v těhotenství a při kojení.

Prvním krokem byla analýza veškerých dotazů za sledované období dle kategorií evidovaných v databázi LIC. Byl stanoven celkový počet lékových dotazů, počet dotazů zaměřených na těhotenství a kojení a demografické charakteristiky tazatelů. V databázi LIC bylo evidováno datum přijetí a zodpovězení dotazů, jména a příjmení tazatelů, profese tazatelů, názvy pracoviště a kraje, ve kterém se pracoviště nacházela. Data byla pro potřeby práce anonymizována. Od roku 2019 došlo ke změně kategorizace profesí v databázi. Nově se pole lékárník rozšířilo na specifitější podkategorie, a to veřejný lékárník, nemocniční lékárník a klinický farmaceut. Z důvodu větší ucelenosti ve výsledkových tabulkách a porovnatelnosti výsledků dle jednotlivých let byly tyto podkategorie shrnuty do pojmu farmaceut. U dotazů na těhotenství a kojení bylo nutné v databázi provést drobné korekce. Od založení databáze do roku 2018 byla evidence dotazů na těhotenství a kojení vedena v rámci jedné kategorie,

proto bylo nahlíženo do původních znění dotazů a provedeno rozdělení na dvě samostatné kategorie.

Dalším sledovaným kritériem v databázi byla možnost využití požadavku na urgentnost zpracování odpovědi lékového dotazu. Tu pracoviště LIC definovalo jako požadavek pro zodpovězení dotazů do 24 hodin. Standardně se neurgentní odpovědi zpracovávaly maximálně 10 pracovních dní.

Charakter dotazů zahrnoval oblasti ve farmakoterapii, kterých se lékové dotazy přímo týkaly. V databázi LIC bylo uplatňováno dělení na aplikaci, dávku, dostupnost, farmakodynamiku nebo mechanismus účinku, farmakokinetiku, galeniku, indikaci nebo kontraindikaci, interakci, kompatibilitu a inkompatibilitu, NÚ, obsah účinných látek, stabilitu nebo expiraci, vlastnosti účinných látek, záměnu, KAM, kategorii „další“ a „neuveďeno“. Kategorie „další“ byla vytvořena především pro dotazy týkající se legislativy či kontaktů na pracoviště kontrolních úřadů a farmaceutických firem. Kategorie „neuveďeno“ pak shrnovala neúplné či nejasně formulované dotazy.

Byla provedena podrobná analýza dotazovaných léčiv. Databáze využívala pro tyto účely jednotnou ATC klasifikaci. Tu definovala WHO jako zlatý standard pro mezinárodní monitorování a výzkum užívání léčiv. Jde o hierarchický terapeutický klasifikační systém léčiv, který umožňuje jejich řazení dle anatomických, farmakologických a terapeutických vlastností, chemické struktury a hlavní indikace. Systém se skládá z pěti úrovní. Léčiva jsou klasifikována sedmimístnými kódy kombinací písmen a číslic (193). Každému léčivu byl v databázi přiřazen 1 ATC kód pro všechny cesty podání. Výjimku měla pouze léčiva, pokud byla dostupná ve dvou či více silách nebo způsobech podání se zřetelně odlišným terapeutickým použitím, tj. mohla mít přiřazeno více ATC kódů. Tato výjimka se v databázi LIC prakticky nevyskytovala. Každý pracovník LIC zpracovávající dotaz evidoval léčiva zmíněná v dotazech a přiřazoval jim do databáze odpovídající ATC kód nejlépe až do páté úrovně.

Práce se zabývala také využitím OIZ při získávání potřebných informací k formulaci odpovědí a závěrečných doporučení LIC. V databázi byla uplatňována kategorizace OIZ do dvou skupin, a to „hlavní“ a „další“. Do „hlavní“ skupiny patřily AISLP (SmPC), Medline/PubMed, Micromedex, BNF/BNF-C a UpToDate. „Další“ OIZ

charakterizovaly zdroje jako např. Martindale, Lexicomp, Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, společnost Pharmacy and Apotex Continuing Education, Suchopár, J. *Léky v těhotenství*, www.perinatology.com, www.safebryo.cz, SÚKL, minulé lékové dotazy z databáze LIC či Toxnet (DART, HSDB, LactMed, Toxline) (101).

Dalším sledovaným parametrem bylo využití konzultace s odborníkem. V databázi se však rutinně neuvádělo jeho bližší profesní zařazení. Některé údaje byly úspěšně dohledány v původní plnotextové evidenci dotazů a odpovědí.

Analýze podléhala forma odpovědí a čas strávený jejich tvorbou. Odpovědi mohly být předávány elektronicky (e-mailovou poštou), telefonickým kontaktováním, písemně (poštou), osobním kontaktem či jinou formou.

Analyzována byla také zpětná vazba tazatelů evidovaná pracovníky LIC. Ta byla hodnocena škálou odpovědí charakterizovanou jako „spokojen“, „částečně spokojen“, „nespokojen“ či „neuvedeno“ včetně možnosti zanechat řešitelům komentář.

Po popisné charakteristice lékových dotazů zaměřených na těhotenství a kojení byly vyhodnoceny vlastní plné texty dotazů položených pracovníkům LIC a jejich odpovědí. Záznamy plných textů byly zpracovány s ohledem na množství dostupných údajů ze strany tazatelů ve vztahu k bezpečnosti podání dotazovaných léčiv v těhotenství a při kojení. Analyzována byla veškerá plná znění dotazů a odpovědí, která se týkala bezpečnosti užití v těhotenství a při kojení, tj. charakteru dotazů indikace a kontraindikace, vlastnosti účinných látek či NÚ. Jeden dotaz týkající se galeniky a jeden dotaz zaměřený na lékové interakce (oba z roku 2015) nebyl do analýzy zahrnut. Dotaz na galeniku byl zaměřen na recepturu solutio natrii citrici podávaného těhotným pacientkám před císařským řezem. Dotaz na lékové interakce se týkal správného užívání a vhodného časového odstupu solí železa a hořčiku podaného těhotné pacientce. V odpovědích pracovníků LIC se tudíž nevyskytovalo hodnocení bezpečnosti dotazovaných léčiv v těhotenství. Dále nebyl analyzován jeden dotaz na princip přestupu léčiv do mateřského mléka a antihypertenziva při kojení (z roku 2013). Dotaz byl obecného typu a odpověď obsahovala výčet široké skupiny antihypertenziv preferovaných při kojení bez podrobnější specifikace, což ztěžovalo

důslednou analýzu. Dotazy, u kterých se nepodařilo dohledat plné texty, byly z analýzy plných textů vyjmuty (jeden dotaz u těhotenství, 2012; tři dotazy u kojení, 2012, 2013). Jednotlivá zadání hodnocených dotazů jsou uvedena v příloze, str. 140.

V plných textech dotazů byl identifikován **důvod položení dotazu**:

- Plánování těhotenství – prekoncepční konzultování bezpečnosti zamýšleného užití léčiv v těhotenství.
- Plánování kojení – pacientka toho času těhotná, dotazy na kompatibilitu farmakoterapie s plánovaným kojením.
- Proběhlá expozice léčivu – dotazovaná léčiva již byla těhotnými či kojícími ženami užitá.
- Zamýšlená expozice léčivu – konzultace bezpečnosti zamýšlené farmakoterapie za současně probíhajícího těhotenství či kojení.
- Obecný dotaz – dotaz obecného typu bez uvedení charakteristiky pacientky stran další užívané farmakoterapie, souběžných onemocnění, probíhajícího těhotenství či kojení a věku kojence.

Dále byly **hodnoceny faktory, které ovlivňují stanovení rizik farmakoterapie v těhotenství a při kojení** (stupeň těhotenství, četnost kojení či věk kojence). Věk novorozenecký (dítě od narození do 28. dne života) a kojenecký (dítě od 29. dne do 1. roku života) byl definován dle stanov WHO. Ostatní případy shrnoval věk batolecí (od 1 do 3 let) (194).

Analyzováno bylo **spektrum uvedených diagnóz** v dotazech dle mezinárodního klasifikačního systému nemocí vydaného WHO (MKN-10. revize dostupná na <https://mkn10.uzis.cz/>), který kodifikuje systém označování lidských onemocnění, poruch a zdravotních problémů (195). Bylo zjišťováno, zda se jednalo o akutní onemocnění či zdravotní obtíže (např. farmakoterapie antibiotiky, hypnotiky a sedativy, antipyretiky, vitamíny, minerály, laxativy, užití nouzové kontracepce, rentgen kontrastních látek) či chronické onemocnění (např. farmakoterapie antikonvulziv, antihypertenziv, antidiabetik, tyreostatik, antidepresiv či hypolipidemik). Hodnoceno dále bylo, zda léčba těchto stavů typicky souvisela s těhotenstvím a kojením (např. antianemická léčiva, antiemetika, vitaminy, léčiva

v porodnictví, antacida, antihemoroidika, galaktogoga) či nikoliv. Pro orientační hodnocení míry rizik dotazovaných léčiv v těhotenství byl využit australský kategorizační systém (67). U hodnocení kompatibility dotazovaných léčiv s kojením byl využit systém kategorizace od autora Dr. Hale, *Medications & Mothers' Milk* z roku 2017, monografie zaměřené výhradně na bezpečnost léčiv při kojení (73).

V plných textech řešení dotazů byla analyzována schopnost léčiv přecházet přes placentární bariéru či do mateřského mléka, informování o předpokládaných NÚ, kontraindikacích, uvedení bezpečnějších alternativ farmakoterapie či režimových opatření léčby.

Závěry odpovědí na dotazy byly pro účely této práce rozděleny do kategorií dle rizika užití na:

- Bezpečné bez opatření – léčiva, u kterých nebyla zjištěna rizika vrozených malformací plodu, negativního ovlivnění průběhu těhotenství nebo porodu, a tak byla řešitelem dotazu vyhodnocena jako bezpečná, či pokud nebylo popsáno a nepředpokládalo se riziko vzniku NÚ u kojence a léčiva byla řešitelem vyhodnocena jako plně kompatibilní s kojením bez jakýchkoliv uvedených režimových opatření či doporučení.
- Bezpečné s preventivním opatřením – léčiva byla řešitelem vyhodnocena jako bezpečná v těhotenství, při porodu či kompatibilní s kojením za dodržení specifických podmínek (např. nutnost monitorace hladin léčiv, souběžné podávání kyseliny listové, častější monitorace průběhu těhotenství, sledování vývoje plodu, monitorace NÚ u kojence, dodržení podmínky patřičného věku a zdravotního stavu kojence, nízkodávkového režimu léčby nebo podmínka užití těhotnou či kojící ženou pouze v akutních stavech).
- Nelze určit – nedostatek údajů ze strany tazatele či nedostatek informací v OIZ ke stanovení definitivního závěru řešitele.
- Bez závěru – vyhodnocení řešitele bylo nejednoznačné.

Závěry pracovníků LIC byly porovnány s australským kategorizačním systémem léčiv (67), kategorizací dle monografie *Medications & Mothers' Milk* od Dr. Hale (73) a s doporučeními v SmPC. SmPC byly získávány z databáze léčiv SÚKL (196) či

z databáze DailyMed (197). U doplňku stravy byly informace o produktu od výrobce vyhledány na internetových stránkách výrobce (198).

Jako poslední bylo u řešitelů hodnoceno množství dostupných informací v OIZ potřebné k učinění závěrů ze strany LIC. Bylo hodnoceno, zda měli pracovníci LIC pro formulaci odpovědí dostatek či nedostatek údajů. Pokud informace o dostatku či nedostatku údajů dostupných v OIZ chyběla, byla odpověď hodnocena jako kategorie „neuvedeno“.

Údaje z databáze LIC i z plných textů otázek a odpovědí LIC byly zadány do aplikace Microsoft Excel a vyhodnoceny pomocí deskriptivní statistiky.

Praktickou část práce uzavírá příklad lékového dotazu z databáze LIC. Vybraný dotaz byl zaměřen na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Dotazován byl v roce 2012. Jednalo se o neurgentní obecný dotaz položený farmaceutem bez bližší specifikace pracovní pozice tazatele či podrobnějších informací o pacientce. Pro lékový dotaz nebyl učiněn jednoznačný závěr ze strany pracovníků LIC, proto byl znovu pro účely této rigorózní práce zpracován. K vyhodnocení byly využity OIZ FAF UK a Národní lékařské knihovny se vzdáleným přístupem či OIZ volně dostupné.

3.2 Výsledky práce

3.2.1 Analýza databáze lékového informačního centra FAF UK a FN HK

Počet dotazů

Za sledované období 2012 až 2021 bylo v LIC řešeno celkem 398 lékových dotazů, z toho téměř 10 % bylo zaměřeno na těhotenství a kojení. V tab. 12 jsou uvedeny absolutní počty dotazů a počty dotazů zaměřené na těhotenství a kojení dle jednotlivých let. Průměrně LIC přijalo 1,4 (směrodatná odchylka (SD) 1,11) dotazů na těhotenství ročně a 2,4 (SD 1,96) dotazů na kojení ročně.

Tabulka 12. Počet dotazů LIC v letech 2012–2021

| Rok | Veškeré dotazy LIC AP | Těhotenství | | Kojení | |
|--------|--------------------------|-------------|-------|--------|--------|
| | | AP | RP | AP | RP |
| 2012 | 63 | 4 | 6,3 % | 6 | 9,5 % |
| 2013 | 39 | 1 | 2,6 % | 6 | 15,4 % |
| 2014 | 22 | 1 | 4,5 % | 2 | 9,1 % |
| 2015 | 42 | 3 | 7,1 % | 2 | 4,8 % |
| 2016 | 53 | 0 | 0 % | 1 | 1,9 % |
| 2017 | 42 | 1 | 2,4 % | 3 | 7,1 % |
| 2018 | 40 | 1 | 2,5 % | 1 | 2,5 % |
| 2019 | 37 | 1 | 2,7 % | 2 | 5,4 % |
| 2020 | 30 | 1 | 3,3 % | 0 | 0 % |
| 2021 | 30 | 1 | 3,3 % | 1 | 3,3 % |
| Celkem | 398 | 14 | 3,5 % | 24 | 6,0 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet, LIC – lékové informační centrum (2 dotazy se týkaly těhotenství a kojení současně)

Charakteristika tazatelů

V tab. 13 jsou uvedeny profese tazatelů. Jiná profese než lékař a farmaceut dotaz zaměřený na těhotenství a kojení do LIC za sledované období nezaslala. Od roku 2019, kdy se definice tazatele „farmaceut“ v databázi rozšířila, se dotazovali veřejní lékárníci 2krát na kompatibilitu léčiv s kojením, nemocniční lékárníci kontaktovali LIC 2krát s dotazem na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a 1krát na kompatibilitu léčiv s kojením. Od roku 2019 žádný klinický farmaceut LIC s dotazem na bezpečnost léčiv v těhotenství a při kojení nekontaktoval.

Tabulka 13. Rozdělení tazatelů dle profese v letech 2012–2021

| Profese | Těhotenství (100 % = 14) | | Kojení (100 % = 24) | |
|------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Farmaceut | 8 | 57,1 % | 19 | 79,2 % |
| Nemocniční lékař | 5 | 37,5 % | 5 | 20,8 % |
| Neuvedeno | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet (2 dotazy se týkaly těhotenství a kojení současně)

Královehradecký kraj patřil mezi nejčastější regiony, odkud tazatelé posílali své dotazy (tab. 14). Ve všech dotazech se jednalo o město Hradec Králové. Při podrobnější analýze tohoto území z hlediska profese tazatelů byly zjištěny od nemocničních lékařů 3 dotazy týkající se bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a 4 dotazy týkající se kompatibility léčiv s kojením. U farmaceutů z Královehradeckého kraje se žádný dotaz netýkal těhotenství a 2 dotazy byly zaměřené na kojení. Kategorie „neuvedeno“ se vyskytovala zejména v rozpětí let 2012 až 2015. Od té doby se již dařilo evidovat úplnost demografických záznamů.

Tabulka 14. Přehled krajů dle zařazení pracoviště tazatelů v letech 2012–2021

| Kraj | Těhotenství (100 % = 14) | | Kojení (100 % = 24) | |
|-----------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Královehradecký | 3 | 21,4 % | 6 | 25,0 % |
| Středočeský | 1 | 7,1 % | 4 | 16,7 % |
| Pardubický | 1 | 7,1 % | 3 | 12,5 % |
| Praha | 1 | 7,1 % | 3 | 12,5 % |
| Liberecký | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Moravskoslezský | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % |
| Olomoucký | 2 | 14,3 % | 0 | 0 % |
| Jihomoravský | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |
| Ústecký | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |
| Vysočina | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| Zlínský | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| Neuvedeno | 3 | 21,4 % | 3 | 12,5 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet (2 dotazy se týkaly těhotenství a kojení současně)

Urgentnost dotazů

Převážná část dotazů u těhotenství a kojení nebyla urgentního typu, jak je uvedeno v tab. 15. Nutnost zpracovat dotaz do 24 hodin se týkala 4 dotazů u těhotenství a 6 dotazů u kojení.

Nejvíce urgentních dotazů bylo přijato ze Středočeského kraje (3 dotazy) a Prahy (2 dotazy). Nejčastějšími tazateli urgentních dotazů byli farmaceuti (8 dotazů). Dva tazatelé pak uvedli profesi nemocničního lékaře.

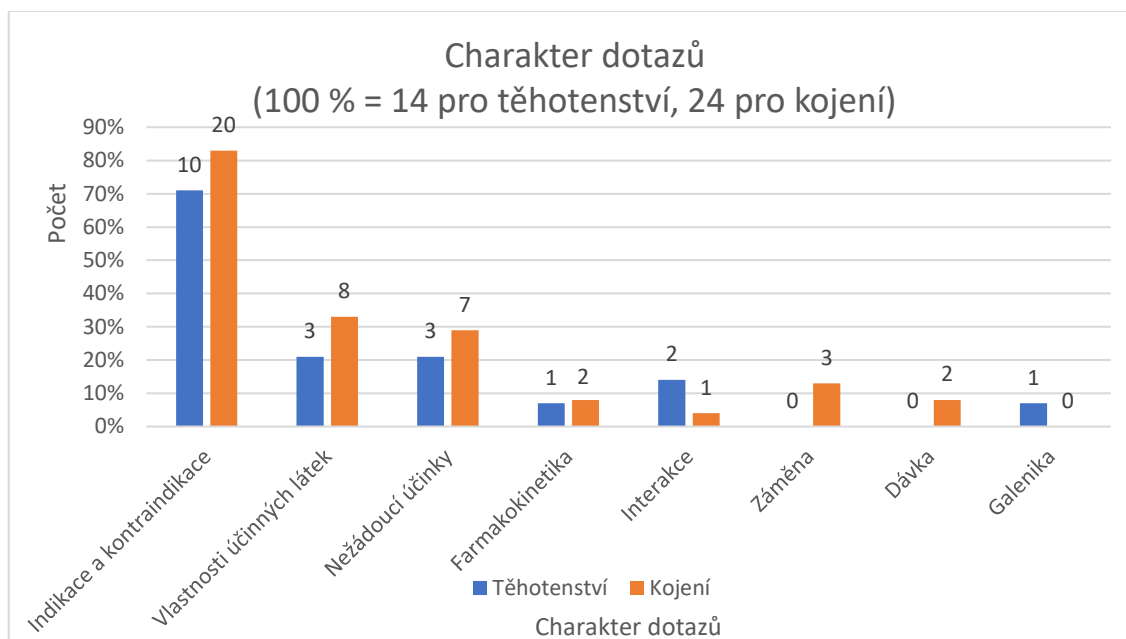
Tabulka 15. Rozdělení dotazů dle urgency v letech 2012–2021

| Rok | Těhotenství (100 % = 14) | | | | Kojení (100 % = 24) | | | |
|------|--------------------------|-------|------------|--------|---------------------|-------|------------|--------|
| | Urgentní | | Neurgentní | | Urgentní | | Neurgentní | |
| | AP | RP | AP | RP | AP | RP | AP | RP |
| 2012 | 1 | 7,1 % | 3 | 21,4 % | 1 | 4,2 % | 5 | 20,8 % |
| 2013 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % | 5 | 20,8 % |
| 2014 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % | 1 | 4,2 % |
| 2015 | 1 | 7,1 % | 2 | 14,3 % | 2 | 8,3 % | 0 | 0 % |
| 2016 | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| 2017 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 3 | 12,5 % |
| 2018 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| 2019 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % | 1 | 4,2 % |
| 2020 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 2021 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet (2 dotazy se týkaly těhotenství a kojení současně)

Charakter dotazů

Graf 1 udává výskyt všech evidovaných charakterů dotazů týkajících se těhotenství a kojení, které se objevily v databázi LIC ve sledovaném období. Nejčastěji se jednalo o indikace, resp. kontraindikace léčiv podávaných v těhotenství a při kojení.



Graf 1. Přehled charakterů dotazů zaměřených na léčiva v těhotenství a kojení přijatých v LIC v letech 2012–2021 (ostatní charaktery byly z grafu vynechány pro nulový výskyt; součty se nerovnjají 100 % z důvodu evidence více charakterů v rámci jednoho dotazu)

Po rozdělení charakterů dotazů dle profese tazatele (lékař a farmaceut) vyplynulo, že na interakce, dávku a galeniku se dotazovali pouze farmaceuti, viz tab. 16. Ostatní charaktery dotazů byly rozděleny mezi lékaře i farmaceuty.

Tabulka 16. Charakter dotazů LIC rozdělený dle profese tazatele

| Charakter | Těhotenství | | | | Kojení | | | |
|---------------|----------------------|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------------------|--------|
| | Lékař (100 % = 5) | | Farmaceut (100 % = 8) | | Lékař (100 % = 5) | | Farmaceut (100 % = 19) | |
| | AP | RP | AP | RP | AP | RP | AP | RP |
| Indikace a KI | 4 | 80,0 % | 6 | 75,0 % | 4 | 80,0 % | 16 | 84,2 % |
| Vlastnosti LL | 2 | 40,0 % | 1 | 12,5 % | 2 | 40,0 % | 6 | 31,6 % |
| NÚ | 2 | 40,0 % | 1 | 12,5 % | 2 | 40,0 % | 5 | 26,3 % |
| FK | 1 | 20,0 % | 0 | 0 % | 1 | 20,0 % | 1 | 5,3 % |
| Interakce | 0 | 0 % | 1 | 12,5 % | 0 | 0 % | 1 | 5,3 % |
| Záměna | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 2 | 40,0 % | 1 | 5,3 % |
| Dávka | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 2 | 10,5 % |
| Galenika | 0 | 0 % | 1 | 12,5 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % |

AP – absolutní počet, FK – farmakokinetika, KI – kontraindikace, LIC – lékové informační centrum, LL – léčivé látky, NÚ – nežádoucí účinky, RP – relativní počet;

1 dotaz nespécifikované profese na interakce léčiv nehodnocen (součty se nerovnejší 100 % z důvodu evidence více charakterů v rámci jednoho dotazu)

Hodnocení ATC skupin léčiv v dotazech

Za sledované období 2012–2021 bylo v dotazech zmíněno 21 léčiv u těhotenství a 37 léčiv u kojení. Tazatelé zmiňovali průměrně 1,5 léčiv u těhotenství a 1,5 léčiv u kojení.

Nejčastěji dotazovanou ATC skupinou do 3. úrovně v databázi LIC u těhotenství byla antiepileptika (N03A, 2 dotazy ze 14; 14,3 %). Při podrobnější analýze bylo zjištěno, že dotazy pocházely z roku 2015 a 2019. Jednalo se o neurgentní dotazy na levetiracetam (N03AX14), lamotrigin (N03AX09) a pregabalín (N03AX16) klasifikovaných dle ATC jako „jiná antiepileptika“. Tazatelé se zajímali o vlastnosti účinných látek, farmakokinetiku, indikaci a kontraindikaci léčiv.

U kojení se tazatelé nejčastěji dotazovali na antipsychotika a neuroleptika (N05A, 3 dotazy z 24; 12,5 %). Konkrétně se jednalo o dotazy na aripiprazol (N05AX12) z roku 2013, 2014 a 2019 klasifikovaný v rámci ATC 3. úrovně jako „jiná antipsychotika“. Nejčastějším charakterem dotazů zde byla indikace a kontraindikace. Výskyt opakovaně dotazovaných léčiv do 5. úrovně napříč ATC klasifikací je uveden v tab. 17.

Dva dotazy ze 14 (14,3 %) u těhotenství a 1 dotaz z 24 (4,2 %) u kojení byly zaměřeny na KAM. Jednalo se o dotazy týkající se extraktu kozlíku lékařského (těhotenství), doplňku stravy Candivac výrobce Bioveta obsahujícího kandidový lyzát (těhotenství) či methioninu bez uvedení názvu konkrétního LP, produktu či výrobce (kojení).

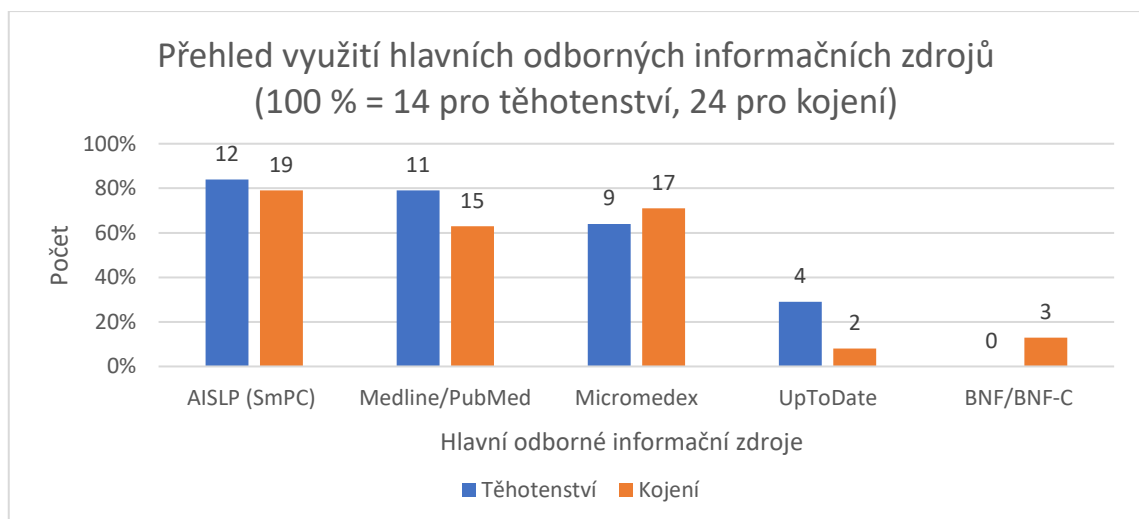
Tabulka 17. Výskyt opakujících se léčiv v dotazech v letech 2012–2021

| Léčivo | Kód ATC do 5. úrovně | Těhotenství (100 % = 14) | | Kojení (100 % = 24) | |
|-----------------------|----------------------|--------------------------|-------|---------------------|--------|
| | | AP | RP | AP | RP |
| Aripiprazol | N05AX12 | 0 | 7,1 % | 3 | 12,5 % |
| Ergotamin | N02CA02 | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % |
| Hydroxychlorochin | P01BA02 | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Kys. acetylsalicylová | B01AC06 | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Lamotrigin | N03AX09 | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Montelukast | R03DC03 | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Sertralin | N06AB06 | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |

AP – absolutní počet, ATC – anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace, kys. – kyselina, RP – relativní počet

Využití odborných informačních zdrojů

Průměrně bylo využito 4,1 OIZ (medián 4) k vypracování odpovědí pro dotazy týkající se těhotenství. Průměrně využili pracovníci 3,9 OIZ (medián 4) k vypracování odpovědí pro dotazy zaměřené na kojení. Graf 2 uvádí zastoupení hlavních OIZ ve sledovaném období. Tabulka 18 a tab. 19 nabízí sledování dle jednotlivých let.



Graf 2. Přehled využití hlavních odborných informačních zdrojů pro dotazy zaměřené na těhotenství a kojení v letech 2012–2021, AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, BNF/BNF-C – British National Formulary, SmPC – souhrn údajů o přípravku (součty se nerovnjí 100 % z důvodu evidence více odborných informačních zdrojů v rámci jednoho dotazu)

Tabulka 18. Využití hlavních OIZ u dotazů na těhotenství v letech 2012–2021

| Rok | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| AISLP (SmPC) | 4 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Medline | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Micromedex | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| UpToDate | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |

AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, BNF/BNF-C – British National Formulary, OIZ – odborné informační zdroje, SmPC – souhrn údajů o přípravku (BNF/BNF-C vynechán pro nulový výskyt)

Tabulka 19. Využití hlavních OIZ u dotazů na kojení v letech 2012–2021

| Rok | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| AISLP (SmPC) | 4 | 5 | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Medline | 4 | 3 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Micromedex | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| UpToDate | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| BNF/BNF-C | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, BNF/BNF-C – British National Formulary, OIZ – odborné informační zdroje, SmPC – souhrn údajů o přípravku

Další OIZ byly zastoupeny ve většině dotazů na těhotenství (12 dotazů ze 14; 85,7 %), jak uvádí tab. 20. Pouze u 2 dotazů z let 2013 a 2015 nebyly tyto zdroje využity. Další OIZ byly zastoupeny také ve většině dotazů na kojení (22 dotazů z 24; 91,7 %). U 2 dotazů z let 2013 a 2017 pracovníci LIC tyto zdroje nevyužili.

Tabulka 20. Využití dalších OIZ v letech 2012–2021

| OIZ | Těhotenství (100 % = 14) | | Kojení (100 % = 24) | |
|---|-----------------------------|--------|------------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Toxnet | 5 | 35,7 % | 18 | 75,0 % |
| Internetové vyhledávače | 4 | 28,6 % | 4 | 16,7 % |
| Martindale | 2 | 14,3 % | 5 | 20,8 % |
| Lexicomp | 4 | 28,6 % | 1 | 4,2 % |
| OIZ specifické pro těhotenství a kojení | 1 | 7,1 % | 4 | 16,7 % |
| OIZ v tištěné podobě | 1 | 7,1 % | 3 | 12,5 % |
| Doporučené postupy | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Internetové zdroje zaměřené na LP | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % |
| Minulé lékové dotazy LIC | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| Státní úřad pro kontrolu léčiv | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| Stockley's Drug Interactions | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |
| The Maudsley Prescribing Guidelines | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, LP – léčivé přípravky, OIZ – odborné informační zdroje, RP – relativní počet (součty se nerovnají 100 % z důvodu evidence více OIZ v rámci jednoho dotazu)

Podrobnější specifikace dalších OIZ využitých u těhotenství:

- Toxnet – databáze Toxnet, 2 dotazy 2012; databáze Toxbase, 2 dotazy (2015, 2020); databáze DART, 1 dotaz (2012)
- Internetové vyhledávače – Google Scholar, 3 dotazy (2012); Google, 1 dotaz (2012)
- Martindale – 2 dotazy (2012, 2015)
- Lexicomp – 4 dotazy (2012, 2015, 2020, 2021)
- OIZ specifické pro těhotenství a kojení – monografie Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 1 dotaz (2017)
- OIZ v tištěné podobě – přednáška MUDr. Tegzové ve sborníku abstrakt XIX. symposia klinické farmacie René Macha, 1 dotaz (2018)
- Doporučené postupy – WHO, American Heart Society, American College of Obstetricians and Gynecologists, 1 dotaz (2014)
- Internetové zdroje zaměřené na LP – databáze TRIP, 1 dotaz (2012)
- Stockley's Drug Interactions – 1 dotaz (2015)
- The Maudsley Prescribing Guidelines – 1 dotaz (2015)

Podrobnější specifikace dalších OIZ využitých u kojení:

- Toxnet – databáze LactMed, 18 dotazů (2012–2019)
- Internetové vyhledávače – Google Scholar, 2 dotazy (2012); Google, 2 dotazy (2013, 2018)
- Martindale – 5 dotazů (2012, 2015, 2017)
- Lexicomp – 1 dotaz (2019)
- OIZ specifické pro těhotenství a kojení – monografie Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3 dotazy (2015, 2016); E-lactancia, 1 dotaz (2021)
- OIZ v tištěné podobě – monografie Pavelka et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění*, 1 dotaz (2012); periodikum *Obstetrics & Gynecology* publikovaný sdružením American College of Obstetricians and Gynecologists, 1 dotaz (2013); monografie Vachek et al. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*, 1 dotaz (2021)
- Doporučené postupy – ACOG Practice Bulletin (Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists), 1 dotaz (2013)
- Internetové zdroje zaměřené na LP – LIC NHS ve Velké Británii, 1 dotaz (2013)
- Minulé lékové dotazy LIC – 1 dotaz (2019)
- SÚKL – 1 dotaz (2014)

Možnosti konzultace s odborníkem bylo využito u 2 ze 14 (14,3 %) dotazů u těhotenství z let 2015 a 2018 a u 2 z 24 (8,3 %) dotazů u kojení z let 2013 a 2018. Podrobnější profesní zaměření odborníků se podařilo dohledat v původních plnotextových záznamech ve 3 případech (2 lékaři, 1 farmaceut).

Čas potřebný k vyřešení dotazů

Průměrný čas strávený tvorbou odpovědí na dotazy u těhotenství v období 2012–2021 byl 214 min (SD 120; medián 240 min; rozpětí 30–540 min). Průměrný čas v případě dotazů u kojení byl 143 min (SD 115; medián 120 min; rozpětí 30–540 min). V tab. 21 jsou uvedeny průměrné časy a počty využitých OIZ dle jednotlivých let.

Tabulka 21. Průměrná doba strávená tvorbou odpovědí a průměrný počet využitých OIZ pracovníky LIC v letech 2012–2021

| Rok | Těhotenství | | Kojení | |
|------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | Průměrná doba (min) | Průměrný počet OIZ | Průměrná doba (min) | Průměrný počet OIZ |
| 2012 | 336 | 5,0 | 225 | 4,0 |
| 2013 | 135 | 4,0 | 182 | 3,0 |
| 2014 | 180 | 2,0 | 80 | 3,5 |
| 2015 | 140 | 3,3 | 120 | 6,0 |
| 2016 | 0 | 0 | 120 | 5,0 |
| 2017 | 120 | 4,0 | 80 | 4,0 |
| 2018 | 240 | 4,0 | 120 | 4,0 |
| 2019 | 180 | 5,0 | 105 | 3,5 |
| 2020 | 90 | 4,0 | 0 | 0 |
| 2021 | 240 | 3,0 | 90 | 4,0 |

LIC – lékové informační centrum, OIZ – odborné informační zdroje

Forma odpovědí na dotazy

Forma e-mailové komunikace mezi tazateli a pracovníky LIC převažovala (tab. 22). Tazatelé, kteří byli kontaktováni telefonicky, byli zároveň vždy obesláni odpovědí také prostřednictvím e-mailu. Pouze 1 dotaz z roku 2012 byl řešen jinou formou odpovědi. Bližší informace se však nepodařilo dohledat. Při podrobnější analýze telefonického kontaktování bylo zjištěno, že šlo o 2 dotazy na kompatibilitu léčiv s kojením, v 1 případě urgentního typu. Ostatní urgentní dotazy byly řešeny prioritně formou e-mailové komunikace.

Tabulka 22. Způsoby komunikace mezi tazateli a pracovníky LIC v období 2012–2021

| Forma komunikace | Těhotenství (100 % = 14) | | Kojení (100 % = 24) | |
|------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Pouze e-mail | 13 | 92,9 % | 22 | 91,7 % |
| E-mail a telefon | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % |
| Jiný | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, RP – relativní počet

Hodnocení spokojenosti se zpracováním dotazů

U většiny dotazů bylo zpracování odpovědí u těhotenství hodnoceno termínem „spokojenost“ (9 dotazů z 14; 64,3 %), jak je uvedeno v tab. 23. U 5 dotazů (35,7 %) hodnocení nebylo uvedeno.

Z velké části bylo zpracování odpovědí na dotazy u kojení hodnoceno termínem „spokojenost“ (19 dotazů z 24; 79,2 %). U 5 dotazů hodnocení nebylo uvedeno (20,8 %).

Od roku 2019 byla zavedena možnost tazatelům se konkrétněji vyjádřit k poskytovaným službám LIC. Zde tazatelé oceňovali především rychlost, výstižnost a srozumitelnost odpovědí LIC.

Tabulka 23. Zpětná vazba tazatelů na dotazy LIC v letech 2012–2021

| Rok | Těhotenství (100 % = 14) | | | | Kojení (100 % = 24) | | | |
|------|--------------------------|--------|-----------|--------|---------------------|--------|-----------|-------|
| | Spokojenost | | Neuvedeno | | Spokojenost | | Neuvedeno | |
| | AP | RP | AP | RP | AP | RP | AP | RP |
| 2012 | 4 | 28,6 % | 0 | 0 % | 5 | 20,8 % | 1 | 4,2 % |
| 2013 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 6 | 25,0 % | 0 | 0 % |
| 2014 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % |
| 2015 | 0 | 0 % | 3 | 21,4 % | 2 | 8,3 % | 0 | 0 % |
| 2016 | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % |
| 2017 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % | 1 | 4,2 % |
| 2018 | 0 | 0 % | 1 | 7,1 % | 1 | 4,2 % | 0 | 0 % |
| 2019 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 2 | 8,3 % | 0 | 0 % |
| 2020 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| 2021 | 1 | 7,1 % | 0 | 0 % | 1 | 4,2 % | 0 | 0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, RP – relativní počet (ostatní možnosti vynechány pro nulový výskyt)

3.2.2 Analýza plných textů dotazů a odpovědí Lékového informačního centra FAF UK a FN HK

Níže jsou uvedeny výsledky analýzy plnotextové dokumentace dotazů a odpovědí z databáze LIC v období 2012–2021. Denominátory byly upraveny z důvodů uvedených v metodice, viz str. 76. Celkem tedy bylo za sledované období hodnoceno 15 léčiv v 11 dotazech zaměřených na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a 23 léčiv ve 20 dotazech na kompatibilitu s kojením. U kojení byla některá léčiva dotazována vícekrát (aripiprazol ve 3 dotazech, ergotamin ve 2 dotazech).

Důvod kontaktování LIC

Nejčastěji bylo LIC kontaktováno se zamýšlenou expozicí léčivu v těhotenství a při kojení, jak ukazuje tab. 24.

Tabulka 24. Rozdělení důvodů kontaktování LIC v letech 2012–2021

| Důvod kontaktování | Těhotenství (100 % = 11) | | Kojení (100 % = 20) | |
|--------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Zamýšlená expozice | 5 | 45,5 % | 12 | 60,0 % |
| Plánování | 2 | 18,2 % | 3 | 15,0 % |
| Proběhlá expozice | 2 | 18,2 % | 3 | 15,0 % |
| Obecný dotaz | 2 | 18,2 % | 3 | 15,0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, RP – relativní počet (součty se nemusí nerovnat 100 % z důvodu evidence více možností v rámci jednoho dotazu)

U většiny dotazů (6 dotazů z 11; 54,5 %) byl uveden stupeň těhotenství (3 dotazy pro 1. trimestr, 3 dotazy pro 3. trimestr). Jeden dotaz na zamýšlenou expozici léčivu byl bez uvedení stupně těhotenství. Dva dotazy byly zaměřeny na plánování početí a 2 dotazy byly obecného typu bez podrobnějších informací o pacientkách.

U poloviny dotazů zaměřených na kojení (10 dotazů z 20; 50,0 %) byl znám věk kojeneho dítěte (1 dotaz pro nedonošené dítě, 5 dotazů pro novorozené dítě, 2 dotazy pro kojence a 2 dotazy pro batole). U 4 dotazů z 20 (20,0 %) nebyl věk dítěte tazateli uveden. Tři dotazy byly zaměřeny na těhotné pacientky plánující kojení a další 3 obecné dotazy byly bez specifikace věku dítěte.

Co se týče stanovení četnosti kojení, z velké části (9 dotazů z 20; 45,0 %) nebyla v dotazech tazateli uvedena. Ve 3 dotazech z 20 šlo o plně kojené a ve 2 dotazech o částečně kojené dítě. U plně kojených dětí se jednalo o 1 dítě nedonošené a 2 novorozence. Částečně kojené děti reprezentoval 1 kojeneček a 1 batole. Tři dotazy se zaměřovaly na plánování kojení u těhotných pacientek a 3 dotazy byly obecného typu bez bližší specifikace četnosti kojení.

Klasifikace uvedených diagnóz dle MKN-10

Nejčastější diagnózou byla endokrinní a metabolická onemocnění (např. tyreopatie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie) u dotazů na těhotenství a duševní onemocnění (např. bipolární porucha, deprese) u dotazů na kojení (tab. 25).

Tabulka 25. Klasifikace diagnóz v dotazech pro LIC v letech 2012–2021

| Typ onemocnění | Těhotenství (100 % = 11) | | Kojení (100 % = 20) | |
|--------------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Endokrinní, metabolické | 4 | 36,4 % | 3 | 15,0 % |
| Duševní, poruchy chování | 2 | 18,2 % | 4 | 20,0 % |
| Těhotenství, porodnictví | 2 | 18,2 % | 3 | 15,0 % |
| Infekční, parazitární | 1 | 9,1 % | 3 | 15,0 % |
| Krev, imunita | 1 | 9,1 % | 2 | 10,0 % |
| Oběhová soustava | 0 | 0 % | 3 | 15,0 % |
| Trávicí soustava | 1 | 9,1 % | 1 | 5,0 % |
| Ostatní | 3 | 27,3 % | 3 | 15,0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, RP – relativní počet; do skupiny ostatních diagnóz byla shrnuta epilepsie, systémový lupus erythematosus a Meniérova choroba u těhotenství (nádorová onemocnění a onemocnění pohybového aparátu u kojení), součty se nerovnají 100 % z důvodu evidence více diagnóz u jednoho dotazu

Rozdělení dle australského kategorizačního systému rizik léčiv v těhotenství

Z větší části (10 léčiv) se tazatelé dotazovali na neteratogenní léčiva (ADEC kategorie A–C). U 2 dotazů bylo dotazováno potenciálně teratogenních léčiv (ADEC kategorie D, X), jak ukazuje tab. 26.

Tabulka 26. Kategorizace dotazovaných léčiv v těhotenství dle australského kategorizačního systému

| Kategorie | Dotazované léčivo (100 % = 11) | AP | RP |
|----------------|---|----|--------|
| A | belladonnae folii extractum (atropin), calcium carbonas | 2 | 18,2 % |
| B ₁ | Montelukast | 1 | 9,1 % |
| B ₂ | betahistin, bismut | 2 | 18,2 % |
| B ₃ | levetiracetam, papaverin, pregabalin | 3 | 27,3 % |
| C | acetylsalicylová kyselina, sertralin | 2 | 18,2 % |
| D | lamotrigin, hydroxychlorochin | 2 | 18,2 % |
| Nezařazeno | ACD-A, extrakt kozlíku lékařského, Candivac | 3 | 27,3 % |

ACD-A – antikoagulační roztok citrátu a dextrózy, AP – absolutní počet, RP – relativní počet (kategorie X pro nulový výskyt neuvedena, součty se nerovnají 100 % z důvodu evidence více léčiv u jednoho dotazu)

Kategorizace dotazovaných léčiv při kojení dle monografie *Medications & Mothers' Milk* od Dr. Hale

Většinou (17 léčiv) se tazatelé zajímali o léčiva kompatibilní s kojením s relativně malým rizikem pro kojence (kategorie L1–L3). U 3 dotazů pak bylo v monografii popsáno značné riziko pro kojené dítě (kategorie L4, L5). Konkrétní léčiva jsou uvedena v tab. 27.

Tabulka 27. Kategorizace dotazovaných léčiv při kojení dle Dr. Hale

| Kategorie | Dotazované léčivo (100 % = 20) | AP | RP |
|------------|--|----|--------|
| L1 | Klaritromycin | 1 | 5,0 % |
| L2 | hydroxychlorochin, lamotrigin, propylthiouracil, sertralin, thiamazol | 5 | 25,0 % |
| L3 | amlodipin, aripiprazol, chondroitin sulfát, kotrimoxazol, kyselina gadoterová (kontrastní látka), levonorgestrel, mebendazol, montelukast, nifedipin | 11 | 55,0 % |
| L4 | ergotamin, metamizol | 3 | 15,0 % |
| Nezařazeno | ACD-A, trimekain, methionin | 3 | 15,0 % |

ACD-A – antikoagulační roztok citrátu a dextrózy, AP – absolutní počet, RP – relativní počet (kategorie L5 pro nulový výskyt neuvedena, součty se nerovnají 100 % z důvodu evidence více léčiv u jednoho dotazu)

Analýza dotazovaných léčiv ve vztahu k délce farmakoterapie

V případě dotazů na těhotenství se z velké části jednalo o použití léčiv pro chronickou farmakoterapii (7 dotazů). Rozdělení zamýšlené délky farmakoterapie dle profese tazatele je uvedeno v tab. 28. Léčiva dotazována pro krátkodobé zdravotní obtíže v těhotenství byla zastoupena v menší míře (4 dotazy) a přímo souvisela s těhotenstvím (preeklampsie, léčiva indikovaná v porodnictví, extrakt kozlíku lékařského, doplněk stravy Candivac). Z analýzy vyplynulo, že pro krátkodobé zdravotní obtíže v těhotenství byla nejčastěji dotazována monoterapie (3 dotazy), zatímco pro chronická onemocnění kombinační léčba (4 dotazy, maximum 3 současně užívaná

léčiva). Tou byla řešena gastroenterologická (např. střevní záněty), neurologická (např. epilepsie) a psychiatrická onemocnění (např. úzkostná porucha, deprese).

U dotazů zaměřených na kojení se zpravidla jednalo o farmakoterapii určenou pro chronická onemocnění (11 dotazů). Léčiva dotazovaná pro krátkodobé zdravotní obtíže byla u 9 dotazů a většinou nesouvisela s typickými obtížemi v těhotenství, po porodu či při kojení (5 dotazů, např. nouzová kontraceptiva, analgetika, anestetika, antibiotika). Zdravotní obtíže typické pro období těhotenství a kojení se objevily u 4 dotazů (např. léčiva indikovaná v porodnictví, antihemoroidika, vitamíny). Pro krátkodobé i chronické obtíže byla nejčastěji zamýšlena monoterapie (shodně 7 dotazů). U souběžné farmakoterapie byl maximální počet 4 užívaná léčiva.

Tabulka 28. Rozdělení délky dotazované farmakoterapie dle profese tazatele

| Typ obtíží | Těhotenství | | | | Kojení | | | |
|------------|----------------------|--------|--------------------------|--------|----------------------|--------|---------------------------|--------|
| | Lékař (100 % = 4) | | Farmaceut (100 % = 7) | | Lékař (100 % = 4) | | Farmaceut (100 % = 16) | |
| | AP | RP | AP | RP | AP | RP | AP | RP |
| Chronické | 3 | 75,0 % | 4 | 57,1 % | 3 | 75,0 % | 8 | 50,0 % |
| Krátkodobé | 1 | 25,0 % | 3 | 42,9 % | 1 | 25,0 % | 8 | 50,0 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet

Rozdělení dotazovaných léčiv dle způsobu výdeje

Dotazovaná léčiva byla rozdělena dle způsobu výdeje v lékárně (tab. 29). V rámci volného prodeje se jednalo o doplněk stravy Candivac a blíže nespecifikovaný extrakt kozlíku lékařského. Nepodařilo se dohledat zamýšlený způsob výdeje u 1 dotazu na methionin při kojení.

Tabulka 29. Rozdělení dotazovaných léčiv dle způsobu výdeje v lékárně

| Výdej | Těhotenství (100 % = 11) | | Kojení (100 % = 20) | |
|--------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Na předpis | 9 | 81,8 % | 19 | 95,0 % |
| Volný prodej | 2 | 18,2 % | 0 | 0 % |
| Nezařazeno | 0 | 0 % | 1 | 5,0 % |

AP – absolutní počet, RP – relativní počet

Rozdělení dotazovaných léčiv dle velikosti denních dávek

Pokud byla informace o dávkování v dotazech uvedena, nejčastěji se jednalo o nízkodávkové režimy farmakoterapie s méně pravděpodobným výskytem NÚ (tab. 30). Maximální denní dávky bylo dosaženo u sertralinu (200 mg/den) v 1 dotazu na těhotenství a u levonorgestrelu (1,5 mg/den) v 1 dotazu u kojení. U 1 dotazu na těhotenství bylo nalezeno překročení doporučené maximální denní dávky levetiracetamu (4 g/den v zadání dotazu; maximum dle SmPC 3 g/den) (199).

Tabulka 30. Rozdělení dotazovaných léčiv dle velikosti denních dávek

| Dávka léčiv | Těhotenství (100 % = 11) | | Kojení (100 % = 20) | |
|-----------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| ≤ polovina max. dávky | 5 | 45,5 % | 8 | 40,0 % |
| Max. dávka | 1 | 9,1 % | 1 | 5,0 % |
| Překročení max. dávky | 1 | 9,1 % | 0 | 0 % |
| Neuvedeno | 8 | 72,7 % | 14 | 70,0 % |

AP – absolutní počet, max. – maximální, RP – relativní počet (součty se nemusí rovnat 100 % z důvodu evidence více léčiv u jednoho dotazu)

Analýza odpovědí na dotazy LIC

Informace o schopnosti přestupu dotazovaných léčiv přes placentu většinou v odpovědích LIC nebyla uvedena (9 dotazů z 11; 81,8 %). U kojení byly většinou informace o přechodu léčiv do mateřského mléka v odpovědích zaznamenány. Z větší části se jednalo o klinicky nevýznamné množství léčiv v mateřském mléce (11 dotazů z 20; 55,0 %). Potenciálně klinicky významný přechod léčiv do mateřského mléka byl uveden u 5 dotazů (25,0 %) pro aripiprazol, ergotamin, lamotrigin, metamizol či trimekain.

U většiny odpovědí byly uvedeny předpokládané NÚ a kontraindikace dotazovaných léčiv (7 dotazů z 11; 63,6 % u těhotenství a 15 dotazů z 20; 75,0 % u kojení). Většinou nebyly v odpovědích uvedeny bezpečnější alternativy k dotazované farmakoterapii (8 dotazů z 11; 72,7 % u těhotenství a 14 dotazů z 20; 70,0 % u kojení). Z větší části v odpovědích pracovníků LIC nebyla uvedena vhodná režimová opatření k léčbě (7 dotazů z 11; 63,6 % u těhotenství a 13 dotazů z 20; 65,0 % u kojení).

Rozdělení závěrů pracovníků LIC k dotazované farmakoterapii

Většinou byla dotazovaná farmakoterapie hodnocena jako „bezpečná s/bez preventivních opatření“, jak ukazuje tab. 31. Takto byly hodnoceny ACD-A antikoagulační roztok citrátu a dextrózy, acetylsalicylová kyselina, belladonnae folii extractum, calcii carbonas, hydroxychlorochin, lamotrigin, levetiracetam a papaverin. V rámci preventivních opatření byla nejčastěji v odpovědích zmíněna nutnost monitorace hladin antikonvulziv a současná suplementace kyselinou listovou. Dotazy na kozlík lékařský, pregabalin a sertralin byly hodnoceny jako „nedoporučeno“. Dotaz na sloučeniny bismutu v těhotenství byl hodnocen jako „teratogenní“. Pro betahistin a doplněk stravy Candivac nebyl stanoven žádný závěr z důvodů nedostatku údajů v OIZ (kategorizováno jako „nelze určit“). Na 1 dotaz pro bezpečnost použití montelukastu v těhotenství pak neměli řešitelé LIC v odpovědi jednoznačný názor a odkazovali na zvážení benefitu podání nad rizikem terapie (kategorizováno jako „bez závěru“).

U většiny dotazů na kojení dospěli pracovníci LIC k závěru, že dotazovaná farmakoterapie byla hodnocena jako „bezpečná s/bez preventivních opatření“. Tyto dotazy se týkaly léčiv aripiprazol, ergotamin (hodnocen takto 2krát), hydroxychlorochin, chondroitin sulfát, klaritromycin, kotrimoxazol, kyselina gadoterová (kontrastní látka), levonorgestrel, mebendazol, nifedipin, propylthiouracil, sertralin a thiamazol. Z preventivních opatření se typicky jednalo o nutnost monitorace výskytu NÚ u dítěte, dodržení dostatečného stáří dítěte, podání nízkých dávek léčiv či jejich krátkodobé použití. U dotazů na amlodipin, aripiprazol (hodnocen takto 3krát), kotrimoxazol, lamotrigin a metamizol byl stanoven závěr „nedoporučeno“. Pro ACD-A antikoagulační roztok citrátu a dextrózy, methionin a trimekain nebyl stanoven žádný závěr z důvodů nedostatku údajů v OIZ (kategorizováno jako „nelze určit“). Na dotaz kompatibility montelukastu s kojením pak neměli řešitelé jednoznačný názor (kategorie „bez závěru“).

Tabulka 31. Rozdělení závěrů odpovědí LIC na bezpečnost dotazovaných léčiv

| Závěr | Těhotenství (100 % = 11) | | Kojení (100 % = 20) | |
|--------------------------------|--------------------------|--------|---------------------|--------|
| | AP | RP | AP | RP |
| Bezpečný bez prevent. opatření | 5 | 45,5 % | 7 | 35,0 % |
| Bezpečný s prevent. opatřením | 3 | 27,3 % | 7 | 35,0 % |
| Nedoporučeno | 3 | 27,3 % | 7 | 35,0 % |
| Teratogenní | 1 | 9,1 % | x | x |
| Nelze určit | 2 | 18,2 % | 3 | 15,0 % |
| Bez závěru | 1 | 9,1 % | 1 | 5,0 % |

AP – absolutní počet, LIC – lékové informační centrum, prevent. – preventivní, RP – relativní počet (součty se nemusí rovnat 100 % z důvodu evidence více závěrů u jednoho dotazu)

Míra konzistence závěrů LIC v případě shodných léčiv a rozdílných řešitelů LIC byla vysoká (4 z 5; 80,0 %). U dotazů na kompatibilitu ergotaminu s kojením z roku 2015 a 2019 dospěli pracovníci LIC ke shodnému závěru „bezpečný s režimovým opatřením“. U dotazů na kompatibilitu aripiprazolu s kojením byla nalezena pouze mírná názorová neshoda. V letech 2013 a 2019 byl závěr klasifikován jako „nedoporučeno“. V roce 2014 řešitelé stanovili 2 závěry, a to „bezpečný s režimovým opatřením“ za splnění podmínek monitorace NÚ a použití u starších kojenců a „nedoporučeno“ v případě nesplnění podmínky dostatečného věku dítěte.

Závěry pracovníků LIC u dotazů na těhotenství byly porovnány s australským kategorizačním systémem rizik léčiv (tab. 32). Z tabulky je patrné, že shoda se závěry LIC panovala ve 100 % míře pouze v kategorii A (pro papaverin a calcii carbonas). Závěry LIC se u dalších léčiv v rámci stejné australské kategorie lišily.

Tabulka 32. Rozdělení závěrů pracovníků LIC ve vztahu k australské kategorizaci

| Závěr | A | B ₁ | B ₂ | B ₃ | C | D | Nezařazeno |
|-----------------------------------|---|----------------|----------------|----------------|---|---|------------|
| Bezpečný, bez opatření | 2 | | | 1 | | 1 | 1 |
| Bezpečný s preventivním opatřením | | | | 1 | 1 | 1 | |
| Nedoporučeno | | | | 1 | 1 | | 1 |
| Teratogenní | | | 1 | | | | |
| Nelze určit | | | 1 | | | | 1 |
| Bez závěru | | 1 | | | | | |

LIC – lékové informační centrum

Závěry pracovníků LIC u dotazů na kojení byly porovnány s kategorizačním systémem od Dr. Hale (tab. 33). Závěry LIC se plně shodovaly pouze u kategorie L1 (pro klaritromycin).

Tabulka 33. Rozdělení závěrů pracovníků LIC ve vztahu ke kategorizaci od Dr. Hale

| Závěr | L1 | L2 | L3 | L4 | Nezařazeno |
|-----------------------------------|----|----|----|----|------------|
| Bezpečný, bez opatření | | 3 | 4 | | |
| Bezpečný s preventivním opatřením | 1 | 1 | 3 | 2 | |
| Nedoporučeno | | 1 | 5 | 1 | |
| Nelze určit | | | | | 3 |
| Bez závěru | | | 1 | | |

LIC – lékové informační centrum

Dotazovaná léčiva byla dále analyzována dle doporučení v SmPC a porovnává se závěry pracovníků LIC. Ty se shodovaly u dotazů na bezpečnost v těhotenství v případě calciu carbonas a papaverinu. Shoda panovala také v případě nedoporučení užití extraktu kozlíku a sloučenin bismutu v těhotenství. Většina léčiv dotazovaných u těhotenství s nejasnými doporučeními v SmPC byla vyhodnocena řešiteli LIC jako „bezpečná s/bez preventivních opatření“ (6 léčiv). Názor řešitelů LIC byl více restriktivní než obecná formulace v SmPC v případě pregabalínu a sertralínu a léčba v těhotenství nebyla doporučena.

U dotazů na kompatibilitu léčiv s kojením byla nalezena shoda závěrů LIC s SmPC u mebendazolu, propylthiouracilu a thiamazolu a kojení bylo hodnoceno jako „bezpečné s/bez preventivních opatření“. Shoda byla nalezena také u dotazu na metamizol („nedoporučeno“). Většina léčiv s nejasnými doporučeními či doporučeními nekojit při léčbě v SmPC byla vyhodnocena řešiteli LIC jako „bezpečná s/bez preventivních opatření“ (10 léčiv). Naopak u lamotriginu a amlodipinu byl názor řešitelů LIC více restriktivní než obecná formulace v SmPC a léčba při kojení nebyla ze strany LIC doporučena.

Jako poslední bylo v odpovědích řešitelů hodnoceno množství dostupných informací v OIZ potřebných k učinění závěrů ze strany LIC. V dotazech na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství nejčastěji řešitelé informovali tazatele o nedostatku dostupných údajů (7 dotazů z 11; 63,6 %). V případě kompatibility dotazovaných léčiv s kojením nejčastěji tato informace v odpovědích nebyla uvedena (11 dotazů z 20;

55,0 %). Zbýlé odpovědi pak hodnotily nedostatečné množství dostupných údajů v OIZ (9 dotazů z 20; 45,0 %).

3.2.3 Řešení vybraného lékového dotazu

Zadání dotazu:

Dobrý den, chtěla jsem se zeptat, jestli jste náhodou už neměli dotaz na užívání montelukastu v těhotenství a kojení? Já jsem našla tento článek <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19707749> (200), takže bych jej ze své pozice nedoporučila, ale ráda bych znala také Vaše stanovisko.

Odkazovaná studie hodnotila užívání montelukastu v těhotenství, zda zvyšuje riziko závažných malformací či jiných NÚ (např. spontánní potrat, gestační věk při narození či porodní hmotnost dětí). Ve studii byly vybrány těhotné ženy (180 expozic montelukastu), které kontaktovaly Motherisk či jiná TIS a prospektivně sledovány. Výsledky byly porovnány s kontrolními skupinami (těhotné ženy s astmatem a jinou léčbou než montelukast a těhotné ženy bez léčby). Výsledkem studie bylo zjištění, že expozice montelukastu v těhotenství pravděpodobně nezvyšuje riziko závažných malformací plodu. Byly zjištěny nižší porodní hmotnosti dětí u obou skupin žen s astmatem, což zřejmě souviselo se zdravotním stavem žen (200).

Odpověď na užívání montelukastu v těhotenství:

Astma bronchiale je jedním z nejčastějších zdravotních stavů, se kterými se v těhotenství setkáváme. Vyskytuje se u 3–8 % těhotných žen. Těhotenství může být spojeno se změnami v průběhu astmatu, zároveň astma může ovlivnit výsledek těhotenství. Principy léčby astmatu v těhotenství jsou podobné jako u netěhotných pacientek. Při zvažování použití léčiv na astma u žen, které jsou těhotné nebo otěhotní, jsou obavy z potenciálních rizik obecně převáženy potenciálními NÚ neléčeného astmatu (5).

Spirometrie je v těhotenství ovlivněna minimálně. Vitální kapacita a celková kapacita plic jsou obvykle zachovány v důsledku zvýšené hybnosti a rozšíření žeber. V průběhu 2. a 3. trimestru se snižuje expirační rezervní objem, reziduální objem a funkční reziduální kapacita v důsledku elevace bránice zvětšující se dělohou. Zvyšuje

se minutová ventilace, snižuje se alveolární a arteriální napětí oxidu uhličitého a současně se zvyšuje alveolární a arteriální tenze kyslíku. U žen v těhotenství je pH krve normální až mírně zvýšené (respirační alkalóza) (201).

Klinický účinek těhotenství na astma je variabilní. Může se zlepšit, zhoršit či zůstat nezměněné. Zhoršení astmatu se objevilo u 20–45 % těhotných žen, těžké exacerbace pak přibližně u 10 %. Nadváha, obezita, nadměrný přírůstek hmotnosti v 1. trimestru, kouření, úzkost a nedostatečné užívání farmakoterapie (hlavně inhalačních kortikosteroidů) byly identifikovány jako rizikové faktory (201).

Těhotenství u žen zejména s těžším astmatem je obecně spojeno se zvýšeným výskytem potratů, krvácení, anémií, depresí, preeklamsií, nízkých porodních hmotností, předčasných porodů či porodů císařským řezem. Příčiny lze pravděpodobně hledat v nedostatečné oxygenaci fetoplacentární jednotky, hypoxii matky, hyperkapnii či alkalóze. Cílem je dosažení dobré kontroly nad onemocněním, prevence těžkých exacerbací a udržení normální funkce plic dostatečnou farmakoterapií (5, 201).

Základem léčby jsou inhalační kortikosteroidy. Léčivem volby v těhotenství je budesonid (ADEC B₃), se kterým jsou největší klinické zkušenosti. Teratogenní ani fetotoxický efekt však nebyl popsán u žádného z inhalačních kortikoidů. Inhalační salbutamol (ADEC A) je preferovaným krátkodobě působícím β -agonistou. Inhalační salmeterol (ADEC B₃, preferovaný v USA) či formoterol (ADEC B₃) jsou doporučovanými léčivými, pokud je nutná indikace Inhalačních β 2-agonistů s dlouhodobým účinkem. Inhalační anticholinergika, teofylin či antileukotrieny je možno v těhotenství podávat až při neúspěchu standardních léčebných režimů (5, 201).

Montelukast (ADEC B₁) je nejvíce prostudovaným z antileukotrienů. Antileukotrieny jsou v současné době indikovány u pacientů s mírným perzistujícím astmatem jako monoterapie, nejčastěji u dětí. Mohou se kombinovat s inhalačními kortikosteroidy u pacientů s nedostatečně kontrolovaným astmatem zejména tam, kde předpokládáme významné uplatnění leukotrienů v etiopatogenezi (např. aspirin senzitivní astma, ponámahový a alergenem indukovaný bronchospasmus, astma s projevy alergické rhinitidy). Podávání montelukastu vede ke snížení spotřeby inhalačních kortikosteroidů a β 2-mimetik. Má bronchodilatační, bronchoprotektivní

a protizánětlivý účinek. Zdá se, že použití by se mohlo zvažovat zejména u pacientek, které měly příznivou odpověď při užívání ještě před otěhotněním. Podává se v dávce 10 mg jednou denně. Obecně je velmi dobře snášen. Kontraindikací je hypersenzitivita. Je rozsáhle metabolizován (CYP2C8, CYP3A4 a CYP2C9) a vázán velmi silně na plazmatické proteiny (více než 99 %) (5, 201).

Reprodukční studie na potkanech a králících v dávkách 100násobku maximální doporučené denní perorální dávky u člověka nenalezly žádný důkaz teratogenity. Není známo, zda montelukast prochází lidskou placentou. Nicméně je zjištěno, že montelukast prochází placentou potkanů a králíků. Molekulová hmotnost a poločas eliminace naznačují, že by se měl očekávat přenos do embrya a plodu. Extenzivní metabolismus a vysoká vazba na plazmatické proteiny by však měly expozici značně omezit (95).

Na základě registru těhotenství (n = 200) u expozic montelukastu v 1. trimestru bylo hlášeno 8 případů s malformacemi (2 defekty končetin). Podle údajů ze švédského registru a USA z roku 2007 nebylo nalezeno specifické teratogenní riziko u dětí narozených po expozici montelukastu (n = 72) ve srovnání s dětmi vystavenými inhalačním β 2-agonistům s krátkodobým účinkem či zdravými matkami. To se ukázalo i v kanadské studii těhotných žen (n = 166) s expozicí v 1. trimestru z roku 2009. Další studie uvedla, že neexistuje žádný věrohodný mechanismus, kterým by montelukast mohl způsobit defekty končetin (200, 202, 203). Dle informací z Larebu (aktualizace 3/2019) v případě potřeby lze montelukast užívat v těhotenství, protože bylo popsáno přibližně 3 000 těhotenství bez prokázaných známek zvýšeného rizika vrozených vad (140). Souhrn informací od UKTIS (vydáno 4/2020) doporučuje, pokud je montelukast klinicky indikován, pokračování v léčbě matky i v těhotenství, kdy benefit léčby pravděpodobně převáží jakékoli teoretické riziko pro plod. Léčba montelukastem by neměla být přerušena z důvodu těhotenství bez pečlivého zvážení rizika nekontrolovaného onemocnění pro matku i plod (146).

Montelukast je schválen také pro léčbu alergické rhinitidy dle platných doporučení u pacientek se souběžně diagnostikovaným astmatem. Není však tak účinný jako nazální kortikosteroidy. Měl by být používán v těhotenství pouze u žen,

kteřé profitovaly z léčby už před otěhotněním či jejich léčba není dostatečně kontrolovaná nazálními kortikosteroidy a antihistaminiky. U intermitentních až lehkých příznaků alergické rhinitidy lze použít dle potřeby nebo pravidelně preferované antihistaminikum 2. generace loratadin (ADEC B₁) nebo cetirizin (ADEC B₂) 10 mg jednou denně. U středně závažných až závažných příznaků perzistující alergické rhinitidy se na úvod terapie doporučuje jako nejúčinnější podání nasálního spreje s kortikosteroidy. Preferovanou nejprostudovanější látkou v těhotenství je budesonid (ADEC B₃). Možné je také použití flutikasonu (ADEC B₃) či mometasonu (ADEC B₃), případně v kombinaci s antihistaminiky. Na závěr je nutné připomenout vhodnost nefarmakologické intervence, jakými jsou doporučení vyhýbání se alergenům či použití nosních výplachů fyziologickými roztoky (5, 204).

Závěr: O použití montelukastu v těhotenství je k dispozici poměrně dost údajů. V těhotenském registru se vyskytlo sice několik případů vrozených vývojových vad, pozdější studie z jiných registrů však tyto výsledky nepotvrdily. Montelukast se tak může v těhotenství užívat jen při neúspěchu standardních strategií léčby. Někteří autoři doporučují provedení kontrolních sonografických vyšetření, zejména pokud se montelukast podává v 1. trimestru (5, 72, 201)

Odpověď na užívání montelukastu při kojení:

Dle informací z databáze LactMed (aktualizace 4/2020) a E-lactancia (aktualizace 3/2022) se v mateřském mléce objevují velmi nízké hladiny montelukastu (extenzivní metabolismus a vazba na plazmatické bílkoviny značně omezují expozici). Montelukast je schválen pro použití u dětí ve věku od 6 měsíců. V praxi se běžně používá dávka 4 mg 1krát denně. Byl použit u novorozenců v dávkách mnohem vyšších, než je množství v mateřském mléce. Neočekává se, že by požité množství vyvolalo u kojených dětí NÚ. Pracovní skupina odborníků z Evropy, Austrálie a Nového Zélandu zjistila, že montelukast je pravděpodobně při kojení pro kojence bezpečný. Nevyžadují se žádná zvláštní opatření (127, 162).

Dle informací z Janusmedu (aktualizace 2/2022) je plně kompatibilní s kojením. Riziko pro zdravé donošené dítě je při terapeutických dávkách posuzováno jako nízké (137). Lareb (aktualizace 3/2019) vyhodnotil farmakoterapii jako pravděpodobně

bezpečnou s doporučením, že léčivo lze použít, pokud inhalační kortikosteroidy a β 2-mimetika nejsou dostatečně účinná (140). Autor Dr. Hale zařadil montelukast do kategorie L3 (data limitována, pravděpodobně kompatibilní) a doporučil monitoraci podrážděnosti, průjmu a ospalosti u dítěte (73).

Dle studie z roku 2017 byla sedmi ženám podána dávka 10 mg montelukastu. Ty poskytly vzorky mléka před dávkou a 6krát během 12 hodin. Průměrná maximální koncentrace léčiva v mléce byla 9,74 mcg/l v průměru 4 hodiny po dávce. Průměrná denní dávka pro kojence byla 0,79 mcg/kg (rozmezí 0,4 až 1,4 mcg/kg denně) nebo 0,68 % mateřské dávky upravené podle hmotnosti (205).

Publikované NÚ na kojené děti, kojení a mateřské mléko nebyly nalezeny. Dle informací z SmPC LP Singulair 4 mg granule pro pediatrickou populaci ve věku 6 měsíců až 2 let byla pozorována dermatitida, průjem, hyperkineze či astma (206).

Závěr: O použití antileukotrienů u kojících žen je k dispozici jen málo údajů. Výrobce udává, že montelukast by měl být podáván jen v nezbytně nutných případech. V současnosti se však terapie montelukastem nepovažuje za překážku v kojení. Riziko pro kojené dítě je minimální. Alternativní léčiva pak mohou být budesonid, zafirlukast či kromoglykát (5, 73, 127).

3.3 Diskuze

Dle dostupných informací se jedná o první analýzu dotazů LIC obdržených výlučně od zdravotnických pracovníků zaměřených na problematiku těhotných a kojících žen v ČR (kromě analýz českého TIS) (207, 208). Bylo publikováno několik českých či zahraničních prací, které se bezpečností farmakoterapie v těhotenství a při kojení zabývaly. Jednalo se však většinou o přehledy poradenství, statistiky či analýzy služeb TIS určených především široké laické veřejnosti (např. americká MotherToBaby, australská MotherSafe, německý institut Embryotox či ukončený český informační server Safebryo). Tato poradenská centra jsou zpravidla založena na telefonickém konzultování bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení, a tak nejčastěji poskytují ústní rady volajícím (209–212). LIC při FAF UK a FN HK však poskytuje lékové poradenství výhradně pro zdravotníky. Odpovědi na lékové dotazy jsou nejčastěji realizovány písemnou formou, strukturovaným textem s kontrolou obsahu včetně uvedení použitých referencí. Jedná se tak o rozdílný profil služeb, což ztěžuje srovnání této práce s dosud publikovanými studii (1).

Z celkového počtu všech lékových dotazů zaslaných do LIC FAF UK a FN HK v období 2012–2021 bylo 3,5 % dotazů zaměřených na problematiku farmakoterapie v těhotenství. Šest procent dotazů se pak zabývalo kompatibilitou léčiv při kojení. Byla nalezena obdobná práce zabývající se analýzou konzultací slovenských LIC v oblasti užívání léčiv v těhotenství a při kojení v Bratislavě a Nitře z roku 2006. Z celkového počtu konzultací byl podíl pro dotazy farmakoterapie v těhotenství a při kojení obdobný (uvedeno součtem 9 %) (213).

V posledních letech sice četnost dotazů na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a při kojení klesala s klesajícím počtem všech dotazů přijatých v LIC FAF UK a FN HK, i přesto bylo téma těhotenství a kojení pravidelně dotazováno. To poukazuje na fakt, že posouzení bezpečnosti léčiv v těhotenství a při kojení zůstává pro zdravotníky stále složitým úkolem i přes zlepšující se vybavení informačními technologiemi ve zdravotnických zařízeních.

Lékaři se častěji zajímali o bezpečnost léčiv v těhotenství (37,5 % u těhotenství a 20,8 % u kojení), zatímco farmaceuti kontaktovali LIC častěji s dotazy na kompatibilitu

léčiv s kojením (57,1 % u těhotenství a 79,2 % u kojení). Problematika bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství je farmaceuty obecně vnímána jako obtížnější především kvůli obavám z možných projevů teratogenních NÚ na plod či NÚ na průběh porodu. Tomu může napomáhat nedostatečná zkušenost s vyhledáváním v OIZ, názorová nejednotnost v OIZ, obecný nedostatek informací zejména u nových léčiv či nejednoznačné tvrzení v SmPC v opozici s velkou zodpovědností vůči těhotným ženám. Interpretace výsledků klinických studií bezpečnosti léčiv v těhotenství je náročná, vyžaduje čas a zkušenosti. Výsledky ze studií založených např. na údajích z těhotenských registrů je potřeba potvrdit dalšími studiemi (např. studie založené na údajích z TIS či ze zdravotnických databází) (47). Zahraniční kategorizační systémy rizik léčiv zase až příliš zjednodušují danou problematiku a hodnotí spíše množství dostupných údajů než povahu a závažnost výskytu NÚ. Závislost rozhodnutí pouze na kategorizačnímu systému či jedné konkrétní studii tak může vést k nesprávné interpretaci rizik a špatnému klinickému rozhodnutí. Při dispenzaci či konzultaci se tak mohou farmaceuti cítit více nejistí. Je možné, že hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství přenechávají raději ošetřujícímu lékaři, specialistovi či gynekologovi a s pacientkami ochotněji hodnotí kompatibilitu farmakoterapie s kojením. To je v souladu i s jinými průzkumy, kde lékárnici uvedli, že se cítili sebejistě pouze při doporučování farmakoterapie s nepravděpodobným či velmi nízkým rizikem NÚ v těhotenství (ADEC kategorie A) (214–216). Dalším důvodem může být složitost tématu (problémy s počítáním, rizikové těhotenství, předchozí ukončené těhotenství atd.). I když je lékárník místně a časově dostupnější v porovnání s profesí lékaře, může mít nedostatečné zázemí pro konzultace či zabezpečení soukromí ze strany lékárny a nedostatek klinických zkušeností a znalostí lékárníků dopad, že těhotné ženy a ženy plánující rodičovství přednostně vyhledávají rady lékařů než lékárníků (214, 215, 217).

Tazatelé nejčastěji pocházeli z Královéhradeckého kraje. To bylo dáno pravděpodobně vyšší mírou informovanosti o službách poskytovaných LIC v okolním zdravotnickém terénu vzhledem ke geografické poloze LIC v tomto kraji.

Nejčastěji zastoupenou profesí mezi tazateli byli farmaceuti. Profesi tazatele definovalo pracovní zařazení osoby, která s dotazem LIC kontaktovala. V databázi nebylo uvedeno, pro koho tazatel informace od LIC získával (např. zdali předával

doporučení LIC na vyžádání ošetřujícímu lékaři). Pokud byli tazatelé lékaři, jednalo se ve všech případech v analyzovaném období o nemocniční lékaře. LIC funguje jako společné pracoviště FAF UK a FN HK. Pravděpodobně z tohoto důvodu pocházely dotazy od lékařů nejčastěji z Hradce Králové.

Poměrně velká část dotazů byla urgentního typu s požadavkem zpracování odpovědi do 24 hodin. To ukazuje na značnou poptávku ze strany zdravotníků po službě, která jim pomůže v relativně krátkém časovém úseku stanovit rizika farmakoterapie v těhotenství a při kojení a doporučit optimální řešení. Práce s OIZ s pravidelně aktualizovanými informacemi a s funkcemi zefektivňujícími vyhledávání taková hodnocení usnadňují. Co se týče počtu užívaných léčiv tazatelé uváděli nejčastěji monoterapii. Farmakoterapie pomocí dvou a více léčiv byla častější u dotazů na těhotenství, typicky u chronických onemocnění. Nedávné epidemiologické studie odhalily rostoucí spotřebu léčiv v těhotenství. Ukázaly také na rostoucí počet těhotných žen, které užívaly pravidelně čtyři i více léčiv (218, 219). V této analýze mohlo dojít k podcenění počtu pravidelně užívaných léčiv. Mohlo dojít k tomu, že se tazatelé spíše soustředili na léčiva z jejich pohledu více problematická. Je nutno zmínit, že ženy by měly zdravotníkům hlásit veškerá užívaná léčiva a onemocnění, s nimiž se léčí, aby měli zdravotníci ucelené informace pro přesný odhad rizika farmakoterapie a mohli zvážit veškeré okolnosti u konkrétní pacientky. Polyfarmakoterapie představuje významnou výzvu pro veškerý zdravotnický personál v péči o těhotné či kojící ženy. Zdá se, že polymorbidita těhotných žen zvyšuje riziko vrozených vývojových vad. Studie hodnotící vliv polyfarmakoterapie u žen s více chronickými onemocněními na vývoj plodu jsou však omezené. Je zapotřebí větší podpora výzkumu rizik farmakoterapie u polymorbidních žen v těhotenství i při kojení (219). Nezbytná je pak multioborová spolupráce ve snaze omezit celkový počet užívaných léčiv na minimum. Podstatná role farmaceutů pak stojí nejen na stanovení účinnosti a bezpečnosti léčiv či doplňků stravy, ale i v případě hodnocení interakcí mezi léčivými, doplňky stravy, onemocněními či potravou (6).

Nejčastěji byla dotazována léčiva ovlivňující CNS. V dotazech na farmakoterapii v těhotenství se jednalo o levetiracetam, lamotrigin a pregabalín. U hodnocení kompatibility léčiv s kojením byl nejčastěji dotazován aripiprazol.

V obdobných analýzách informačních středisek patřily léčiva ovlivňující nervový systém (ATC N, např. antikonvulziva, antidepresiva, antipsychotika či sedativa) společně s protiinfekčními léčivy (ATC J) mezi nejčastěji dotazované (213, 220, 221). Ačkoliv tato studie proběhla na malém počtu tazatelů, zjištění provedená rozsáhlejšími analýzami byla podobná. Chronická neurologická či psychiatrická onemocnění jsou běžná v obecné populaci i u žen ve fertilním věku. Preskripce psychofarmak v populaci roste, což se projevuje i u žen ve fertilním věku. Období před i po porodu představuje pro ženu značnou psychickou zátěž. Příčiny tohoto stavu jsou komplexní (např. hormonální výkyvy, sociální izolace, finanční problémy, partnerský nesoulad či psychické nebo fyzické vyčerpání). Jsou nutné častější kontroly u lékaře z důvodu rizika relapsu onemocnění. Pro léčiva ovlivňující CNS je navíc typický přestup přes placentární bariéru, fetální hematoencefalickou bariéru či do mateřského mléka a s tím související pravděpodobnější výskyt NÚ u plodů či kojených dětí. Většina antikonvulziv a některá antipsychotika mají teratogenní potenciál. Vysazení farmakoterapie v klinické praxi ale většinou není možné. Preferovaná monoterapie je u části pacientek nedostačující. Kombinační léčba je pak z pohledu bezpečnosti rizikovější. Navíc různé kombinace léčiv mohou mít odlišný teratogenní potenciál. U některých novějších antikonvulziv či antipsychotik zase není dostatek údajů o bezpečnosti, což ztěžuje jejich hodnocení. Častější jsou rovněž porodnické či perinatální komplikace (např. vyšší riziko úmrtí matky, krvácení, preeklampsie či předčasného porodu nebo extrapyramidový syndrom novorozence po antipsychotické terapii ženy v těhotenství). U léčiv ovlivňujících CNS je třeba počítat také s potenciálním NÚ na produkci mateřského mléka. Vzhledem k variabilitě farmakokinetiky některých antikonvulziv v těhotenství je mnohdy nutná monitorace jejich hladin. Nezbytná je také spolupráce ošetřujících lékařů (neurologů, psychiatrů, genetiků, porodníků, neonatologů nebo pediatrů) a těhotných či kojících žen. Častější dotazování bezpečnosti antikonvulziv a kompatibility antipsychotik s kojením pravděpodobně zapříčinila složitost farmakoterapie těchto onemocnění v těhotenství a při kojení, tj. hodnocení přínosů a rizik farmakoterapie a nutný individuální přístup ze strany zdravotníků k léčbě (5, 75, 78, 87).

Pouze malá část dotazů byla zaměřena na prostředky z oblasti KAM (14,3 % u těhotenství a 4,2 % u kojení). Jeden dotaz se například týkal hodnocení bezpečnosti

fytoterapie v těhotenství (konkrétně kozlík lékařský). Celosvětová prevalence užívání fytotherapie v těhotenství se pohybuje okolo 30 % a je často využívána dle historických či místních zvyklostí. Mezi nejlépe prostudované drogy patří kořen zázvoru (*Zingiber officinalis*), kdy jeho účinnost a bezpečnost jako antiemetika byla ověřena randomizovanými kontrolovanými studiemi. V případě doporučování prostředků KAM by měl být dodržen *lege artis* postup, a to podávání pouze pokud jsou dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti. Z tohoto důvodu obvykle nejsou prostředky KAM zdravotníky příliš doporučovány. Nízký počet dotazů při rostoucí oblibě spotřeby KAM ve společnosti, zejména pak mezi těhotnými či kojícími ženami, pravděpodobně souvisí s širším povědomím mezi zdravotníky o nedostatku EBM údajů podporujících bezpečné užití v těhotenství a při kojení. Svou roli může hrát i skutečnost, že mnohé z těchto prostředků mají potenciál pro významné lékové interakce (např. *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Panax spp.*, *Citrus spp.* či *Valeriana officinalis*). Prostředky KAM jsou obecně pacientkami vnímány jako méně rizikové. Většinou se jedná o doplňky stravy, které jsou dostupné i mimo lékárny (např. drogerie, obchody zdravé výživy, internetový prodej). Může nastat situace, kdy jsou prostředky KAM u těhotných či kojících žen nahrazovány místo konvenčních léčiv. Je tak vhodné aktivně těhotné či kojící ženy dotazovat, zda takové prostředky užívají. Situaci by zlepšil také širší výzkum v oblasti KAM, protože již byly hlášeny NÚ v těhotenství jako např. intrauterinní růstová restrikce, předčasný porod, gestační hypertenzní onemocnění či defekty srdce, ledvin a nervové soustavy u plodu (222, 223).

Mezi nejčastěji využívané OIZ při řešení dotazů v LIC patřily SmPC, PubMed/Medline, Micromedex a Toxnet. Poměrně řídké byly zastoupené OIZ v tištěné podobě. Pracovníci LIC využívali spíše OIZ v elektronické podobě s výhodou snadnějšího a rychlejšího prohledávání a vyšší mírou aktualizací. Poměrně málo bylo využíváno OIZ zaměřených výhradně na těhotenství a kojení. To mohlo být způsobeno překrýváním jednotlivých kategorií v databázi LIC (např. Toxnet v samostatné kategorii, kniha Vachek, J. et al. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení* či časopis *Obstetrics & Gynecology* zařazené do OIZ v tištěné podobě). Využití hojně citované a doporučované monografie Briggs et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation* bylo méně časté.

Monografie od Dr. Hale *Medications & Mothers' Milk* nebyla v dotazech využita vůbec, což může být z důvodu nedostupnosti daného zdroje v LIC nebo malém povědomí řešitelů o jeho existenci. Pracovníci LIC v případě hodnocení kompatibility léčiv s kojením spíše upřednostňovali vyhledávání v databázi LactMed (66,7 %) před portálem E-lactancia (4,2 %). Databáze LactMed byla využita v rozpětí let 2012–2019. V roce 2021 bylo upřednostněno vyhledávání v databázi E-lactancia.

Časté použití OIZ PubMed/Medline svědčí o EBM přístupu pracovníků LIC, dobrých znalostech v oblasti vyhledávání a kritickém hodnocení odborné literatury. Může to poukazovat také na určitou omezenost údajů zejména v terciárních zdrojích (např. Micromedex, Toxnet či SmPC), které jsou doporučovány jako dobrý výchozí bod pro získání obecnějších informací. Ukázalo se, že pro pracovníky v LIC bylo stěžejní mít v rámci své práce přístup ke všem zdrojům informací, ať už primárních, sekundárních či terciárních, nejlépe s elektronickou dostupností. Pro použití primárních a sekundárních zdrojů je typická zejména potřeba delšího času k pročtení a analýze studií. Právě to může být překážkou při práci s těmito zdroji v lékárnách, nemocnicích či ambulancích lékařů. Dle nedávného průzkumu v USA kolem 90 % lékárníků uvedlo, že terciární OIZ jim stačily pro zodpovězení otázek od pacientů v praxi (224). Z dalších zahraničních průzkumů analyzujících roli lékárníků v péči o těhotné ženy vyplynulo, že se lékárníci většinou vyhýbali podrobnějšímu hodnocení studií týkající se bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství z důvodu časového omezení a nedostatku zkušeností (214, 215, 225). Bylo by bezpochyby dobré zlepšit povědomí, dostupnost a využívání kvalitních a pravidelně aktualizovaných zejména terciárních OIZ i v lékárnách v ČR. To by mohlo přispět k podpoře racionální a bezpečné farmakoterapie u těhotných a kojících žen.

Nejednotnost doporučení v různých OIZ (např. informace z SmPC či kompendia o LP, která jsou obecně restriktivnější) mohou způsobit nejistotu, zda léčivo v terapii u těhotných či kojících žen použít. To může vést k non-adherenci u zvolené farmakoterapie, přerušení těhotenství či rozhodnutí žen nekojit. Evropská studie z roku 2021 analyzující nesrovnalosti informací v nejčastěji využívaných OIZ zabývajících se farmakoterapií v těhotenství a při kojení zjistila, že rozdíly mezi jednotlivými zdroji jsou poměrně běžné. Jako nejvíce konzistentní OIZ byla označena doporučení TIS (226).

Povědomí či využívání OIZ specificky zaměřených na problematiku farmakoterapie v těhotenství a při kojení se zdá být u zdravotnických pracovníků méně časté, jak ukázala švýcarská studie (227). Výsledkem může být nesprávné stanovení bezpečnosti dotazované farmakoterapie. Právě proto jsou specificky zaměřené OIZ preferované při hledání jednoznačných klinických doporučení pro použití léčiv v těhotenství a při kojení. Například ve Spojeném království má každý registrovaný zdravotnický pracovník v rámci NHS k dispozici bezplatně online toxikologickou databázi Toxbase či databázi teratologických informací UKTIS (179, 180). Mezi další obsáhlé zdroje teratologických informací k léčivům patří např. databáze Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide, REPROTOX, Shepardův katalog či TERIS. Některé placené OIZ zase zpřístupňují více poddatabází k danému tématu zároveň (např. Micromedex). Nevýhodou může být pro zdravotnické zařízení jejich vyšší cena (148, 159, 165, 171, 175). Existují i databáze TIS, které jsou volně dostupné pro širokou veřejnost, např. francouzský CRAT, nizozemský Lareb či německý Embryotox (116, 128, 140). Výhradní zaměření na bezpečnost farmakoterapie při kojení má zase volně dostupná databáze léčiv E-lactancia či LactMed (127, 162). Mezi další doporučované a uživatelsky kladně hodnocené OIZ patří monografie léčiv od Briggse et al., Dr. Hale či Schaefera et al. Nevýhodou může být vyšší pořizovací cena. Po určité době však mohou být monografie léčiv zastaralé a je tak potřeba dokupovat novější vydání s aktualizacemi monografií (73, 95, 96). Z českých zdrojů nabízí stručný přehled k tématu monografie autorů Vachek et al. (5). Pravidelná tvorba a harmonizace národních směrnic a doporučení, práce s OIZ a trénování začlenění klinických znalostí do praxe v rámci pregraduálního i postgraduálního vzdělávání či širší zapojení profesních organizací v rámci celoživotního cyklu vzdělávání by pomohla lékárníkům získat větší důvěru při individuálním posuzování bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení (214, 226).

Průměrný čas vynaložený na tvorbu odpovědí byl podstatně delší u těhotenství (214 min u těhotenství a 143 min u kojení). Z analýzy je zároveň patrné, že u dotazů na těhotenství bylo nutné prohledat více OIZ. To může být dáno obecně větší náročností hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství v porovnání s určením kompatibility léčiv při kojení. Krom potenciálních NÚ dotazované

farmakoterapie na plod je nutno zohlednit také riziko nepříznivého ovlivnění porodu či novorozence a navrhnout postup k minimalizaci těchto rizik (např. úprava dávkování některých antikonvulziv) (5).

Většinou měli pracovníci LIC při tvorbě odpovědí informaci o stupni těhotenství. Ve třech dotazech šlo o 1. trimestr. Právě ten je vnímán jako nejrizikovější období celého těhotenství z hlediska teratogenity léčiv, kdy mohou vzniknout mnohé anatomické malformace či vliv léčiv může být pro plod až fatální. Později ve 2. a 3. trimestru mohou léčiva nepříznivě ovlivnit růst a funkční vývoj orgánů plodu či na něj působit toxicky. Léčiva podaná v perinatálním období zase mohou negativně ovlivnit průběh porodu či se mohou objevit NÚ u novorozence. Pro hodnocení bezpečnosti dotazované farmakoterapie v těhotenství je proto nezbytné znát přesné časové období gestace (6).

Pouze u poloviny dotazů znali pracovníci LIC stáří kojeného dítěte, což je jeden z faktorů ovlivňující rizikovost léčiv podaných při kojení. Jedná se tak o zásadní informaci pro plnohodnotné stanovení bezpečnosti farmakoterapie při kojení. Všeobecně je nejrizikovější u dětí novorozených či nedonošených (75, 78, 87).

Nízká byla také informovanost tazatelů o četnosti kojení. Pro správné hodnocení kompatibility dotazované farmakoterapie s kojením je nezbytné posouzení fyzikálně-chemických a farmakokinetických vlastností léčiv, způsobu podání, dávky a délky farmakoterapie, závažnosti onemocnění matky, komorbidit a lékové anamnézy, přičemž je nutná i znalost zralosti hepatálního a renálního systému kojence a co nejpřesněji odhadnutého množství vypitého mateřského mléka. S větší přesností je pak možné stanovit expozici kojence a poměr rizika dotazovaného léčiva pro kojené dítě ku přínosu kojení jako takového. Většina NÚ u kojených dětí naštěstí nemá závažný charakter. Opatrnost je třeba zejména při kombinační léčbě z důvodu možné potenciace NÚ u kojence a zvážení při specifických zdravotních obtížích kojence (např. dítě s anamnézou apnoických pauz vs. matka užívající opioidy či benzodiazepiny) (3, 75, 78, 87).

Z analýzy vyplynulo, že hodnocení kompatibility léčiv s kojením se nejčastěji vztahovalo na děti novorozené či nedonošené a plně kojené. Z tohoto pohledu šlo

o nejzranitelnější skupinu dětí s nejpravděpodobnější možností výskytu NÚ. Tato skutečnost se promítla do doporučení pracovníků LIC, kdy nejčastějším závěrem byla u takových dětí kompatibilita dotazované farmakoterapie s kojením při nutnosti zajistit sledování dítěte stran výskytu možných NÚ či nedoporučení užití dotazovaných léčiv při kojení a převedení pacientky na bezpečnější farmakoterapii (75, 78, 87).

Nejčastějším důvodem kontaktování LIC bylo hodnocení zamýšlené farmakoterapie za probíhajícího těhotenství či stanovení kompatibility zamýšleného užití léčiv při probíhajícím kojení. Z analýzy také vyplynulo, že část dotazů směřovala k prekoncepční péči. Zdravotníci mají právě v období příprav na rodičovství relativně dostatek času k navrhnutí optimalizace užívané farmakoterapie, podpoře zdravého životního stylu, edukaci racionálního užívání léčiv, doporučení odvykání kouření, užívání kyseliny listové, prevenci či zmírnění mnohých zdravotních obtíží, doporučení vhodného očkování či délky období od ukončení farmakoterapie vysoce rizikovými léčivy z hlediska potenciální teratogenity při plánování rodičovství (např. cytostatika) (228).

Jen v menší míře bylo LIC kontaktováno s žádostí o hodnocení bezpečnosti probíhajících či proběhlých expozic léčivu v těhotenství. Důvodem mohlo být kontaktování jiných poradenských služeb (např. TIS), konzultování s jinými odborníky než farmaceuty či v pojetí současného moderního způsobu života a s tím souvisejícím rostoucím důrazem na plánování rodičovství a přizpůsobení farmakoterapie k tomuto stavu (228).

Analýza ukázala, že dotazovaná farmakoterapie pro chronická onemocnění převažovala. Z výsledků lze usuzovat, že farmaceuti a lékaři nepotřebovali rady LIC v případě léčby krátkodobých zdravotních problémů tak často, jako v případě léčby chronické. To mohlo být způsobeno větší praxí, proškolením či častějšími klinickými zkušenostmi s farmakoterapií v těhotenství a při kojení u krátkodobých zdravotních obtíží řešených často samoléčbou, obecně vnímanou nižší rizikovostí volně prodejných LP či léčiv pro krátkodobou terapii nebo dostupnějšími informacemi o bezpečnosti volně prodejných LP či léčiv pro krátkodobé zdravotní obtíže. To je v souladu s australským průzkumem z roku 2018 zkoumajícím úlohu tamních lékárníků při

optimalizaci farmakoterapie v těhotenství. Z průzkumu vyplynulo, že se lékárníci mezi ostatními zdravotnickými pracovníky významně podíleli na zvládnání krátkodobých zdravotních obtíží v těhotenství, a to doporučením vhodného volně prodejného léčiva (214). Zejména u chronických onemocnění je ale často farmakoterapie nezbytná. Lékárníci jako poslední článek ve zdravotnickém řetězci před výdejem LP mohou edukovat pacientky, aby dostaly správné informace a nedošlo např. k nedodržení farmakoterapie (2, 3).

U dotazů zaměřených na těhotenství byla nejčastějším onemocněním skupina endokrinních a metabolických diagnóz (např. tyreopatie, diabetes mellitus a hyperlipidémie). Duševních onemocnění (např. bipolární porucha či deprese) byla nejčastěji zmiňovanou diagnózou u dotazů na kojení. Výsledky analýzy byly obdobné v porovnání s dánskou populační studií z roku 2016. Ta zkoumala prevalenci chronických onemocnění u více než 1 300 000 těhotných žen. Za sledované období celková prevalence chronických onemocnění dánských těhotných žen vzrostla z 3,7 % v roce 1989 na 15,7 % v roce 2013. Nejčastěji se jednalo o onemocnění dýchacích cest, hypotyreózu, úzkostné poruchy a poruchy osobnosti, zánětlivá onemocnění střev, diabetes mellitus, hypertenzi a revmatoidní artritidu. Chronická onemocnění těhotných žen představují zvýšené riziko předčasného porodu, porodu císařským řezem, nízké porodní hmotnosti dítěte, intrauterinní růstové retardace, nízkého Apgar skóre aj. U dětí žen s chronickými onemocněními bylo rovněž pozorováno zvýšené riziko astmatu, indexu tělesné hmotnosti či autistických poruch. U těchto žen je nezbytná častá kontrola aktivity chronického onemocnění v těhotenství, protože zlepšuje výsledky těhotenství a může ovlivnit zdravotní stav dítěte i později v životě (229).

U většiny dotazů nebyla uvedena informace o dávkování dotazovanými léčivy. Velikost dávky je přitom důležitým faktorem ovlivňujícím jak jeho teratogenní potenciál, riziko negativního ovlivnění těhotenství, potratů či komplikací po porodu, tak i riziko vzniku NÚ u kojence. Jedná se o bezpochyby velmi cennou informaci při celkovém hodnocení bezpečnosti dotazovaných léčiv. U léčiv, kde řešitel informací o dávce znal, se jednalo z velké části o spíše nižší dávky s nižší pravděpodobností rozvoje NÚ u plodu či kojence. U jednoho dotazu bylo maximální doporučené dávkování překročeno. Dotaz se týkal stanovení bezpečnosti antikonvulziva

levetiracetamu v těhotenství v dávce 4 g/den (dle SmPC doporučená maximální dávka 3 g/den, 199). Těhotná epileptička byla léčena kombinací léčbou s lamotriginem. U části žen dochází v těhotenství ke zhoršení kompenzace epilepsie např. vlivem stresu, non-adherence, poruch spánku, zhoršené absorpce léčiv či zvýšené clearance a jaterní glukuronidace antikonvulziv. Levetiracetam a lamotrigin patří mezi nejprostudovanější antikonvulziva a léčiva volby v těhotenství, nevýhodou však je jejich variabilní farmakokinetika. Byl popsán významný pokles sérových hladin s maximem typicky ve třetím trimestru (až 60 % u obou léčiv). Je více než vhodné u epileptiček těhotenství plánovat. Doporučuje se měřit hladinu antikonvulziv před, během i po těhotenství a upravit dávky při poklesu už o 25 %. Ukázalo se tak, že překročená dávka nutně nemusí znamenat vysoké riziko pro plod. Faktory ovlivňující teratogenní potenciál léčiv je třeba dát do kontextu s veškerými dostupnými informacemi a vědeckými poznatky a přihlídnout také k ovlivnění farmakokinetik léčiv během fyziologických změn v těhotenství a při kojení (5, 230).

Při porovnání jednotlivých závěrů pracovníků LIC s australským kategorizačním systémem léčiv a kategorizací dle Dr. Hale byla pozorována odlišná doporučení LIC v rámci shodné kategorie. Závěry LIC u těhotenství a kojení byly hodnoceny zároveň jako „bezpečné s/bez preventivních opatření“ i „nedoporučené“. Mohlo to být způsobeno tím, že pracovníci LIC do svých doporučení promítli individuální charakteristiky žen a hodnocení poměru přínosu a rizik dotazované farmakoterapie v porovnání s riziky neléčených onemocnění či benefitu kojení pro kojené děti. Bylo přihlíženo např. k souběžným onemocněním, celkovému zdravotnímu stavu, souběžné farmakoterapii či aktuálním informacím o bezpečnosti dotazovaných léčiv zejména z primární a sekundární literatury. Ukázalo se tak, že kategorizační systémy poskytují orientační odhad rizikovosti léčiv založený spíše na množství a kvalitě dostupných údajů než na povaze a závažnosti výskytu rizik u plodu či kojence v konkrétních patientských případech (216).

Malý počet dotazů, obecné dotazy na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a při kojení a časté chybějící, neúplné či nejednoznačné údaje ze strany tazatelů, i přes výzvy k doplnění znění dotazů, jsou bezpochyby omezením pro interpretaci výsledků této práce. Ve studii z důvodů anonymizace dat nebylo

zkoumáno, zda tazatel kontaktoval LIC s dotazem na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a při kojení poprvé či vícekrát. Výsledky tak mohou jen nastínit přibližné charakteristiky tazatelů, jejich pacientek a individuální vnímání rizikovosti dotazované farmakoterapie. K přesnějšímu posouzení léčiv by prospěla jasněji definovaná struktura dotazů s uvedením všech potřebných údajů o dotazovaných léčivech (dávka, dávkování, způsob podání, souběžná farmakoterapie či doplňková terapie) a individuální charakteristiky ženy (stupeň těhotenství, veškerá onemocnění, stáří a zdravotní stav kojeného dítěte či četnost kojení). Analýza probíhala retrospektivně. V praxi to znamenalo, že nepřesnosti či nejasnosti při formulaci otázek a tvorby odpovědí nemohly být opraveny.

Tato analýza nebyla provedena na úrovni pacienta. V komentářích či zpětné vazbě tazatelů nebyla uvedena nespokojenost či jiná negativní zkušenost se službami LIC. Pracovníci LIC však nedisponovali informacemi, jak velký vliv měla doporučení pro zdravotníky v praxi. Ve studii zkoumající vliv služeb norských LIC s ohledem na užívání léčiv v těhotenství z roku 2009 uvedlo přes 90 % lékařů, že jejich rady měly klinický dopad (např. vyhnutí se, ukončení, zahájení nebo pokračování ve farmakoterapii či ukončení těhotenství). Devět procent lékařů ve studii uvedlo, že se díky poskytnutým informacím zabránilo ukončení těhotenství. Bylo také zjištěno, že doporučení poskytované norskými LIC ovlivňují terapeutická rozhodování tamních lékařů a pomáhají zajistit racionální farmakoterapii (231). Další norská studie z roku 2016 zkoumala změnu vnímání teratogenního rizika a důvěru v předepisování léčiv těhotným ženám za pomoci stupnice od 1 do 7 (spodní hranice představovala nízké vnímání rizik a vysokou důvěru v předepisování). Ze studie vyplynulo, že doporučení norských LIC pomohlo snížit vnímání teratogenního rizika a zvýšilo důvěru v předepisování léčiv u lékařů o jeden stupeň (232). Zjištění poukázala na to, že nadhodnocení rizika užívání léčiv v těhotenství je běžné nejen u těhotných žen, ale i u farmaceutů a předepisujících lékařů (214, 225, 232).

3.4. Závěr

Ze strany zdravotnických pracovníků, kteří kontaktovali LIC FAF UK a FN HK za sledované období 10 let, byl poměrně velký a pravidelný zájem o hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Až desetina všech dotazů byla zaměřena na tuto problematiku a dotazy se týkaly širokého spektra léčiv. Lékařské profese měly zájem především o bezpečnost podávání léčiv v těhotenství, farmaceuti se častěji dotazovali na farmakoterapii při kojení. Analýza ukázala zejména na nedostatky nejpoužívanějších kategorizačních systémů rizikovosti léčiv a také na častou neúplnost dodaných informací ze strany tazatelů. Tyto informace jsou nutné pro přesné stanovení bezpečnosti léčiv, zejména u potenciálně rizikových léčiv. Ze závěrů řešených dotazů vyplynulo, že dotazována léčiva byla převážně bezpečná pro použití v těhotenství a při kojení. To podtrhuje fakt, že existuje jen málo prokázaných či potenciálně teratogenních léčiv a jen pro určitou část léčiv platí absolutní kontraindikace použití při kojení. Přesto je u většiny léčiv typický nedostatek informací o bezpečnosti užití v těhotenství a při kojení, což zdůrazňuje roli LIC v rámci kritického hodnocení dostupných informací o léčivech nalezených v OIZ nejrůznější kvality. Jen některé OIZ jsou přitom specificky zaměřené na bezpečnost farmakoterapie v těhotenství a při kojení.

Většina žen v zasílaných dotazech trpěla chronickými onemocněními, přičemž část žen rodičovství plánovala. Výhoda plánování rodičovství tkví v optimalizaci farmakoterapie žen ještě před početím. Naopak některé ženy mohly léčiva užívat v i době, kdy o svém těhotenství nevěděly. Je tedy potěšující, že v ČR existuje služba, která nabízí zdravotnickým pracovníkům odborné doporučení založené na vyhledávání aktuálních a relevantních údajů v dostupných OIZ dle principů EBM.

4. Seznam tabulek

| | |
|--|----|
| Tabulka 1. Příklady substrátů cytochromu P450 | 8 |
| Tabulka 2. Kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství ve Švédsku | 24 |
| Tabulka 3. Americký kategorizační systém rizik užívání léčiv před uvedením platnosti PLLR pravidel | 25 |
| Tabulka 4. Australský kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství | 27 |
| Tabulka 5. Kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství v Německu | 28 |
| Tabulka 6. Český kategorizační systém rizik užívání léčiv v těhotenství | 29 |
| Tabulka 7. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle WHO | 38 |
| Tabulka 8. Švédský kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení | 39 |
| Tabulka 9. Německý kategorizační systém rizik podání léčiv při kojení | 39 |
| Tabulka 10. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Dr. Hale | 40 |
| Tabulka 11. Kategorizační systém rizik léčiv podávaných při kojení dle Briggse | 41 |
| Tabulka 12. Počet dotazů LIC v letech 2012–2021 | 80 |
| Tabulka 13. Rozdělení tazatelů dle profese v letech 2012–2021 | 81 |
| Tabulka 14. Přehled krajů dle zařazení pracoviště tazatelů v letech 2012–2021 | 81 |
| Tabulka 15. Rozdělení dotazů dle urgency v letech 2012–2021 | 82 |
| Tabulka 16. Charakter dotazů LIC rozdělený dle profese tazatele | 83 |
| Tabulka 17. Výskyt opakujících se léčiv v dotazech v letech 2012–2021 | 85 |
| Tabulka 18. Využití hlavních OIZ u dotazů na těhotenství v letech 2012–2021 | 86 |
| Tabulka 19. Využití hlavních OIZ u dotazů na kojení v letech 2012–2021 | 86 |
| Tabulka 20. Využití dalších OIZ v letech 2012–2021 | 87 |

| | |
|--|----|
| Tabulka 21. Průměrná doba strávená tvorbou odpovědí a průměrný počet využitých OIZ pracovníky LIC v letech 2012–2021 | 89 |
| Tabulka 22. Způsoby komunikace mezi tazateli a pracovníky LIC | 89 |
| Tabulka 23. Zpětná vazba tazatelů na dotazy LIC v letech 2012–2021 | 90 |
| Tabulka 24. Rozdělení důvodů kontaktování LIC v letech 2012–2021 | 91 |
| Tabulka 25. Klasifikace diagnóz v dotazech pro LIC v letech 2012–2021 | 92 |
| Tabulka 26. Kategorizace dotazovaných léčiv v těhotenství dle australského kategorizačního systému | 92 |
| Tabulka 27. Kategorizace dotazovaných léčiv při kojení dle Dr. Hale | 93 |
| Tabulka 28. Rozdělení délky dotazované farmakoterapie dle profese tazatele | 94 |
| Tabulka 29. Rozdělení dotazovaných léčiv dle způsobu výdeje v lékárně | 94 |
| Tabulka 30. Rozdělení dotazovaných léčiv dle velikosti denních dávek | 95 |
| Tabulka 31. Rozdělení závěrů odpovědí LIC na bezpečnost dotazovaných léčiv | 97 |
| Tabulka 32. Rozdělení závěrů pracovníků LIC ve vztahu k australské kategorizaci | 97 |
| Tabulka 33. Rozdělení závěrů pracovníků LIC ve vztahu ke kategorizaci Dr. Hale | 98 |

5. Seznam grafů

Graf 1. Přehled charakterů dotazů zaměřených na léčiva v těhotenství a kojení přijatých v LIC v letech 2012–2021 83

Graf 2. Přehled využití hlavních odborných informačních zdrojů pro dotazy zaměřené na těhotenství a kojení v letech 2012–2021 85

6. Citovaná literatura

1. Lékové informační centrum, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové [online], [cit. 7. 10. 2020]. Dostupné z <https://www.faf.cuni.cz/LIC>.
2. BINDER, T. Farmakoterapie v graviditě. *Klinická farmakologie a farmacie*. Solen, 2019, 33(4), 12–19.
3. JIRSOVÁ, E. Principy farmakoterapie při kojení. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2019, 33(4), 24–29.
4. Kolektiv autorů. Česko v číslech – 2019 [online]. Český statistický úřad, 2020, [cit. 20. 4. 2020]. Dostupné z <https://www.czso.cz/csu/czso/ceska-republika-v-cislech-2019>.
5. VACHEK, J. et al. *Farmakoterapie v těhotenství a při kojení*. 2. vydání. Praha: Maxdorf Jesenius, 2016. ISBN 978-80-7345-497-5.
6. KACÍŘOVÁ, I., GRUNDMANN, M. Léky a těhotenství. *Klinická farmakologie a farmacie*. Solen, 2007, 21(3–4), 137–143.
7. VYSOČANOVÁ, M., FLORIÁNOVÁ, A., ŠPINAR, J. Hypertenze v těhotenství. *Kardiol Rev Int Med*. 2018, 20(4), 251–255.
8. GREGOR, V. Teratogenní rizika v graviditě. *Praktická gynekologie*. 2001, 3, 37–40.
9. MAGED, M. C. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014, 5, 65, doi: 10.3389/fphar.2014.00065.
10. MÁRA, M. et al. Anémie v těhotenství – review (1. část). *Česká gynekol*. 2000, 65(5), 354–363.
11. PESCHOUT, R. Žilní onemocnění v těhotenství a šestinedělí. *Med. Praxi*, 2018, 15(3), 139–144.
12. NOVÁČKOVÁ, M. Infekce močových cest v těhotenství. *Urol. Praxi*. 2016, 17(3), 121–123.

13. PAVEK, P., CECKOVA M., STAUD F. Variation of Drug Kinetics in Pregnancy. *Current Drug Metabolism*. 2009, 10(5), 520–529.
14. FEGHALI, M., VENKATARAMANAN, R., CARITIS, S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015, 39(7), 512–519.
15. MATTISON, D. R. *Clinical pharmacology during pregnancy*. 1. vydání. USA: Elsevier, 2013. ISBN 978-0-12-386007-1.
16. ELKOMY, M. H. et al. Ondansetron pharmacokinetics in pregnant women and neonates: towards a new treatment for neonatal abstinence syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2015, 97(2), 167–176.
17. TRAN, T. A. et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*. 2002, 59(2), 251–255.
18. ANDERSON, G. D. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2005, 44, 989–1008.
19. MIDIRS. Project MADAM. [online], [cit. 18. 11. 2020]. Dostupné z <https://www.midirs.org/latest-news/blog/2022/project-madam>.
20. YARTSEV, A. Changes in drug response during pregnancy. *Deranged Physiology*. 2015, [cit. 28. 4. 2020]. Dostupné z <https://derangedphysiology.com/cicm-primary-exam/required-reading/variability-drug-response/Chapter%20241/changes-drug-response-during-pregnancy>.
21. GRUNDMANN, M. Změny farmakokinetiky v těhotenství a jejich klinický význam – 1. *Interní Med*. 2000, 2(3), 47–48.
22. CEULEMANS, M. et al. Women's Beliefs About Medicines and Adherence to Pharmacotherapy in Pregnancy: Opportunities for Community Pharmacists. *Curr Pharm Des*. 2019, 25(5), 469–482.
23. OLESEN, C. et al. Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology*. 2001, 12(5), 497–501.

24. MATSUI, D. Adherence with drug therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Int.* 2012, 2012, 1–5.
25. ŠÍPEK, A. Jr., ŠÍPEK, A., MAŇÁKOVÁ, E. Thalidomidová epidemie – 50 let poté. *Časopis lékařů českých.* 2012, 151(12), 579–581.
26. VigiBase. [online], [cit. 23. 3. 2022]. Dostupné z <https://who-umc.org/vigibase>.
27. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní registr reprodukčního zdraví, [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--narodni-zdravotni-registry--narodni-registr-reprodukcnihozdravi--modul-vrozenych-vad>.
28. EUROCAT. [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en.
29. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z <http://www.icbdsr.org>.
30. European Network of Teratology Information Services. [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z <https://www.entis-org.eu>.
31. Organisation of Teratology Information Specialists. [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z <https://mothertobaby.org/about-otis>.
32. Česká teratologická informační služba. [online], [cit. 15. 3. 2022]. Dostupné z <https://www.lf3.cuni.cz/3LF-493.html>.
33. KÄLLÉN, B. *Drugs During Pregnancy: Methodological Aspects*, Switzerland: Springer, 2016. ISBN 978-3-319-40697-8.
34. WESTON, J. et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016, 11(11), CD010224.
35. BROMLEY, R. L. et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008, 71(23), 1923–1924.

36. CUMMINGS, C. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011, 96(7), 643–647.
37. MEADOR, K. et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure of antiepileptic drugs in utero. *N Engl J Med*. 2009, 360(16), 1597–1605.
38. THOMAS, S. V. et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy behav*. 2008, 13(1), 229–236.
39. MEADOR, K. J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013, 12(3), 244–252.
40. CHRISTENSEN, J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013, 309(16), 1696–1703.
41. COHEN, M. J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy behav*. 2011, 22(2), 240–246.
42. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Schválení nových opatření k zamezení expozice valproátu v těhotenství. 2018, [online], [cit. 18. 11. 2020]. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_cs.pdf.
43. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Valproát – nový Program prevence početí. Oddělení Farmakovigilance, 2018. [online], [cit. 18. 11. 2020]. Dostupné z <http://www.sukl.cz/valproat-novy-program-prevence-poceti>.
44. BÉRARD, A. et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One*. 2019, 14(7), e0219095.
45. KAYE, D. K. The moral imperative to approve pregnant women’s participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med*. 2019, 14(11), doi: 10.1186/s13010-019-0081-8.

46. HUNT, A. Global Forum for Bioethics in Research. Meeting report: Ethics of research in pregnancy. *Reprod Health*. 2017, 14(3), 158, doi: 10.1186/s12978-017-0431-1.
47. BENEVENT, J. et al. Pharmacoepidemiology in pregnancy, *Therapies*, 2019, 74(2), 289–300.
48. UGUZ, F., ORSOLINI, L. *Perinatal Psychopharmacology*. Cham: Springer, 2019. ISBN 978-3-319-92919-4.
49. MITCHELL, A. A. Systematic identification of drugs that cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med*. 2003, 349(26), 2556–2559.
50. United States Food and Drug Administration. Clinical Postapproval Pregnancy Safety. Studies Guidance for Industry. [online]. 2019, [cit. 23. 11. 2020]. Dostupné z <https://www.fda.gov/media/124746/download>.
51. VigiAccess. [online], [cit. 23. 3. 2022]. Dostupné z <http://www.vigiaccess.org>.
52. EudraVigilance – European database of suspected adverse drug reaction reports. [online], [cit. 3. 11. 2022]. Dostupné z <https://www.adrreports.eu>.
53. WEBER-SCHOENDORFER, C. et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66, 1101–1110.
54. DOLK, H. et al. Lamotrigine use in pregnancy and risk of orofacial cleft and other congenital anomalies. *Neurology*. 2016, 86(18), 1716–1725.
55. WOOD, M. E., ANDRADE, S. E., TOH, S. Safe Expectations: Current State and Future Directions for Medication Safety in Pregnancy Research. *Clin Ther*, 2019, 41(12), 2467–2476.
56. CHARLTON, R. A. et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014, 23(6), 586–594.

57. ANDRADE, S. E. et al. Administrative Claims Data Versus Augmented Pregnancy Data for the Study of Pharmaceutical Treatments in Pregnancy. *Curr Epidemiol Rep.* 2017, 4(2), 106–116.
58. EFEMERIS. [online], [cit. 26. 3. 2022]. Dostupné z <http://www.efemeris.fr>.
59. BENEVENT, J. et al. POMME: The New Cohort to Evaluate Long-Term Effects After Prenatal Medicine Exposure. *Drug Saf.* 2019, 42(1), 45–54.
60. BLIDDAL, M. et al. The Danish Medical Birth Register. *Eur J Epidemiol.* 2018, 33(1), 27–36.
61. ANDRADE, S. E. et al. Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program. *Matern Child Health J.* 2012, 16(7), 1349-1354.
62. EUROmedICAT. [online], [cit. 26. 3. 2022]. Dostupné z <https://www.euromedicat.eu>.
63. SUCHOPÁR, J. *Léky v těhotenství*. Praha: Panax, 2000. ISBN 80-902806-1-7.
64. BERGLUND, F. et al. Drug use During Pregnancy and Breast-Feeding: A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1984, 63(126)1–55.
65. FASS Vadpersonal, Graviditets-och amningsinformation. [online], [cit. 5. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=0&menyrubrikId=124>.
66. PERNIA, S., DEMAAGD, G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T.* 2016, 41(11), 713–715.
67. Australian Government. Department of Health. [online], [cit. 14. 5. 2020] Dostupné z <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>.
68. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. *Rote Liste. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)*. Frankfurt: Aulendorf, 2004.
69. HÁJEK, Z. et al. *Porodnictví*. 3. vydání. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4529-9.

70. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling. 2008, [online], [cit. 5. 12. 2020]. Dostupné z https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-humanreproduction-lactation-data-labelling_en.pdf.
71. KACÍŘOVÁ, I., GRUNDMANN, M. Léky a kojení. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2008, 22(1), 30–33.
72. BENNETT, P. N. *Drugs and human lactation*. 2. vydání. Elsevier, 1996. 044481981-9.
73. HALE, W. T., ROWE, H. E. Medication and mothers milk, 17. vydání. Springer Publishing, 2017. ISBN 978-0-8261-2858-4.
74. ČERNÁ, M., KOLLÁROVÁ, J. *Laktační minimum pro pediatrii*. Praha: IPVZ, 2015.
75. ANDERSON, P. O., POCHOP, S. L., MANOQUERRA, A. S. Adverse Drug Reactions in Breastfed Infants: Less than Imagined. *Clin Pediatr*. 2003, 42(4), 325–340.
76. PACCHIAROTTI, I. et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016, 26(10), 1562–1578.
77. HOTHAM, N., HOTHAM, E. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr*. 2015, 38(5), 156–159.
78. ANDERSON, P. O., MANOQUERRA, A. S., VALDÉS, V. A Review of Adverse Reactions in Infants From Medications in Breastmilk. *Clin Pediatr*. 2016, 55(3), 236–244.
79. NOVIANI, M., WASSERMAN, S., CLOWSE, M. E. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016, 25(9), 973–979.
80. ITO, S., KOREN, G., EINARSON, T. R. Maternal noncompliance with antibiotics during breastfeeding. *Ann Pharmacother*. 1993, 27(1), 40–42.
81. LEE, A. et al. Choice of breastfeeding and physicians' advice: a cohort study of women receiving propylthiouracil. *Pediatrics*. 2000, 106(1), 27–30.

82. JULSGAARD, M. et al. Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2014, 49(8), 958–966.
83. GREGOROVÁ, J., LANGMAIEROVÁ, K. *Klinická farmacie. Klinickofarmaceutická péče a zdravotnický systém v ČR.* Praha: IPVZ, 2022. ISBN 978-80-87023-61-7.
84. United States Food and Drug Administration. Clinical Lactation Studies: Considerations for Study Design Guidance for Industry. 2019, [online], [cit. 12. 10. 2020]. Dostupné z <https://www.fda.gov/media/124749/download>.
85. DEN BESTEN-BERTHOLEE, D., VAN DER MEER, D. H., TER HORST, P. G. J. Quality of Lactation Studies Investigating Antidepressants. *Breastfeed Med.* 2019, 14(6), 359–365.
86. United States Food and Drug Administration. Clinical lactation studies – study design, data analysis and recommendations for labeling. 2019, [online], [cit. 23. 6. 2022]. Dostupné z <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-lactation-studies-considerations-study-design>.
87. ITO, S., LEE, A. Drug excretion into breast milk--overview. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003, 29, 55(5), 617–627.
88. VAN WATTUM, J. J. et al. Antibiotics and lactation: An overview of relative infant doses and a systematic assessment of clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019, 124(1), 5–17.
89. BYRNE, J. J., SPONG, C. Y. "Is It Safe?" – The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. *N Engl J Med.* 2019, 4, 380(14), 1296–1297.
90. JORDAN, S. et al. Breastfeeding, pregnancy, medicines, neurodevelopment, and population databases: the information desert. *Int Breastfeed J.* 2022, 17(1),55, doi: 10.1186/s13006-022-00494-5.
91. MEADOR, K. J. et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014, 168(8), 729–736.

92. VEIBY, G., ENGELSEN, B. A., GILHUS, N. E. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2013, 70(11), 1367–1374.
93. Breastfeeding and Maternal Medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. Department of Child and Adolescent Health and Development. WHO, UNICEF 2003. [online], [cit. 2. 4. 2021]. Dostupné z https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/55732/en/.
94. FASS text. [online], [cit. 10. 11. 2020]. Dostupné z <https://www.fass.se/LIF/startpage>.
95. BRIGGS, G. G. et al. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 11. vydání. USA: Wolters Kluwer, 2017. ISBN 9781496349620.
96. SCHAEFER, C., PETERS, P., MILLER, R. K. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 3. vydání. USA: Elsevier, 2014. ISBN 978-0-12-408078-2.
97. SUCHOPÁR, J. Léky při kojení. [online], [cit. 2. 5. 2021]. Dostupné z https://www.pace.cz/wp-content/uploads/2013/03/7_leky_pri_kojeni.pdf.
98. PEREMSKÁ, M., MROWETZ, M., PAVLÍKOVÁ, M. Domperidon – „lék na zvýšení laktace“ – rizika pro kojící matky, jejich kompetence a vztahovou vazbu k dětem. *Pediatric pro praxi*. 2014, 15(3), 179–191.
99. ŠVIHOVEC, J. et al. *Farmakologie*. Praha: Grada, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
100. CHMELÍKOVÁ, B. *Analýza činnosti lékového informačního centra I*. Katedra sociální a klinické farmacie. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Univerzita Karlova. 2018. Diplomová práce.
101. ČIKOVSKÁ, N. *Analýza činnosti liekového informačního centra 2*. Katedra sociální a klinické farmacie. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Univerzita Karlova. 2018. Diplomová práce.
102. MALONE, P. M., MALONE, M. J., PARK, S. K. *Drug information – a guide for pharmacists*. 6. vydání, New York: McGraw-Hill Education, 2018. ISBN 978-1-259-83797-5.

103. IWANOWICZ, S. L., MARCINIAK, M. W., ZEOLLA, M. M. Obtaining and providing health information in the community pharmacy setting. *Am J Pharm Educ.* 2006, 70(3), 57, doi: 10.5688/aj700357.
104. Wolters Kluwer. Adult Drug Information Handbook. [online], [cit. 18. 1. 2021]. Dostupné z https://store.wolterskluwer CDI.com/CDI/ccrz__ProductDetails?vieState=DetailView&cartID=&sku=BK%20%3A%20DIH00002900000&isCSRFlow=true&portalUser=&store=&grid=a2x0L00000324QqQAI&cclcl=en_US.
105. Oxford Academic. Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life. [online], [cit. 4. 8. 2022]. Dostupné z <https://academic.oup.com/book/35484>.
106. American Hospital Formulary Service. [online], [cit. 13. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.ahfsdruginformation.com>.
107. Health Service Executive. Antibiotic Prescribing. [online], [cit. 1. 11. 2021]. Dostupné z <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/gp/antibiotic-prescribing>.
108. Australian Medicines Handbook. [online], [cit. 07. 4. 2023]. Dostupné z <https://shop.amh.net.au>.
109. Babyrisk. [online], [cit. 28. 6. 2022]. Dostupné z <https://babyrisk.ru>.
110. Base de données publique des médicaments. [online], [cit. 30. 3. 2021]. Dostupné z <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.
111. Prescristur. Outil d'aide à la Prescription Indépendant & Gratuit. [online], [cit. 26. 2. 2023]. Dostupné z <https://www.prescristur.fr>.
112. Breastfeeding Network. [online], [cit. 8. 2. 2021]. Dostupné z <https://www.breastfeedingnetwork.org.uk>.
113. Wolters Kluwer. Brigg's Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. [online], [cit. 8. 8. 2022]. Dostupné z <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/briggs-drugs-in-pregnancy-and-lactation-a-reference-guide-to-fetal-and-neonatal-risk-730>.

114. Drugs in Pregnancy and Lactation: Tenth Edition. Doctorlib. [online], [cit. 26. 2. 2023]. Dostupné z <https://doctorlib.info/pregnancy/drugs-pregnancy-lactation/index.html>.
115. BNF Publications. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.bnf.org>.
116. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). [online], [cit. 29. 3. 2021]. Dostupné z <http://www.lecrat.fr>.
117. Clinical Pharmacology. [online], [cit. 18. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.clinicalpharmacology.com>.
118. Cochrane. [online], [cit. 5. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.cochrane.org>.
119. Canadian Pharmacists Association. [online], [cit. 3. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.pharmacists.ca>.
120. Cybele. Geneesmiddelen voor en tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding. [online], [cit. 3. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.cybele.be>.
121. DELALOYE, J. F. et al. *Médicaments grossesse et lactation*. 4. vydání. Médecine & Hygiène, 2015. ISBN 978-2-88049-377-6.
122. Dr. Lact. Drug safety while breastfeeding. [online], [cit. 28. 6. 2022]. Dostupné z <https://drlact.com>.
123. Online databáze pro určení bezpečných léků při kojení. [online], [cit. 26. 2. 2023]. Dostupné z <http://www.kojeni.cz/novinky/online-databaze-pro-urceni-bezpecnych-leku-pri-kojeni>.
124. Wolters Kluwer. Facts & Comparisons. [online], [cit. 20. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/facts-and-comparisons>.
125. DrugBank. [online], [cit. 1. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.drugbank.com>.
126. Drugs.com. [online], [cit. 20. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.drugs.com>.
127. E-lactancia. [online], [cit. 31. 3. 2021]. Dostupné z <http://www.e-lactancia.org>.
128. Embryotox. [online], [cit. 29. 3. 2021]. Dostupné z <https://www.embryotox.de>.

129. EMBASE. [online], [cit. 29. 3. 2021]. Dostupné z <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>.
130. Felleskatalogen. [online], [cit. 14. 10. 2021]. Dostupné z <https://www.felleskatalogen.no/medisin>.
131. FERREIRA, E. et al. *Grossesse et allaitement*. 2. vydání. Quebec: Hopital Sainte Justine, 2013. ISBN 978-2-89619-606-7.
132. FRIESE, K. et al. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker*. 8. vydání, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2015. ISBN 978-3-8047-2948-3.
133. Hales Meds. [online], [cit. 4. 2. 2023]. Dostupné z <https://www.halesmeds.com>.
134. Infant Risk Center at Texas Tech University Health Sciences Center. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.infantrisk.com>.
135. Infpreg. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. [online], [cit. 29. 10. 2021]. Dostupné z <https://www.medscinet.se/InfPreg/default.aspx>.
136. EBSCO. International Pharmaceutical Abstracts. [online], [cit. 4. 3. 2021]. Dostupné z <https://www.ebsco.com/products/research-databases/international-pharmaceutical-abstracts>.
137. Janusmed. [online], [cit. 4. 3. 2021]. Dostupné z <https://janusmed.sll.se>.
138. JONES, W. *Breastfeeding and Medication*. 2. vydání, Londýn: Routledge, 2018. ISBN 9781138298323.
139. JONVILLE-BÉRA, A. P., VIAL, T. *Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer le risque*. Elsevier Masson, 2012. ISBN 978-2-294-70624-0.
140. Bijwerkingen centrum lareb. [online], [cit. 31. 10. 2022]. Dostupné z <https://www.lareb.nl>.
141. Wolters Kluwer. Lexicomp. [online], [cit. 20. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp/lexicomp>.

142. Medicines Complete. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://about.medicinescomplete.com>.
143. MIDIRS. Maternity and Infant Care database. [online], [cit. 10. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.midirs.org/resources/maternity-and-infant-care-micdata> base.
144. MATTISON, D. R., HALBERT, L. A. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*. 2. vydání. Academic Press, 2021. ISBN 9780128189023.
145. Medikamente im Test. Stiftung Warentest. [online], [cit. 26. 6. 2021]. Dostupné z <https://www.test.de/medikamente/Medikamente-im-Test-5418254-0>.
146. Best Use of Medicines in Pregnancy. UKTIS. [online], [cit. 7. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.medicinesinpregnancy.org>.
147. Medscape. Drugs & Diseases. Drugs, OTCs & Herbals. [online], [cit. 13. 4. 2021]. Dostupné z <https://reference.medscape.com/drugs>.
148. IBM. Watson Health Product Education. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.ibm.com/watson/health/provider-client-training/micromedex>.
149. MIMS. [online], [cit. 9. 7. 2021]. Dostupné z <https://www.mims.co.uk>.
150. RAINFORTH COLLINS, S. *Mosby's Drug Reference for Health Profession*. 6. vydání. USA: Elsevier, 2018. ISBN 978-0-323-32069-6.
151. Mother To Baby. OTIS. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://mothertobaby.org/our-work>.
152. Therapeutic Research Center Healthcare. Natural Medicines. [online], [cit. 3. 4. 2021]. Dostupné z <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com>.
153. NELSON-PIERCY, C. *Handbook of Obstetric Medicine*. 6.vydání, CRC Press, 2020. ISBN 9780367346126.
154. Norsk legemiddelhandbok. [online], [cit. 1. 10. 2021]. Dostupné z <https://www.legemiddelhandboka.no>.
155. PAULUS, W. E., LAURITZEN, C. *Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit*. Spitta Verlag, 2004. ISBN 978-3934211391.

156. SACHS, H. C. et al. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013, 132(3), e796-e809.
157. PharmaVISTA. [online], [cit. 19. 6. 2021]. Dostupné z <https://pharmavista.ch>.
158. Compendium. [online], [cit. 19. 6. 2021]. Dostupné z <https://compendium.ch>.
159. Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide. [online], [cit. 3. 4. 2021]. Dostupné z <https://thewomenspbmg.org.au>.
160. Prescribers' Digital Reference. [online], [cit. 30. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.pdr.net>.
161. Prescrire. [online], [cit. 30. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.prescrire.org/Fr/Summary.aspx>.
162. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. [online], [cit. 20. 1. 2021]. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
163. RELIS. Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell. [online], [cit. 1. 10. 2021]. Dostupné z <https://relis.no>.
164. Trygg Mammamedisin. [online], [cit. 28. 6. 2022]. Dostupné z <https://tryggmammamedisin.no>.
165. Reprotox. [online], [cit. 30. 3. 2021]. Dostupné z <https://reprotox.org>.
166. ROHDE, A., DORSCH, V., SCHAEFER, CH. *Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. Behandlungsprinzipien – Leitlinien – Peripartales Management*. 4. vydání. Thieme, 2015. ISBN 978-3131343345.
167. RUBIN, P., RAMSAY, M. *Prescribing in Pregnancy*. 4. vydání, Blackwell Publishing, 2007. ISBN 978-1405147125.
168. RxList. [online], [cit. 13. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>.
169. Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit. Schweizerische Akademie für Perinatale Pharmakologie. [online], [cit. 4. 5. 2021]. Dostupné z <https://sappinfo.ch/wirkstoffe-hilfstoffe/wirkstoff-monographien/>

170. Scopus Preview. [online], [cit. 20. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.scopus.com>.
171. The Department of Environmental & Occupational Health Sciences at the University of Washington. Shepard's Catalog. [online], [cit. 2. 3. 2021]. Dostupné z <https://deohs.washington.edu/teris/shepards-catalog>.
172. SMOLLICH, M., JANSEN, A. C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Schnell und sicher beraten*. 5. vydání. Thieme, 2019. ISBN 9783132414624.
173. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. [online], [cit. 25. 5. 2021]. Dostupné z <https://www.somanz.org>.
174. Specialist Pharmacy Service. [online], [cit. 2. 4. 2021]. Dostupné z <https://www.sps.nhs.uk>.
175. The Teratogen Information System. [online], [cit. 21. 3. 2021]. Dostupné z <https://deohs.washington.edu/teris>.
176. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. [online], [cit. 26. 5. 2021]. Dostupné z <https://ranzcof.edu.au>.
177. The Royal Women's Hospital. Clinical Guidelines. [online], [cit. 16. 6. 2021]. Dostupné z <https://www.thewomens.org.au/health-professionals/clinical-resources/clinical-guidelines-gps>.
178. Therapeutic Guidelines. [online], [cit. 29. 5. 2021]. Dostupné z <https://www.tg.org.au>.
179. Toxbase. [online], [cit. 22. 1. 2021]. Dostupné z <https://www.toxbase.org>.
180. United Kingdom Teratology Information Service. [online], [cit. 26. 2. 2023]. Dostupné z <https://uktis.org>.
181. Wolters Kluwer. [online], [cit. 28. 12. 2020]. Dostupné z <https://www.uptodate.com/home>.
182. VIDAL Drug Information System. [online], [cit. 4. 3. 2021]. Dostupné z <http://www.vidal-dis.com> a <https://www.vidal.fr>.

183. WEINER, C. P., MASON, C. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*. 3. vydání. USA: Elsevier, 2018. ISBN 9780323428743.
184. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [online], [cit. 1. 5. 2021]. Dostupné z <https://www.aislp.cz>.
185. BINDER, T. et al. *Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů*. Praha: Grada, 2020. ISBN 978-80-271-2009-3.
186. Compendium. Medicina.cz. [online], [cit. 7. 9. 2021]. Dostupné z <http://www.compendium.cz/index.php>.
187. Česká lékárnická komora. Doporučený postup. Léky v těhotenství a kojení. [online], [cit. 3. 5. 2021]. Dostupné z https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI-KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Doporuceny-postup-Leky-v-tehotenstvi-a-pri-kojen/DP_tehotenstvi_V1-1.pdf.aspx.
188. MAREŠOVÁ, P. et al. *Moderní postupy v gynekologii a porodnictví*. 3. vydání, Maxdorf, 2021. ISBN 978-80-7345-709-9.
189. Mediately databáze léčiv. [online], [cit. 1. 5. 2021]. Dostupné z <https://mediately.co/cz/drugs>.
190. Státní úřad pro kontrolu léčiv. [online], [cit. 2. 5. 2021]. Dostupné z <https://www.sukl.cz>.
191. Pharmacy and Apotex Continuing Education 2015. [online], [cit. 2. 5. 2021]. Dostupné z <https://www.pace.cz>.
192. VAŠUT, K. et al. *Léčiva v těhotenství*. Computer Press, 2007. ISBN 9788025114520.
193. World Health Organisation. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [online], [cit. 25. 1. 2022]. Dostupné z https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles.
194. World Health Organisation. [online], [cit. 2. 7. 2022]. Dostupné z <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/newborn-health>.

195. World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. [online], [cit. 2. 7. 2022]. Dostupné z <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>.
196. Státní úřad pro kontrolu léčiv. Databáze léků. [online], [cit. 31. 10. 2022]. Dostupné z <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
197. National Library of Medicine. DailyMed. [online], [cit. 31. 10. 2022]. Dostupné z <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>.
198. Bioveta. Candivac – příbalová informace. [online], [cit. 31. 10. 2022]. Dostupné z <https://www.bioveta.cz/pripravky/humanni-pripravky/candivac-pribalova-informace-1>.
199. SmPC Keppra 1000 mg tbl.flm. [online], [cit. 26. 2. 2023]. Dostupné z www.sukl.cz.
200. SARKAR, M. et al. Montelukast use during pregnancy: a multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009, 65(12), 1259–1264.
201. SCHATZ, M., WEINBERGER, S. E. Management of asthma during pregnancy. UpToDate, [cit. 5. 3. 2022]. Dostupné z https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/management-of-asthma-duringpregnancy?search=asthma%20in%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references.
202. BAKHIREVA, L. N. et al. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group: Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007, 119, 618–625.
203. KÄLLÉN, B., OTTERBLAD OLAUSSON P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infant. *Eur J Clin Pharm.* 2007; 63, 383–388.
204. SCHATZ, M., LOCKWOOD, C. J., FELDWEG, A. M. Recognition and management of allergic disease during pregnancy. UpToDate, [cit. 13. 3. 2022]. Dostupné z [https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/recognition-and-management-of-allergic-disease-during-pregnancy?sectionName=Allergic%20rhinitis%](https://www-uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/recognition-and-management-of-allergic-disease-during-pregnancy?sectionName=Allergic%20rhinitis%20)

- 2Fconjunctivitis&search=alergic%20rhinitis%20pregnancy&topicRef=7526&anchor=H10&source=see_link#H10.
205. DATTA, P. et al. Transfer of Montelukast into Human Milk During Lactation. *Breastfeed Med.* 2017, 12, 54–57.
206. SmPC Singulair 4mg granule. Revize 9. 9. 2021, [online], [cit. 5. 3. 2022]. Dostupné z www.sukl.cz.
207. REZLEROVÁ, Z. *Vybrané kazuistiky České teratologické informační služby týkající se volně prodejných léčiv*. Univerzita Karlova. 3. Lékařská fakulta. Bakalářská práce.
208. MARKOVÁ, G. *Expozice lékům během těhotenství – analýza kazuistik České teratologické informační služby*. Univerzita Karlova. 3. Lékařská fakulta. Bakalářská práce.
209. CAMPBELL, S. C. et al. Calls to a teratogen information service regarding potential exposures in pregnancy and breastfeeding. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016, 17(33), doi: 10.1186/s40360-016-0076-7.
210. LIM, J. M., SULLIVAN, E., KENNEDY, D. MotherSafe: review of three years of counselling by an Australian Teratology Information Service. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009, 49(2), 168–172.
211. DATHE, K., SCHAEFER, C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018, 74(2), 171–179.
212. ANDĚL, T., VAŠUT, K., KOLÁŘ, J. Výsledky půlročního provozu informačního serveru o léčivech v těhotenství Safebryo. *Gynekolog.* 2004, 13(6), 270-273.
213. TISOŇOVÁ, J. et al. Konzultačná činnosť dvoch slovenských centier pri farmakoterapii v gravidite a laktácii. *Čas. Léč. čes.* 2006, 145(2), 154–157.
214. LEUNG, H. Y., SAINI, B., RITCHIE, H. E. Medications and pregnancy: The role of community pharmacists – A descriptive study. *PLoS One.* 2018, 13(5), e0195101.
215. GRINCEVIČIENĚ Š. et al. Experiences of community pharmacists advising pregnant women. *Int J Clin Pharm.* 2015, 37(4), 636–644.

216. SCHJØTT, J. et al. Use of References in Responses from Scandinavian Drug Information Centres. *Medicines (Basel)*. 2018, 5(3), 66, doi: 10.3390/medicines5030066.
217. MALÝ, J., OPAVOVÁ, T., VLČEK, J. Bariéry a možnosti dalšího rozvoje konzultační činnosti v lékárnách v České republice. *Praktické lékárenství*. 2012, 8(1), 31–33.
218. LUPATTELLI A. et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014, 4(2), e004365.
219. THUNBO, M.Ø. et al. Polypharmacy in polymorbid pregnancies and the risk of congenital malformations-A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022, 130(3), 394–414.
220. LENOIR, C. et al. Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020, 247, 42–48.
221. JAHNSEN, J. A., WIDNES, S. F., SCHJØTT, J. Analysis of questions about use of drugs in breastfeeding to Norwegian drug information centres. *Int Breastfeed J*. 2018, 13(1), doi: 10.1186/s13006-017-0143-8.
222. ILLAMOLA, S. M. et al. Use of Herbal Medicine by Pregnant Women: What Physicians Need to Know. *Front Pharmacol*. 2020, 10(1483), doi: 10.3389/fphar.2019.01483.
223. KENNEDY, D. A. et al. Safety classification of herbal medicines used in pregnancy in a multinational study. *BMC Complement Altern Med*. 2016, 16(102), doi: 10.1186/s12906-016-1079-z.
224. MOORMAN, K. L. et al. Assessment and use of drug information references in Utah pharmacies. *Pharm Pract*. 2017, 15(1), 839, doi: 10.18549/PharmPract.2017.01.839.
225. SAMUEL, N., EINARSON, A. Medication management during pregnancy: role of the pharmacist. *Int J Clin Pharm*. 2011, 33(6), 882–885.

226. NÖRBY, U. et al. Online information discrepancies regarding safety of medicine use during pregnancy and lactation: an IMI ConcePTION study. *Expert Opin Drug Saf.* 2021, 20(9), 1117–1124.
227. CSAJKA, C. et al. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy: a Swiss survey. *Swiss Med Wkly.* 2014, 144(0910), w13936.
228. DIPIETRO MAGER, N. A. Fulfilling an Unmet Need: Roles for Clinical Pharmacists in Preconception Care. *Pharmacotherapy.* 2016, 36(2), 141–151.
229. JØLVING, L. R. et al. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy – a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016, 95(11), 1295–1304.
230. ARFMAN, I. J. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy before, during, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2020, 04, 59(4), 427–445.
231. FROST WIDNES, S. K., SCHJØTT, J. Drug use in pregnancy – physicians' evaluation of quality and clinical impact of drug information centres. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009, 65(3), 303–308.
232. BAKKEBØ, T. et al. Physicians' Perception of Teratogenic Risk and Confidence in Prescribing Drugs in Pregnancy – Influence of Norwegian Drug Information Centers. *Clin Ther.* 2016, 38(5), 1102–1108.

7. Přílohy

1. Hodnocení bezpečnosti rektálních čípků s belladonou a papaverinem v porodnictví
2. Hodnocení bezpečnosti levonorgestrelu při kojení
3. Hodnocení bezpečnosti calcii carbonas v kombinaci s bismutem při léčbě průjmů u nespecifického střevního zánětu v těhotenství
4. Hodnocení bezpečnosti levetiracetamu a lamotriginu v těhotenství
5. Hodnocení bezpečnosti ergotaminu při kojení
6. Hodnocení bezpečnosti aripiprazolu a lamotriginu při kojení u pacientky s bipolární afektivní poruchou
7. Hodnocení bezpečnosti hydroxychlorochinu u těhotné pacientky se systémovým lupus erythematoses
8. Hodnocení bezpečnosti podání kyseliny gadoterové (kontrastní látka) při kojení
9. Hodnocení bezpečnosti extraktu kozlíku v těhotenství
10. Hodnocení bezpečnosti kotrimoxazolu při kojení
11. Hodnocení bezpečnosti amlodipinu při kojení u předčasně narozeného dítěte
12. Volba vhodného tyreostatika při kojení
13. Hodnocení bezpečnosti chondroitinu při kojení
14. Hodnocení bezpečnosti sertralinu a pregabalinu u pacientky plánující rodičovství
15. Hodnocení bezpečnosti metamizolu a trimekainu při kojení
16. Hodnocení bezpečnosti ergotaminu při kojení
17. Hodnocení bezpečnosti acetylsalicylové kyseliny jako prevence preeklampsie v těhotenství
18. Hodnocení bezpečnosti mebendazolu při kojení
19. Hodnocení bezpečnosti aripiprazolu při kojení

20. Hodnocení bezpečnosti přípravku Candivac v těhotenství
21. Hodnocení bezpečnosti léčby hemeroidů při kojení
22. Hodnocení bezpečnosti sertralinu při kojení
23. Hodnocení bezpečnosti aripiprazolu při kojení
24. Hodnocení bezpečnosti betahistinu v těhotenství
25. Hodnocení bezpečnosti klaritromycinu při kojení
26. Hodnocení bezpečnosti hydroxychlorochinu při kojení
27. Hodnocení bezpečnosti methioninu při kojení
28. Hodnocení bezpečnosti LDL-aferézy a použití ACD-A roztoku v těhotenství a při kojení
29. Hodnocení bezpečnosti montelukastu v těhotenství a při kojení