Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
katedra farmakologie a toxikologie

Farmakoterapie v těhotenství

(diplomová práce)

Hradec Králové, 2009 Daniela Rolcová

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.“

Daniela Rolcová

Abstrakt:

Vhodnost podání léčiv těhotným ženám je častou otázkou řešenou v ordinacích lékařů a následně v lékárnách. Lékař i lékárník posuzuje vhodnost, nezávadnost a bezpečnost přípravku s ohledem na zdravotní stav matky a zejména stáří a stupeň vývinu dítěte. S nutností farmakoterapie v průběhu těhotenství se setkáváme stále častěji. Je to ovlivněno celou řadou faktorů, mezi které patří především zvyšující se věk rodiček a s tím související počet chronických onemocnění, které si ženy do těhotenství přinášejí. Stoupá počet těhotenství, která jsou z nějakého důvodu více či méně riziková. Těhotenství je z hlediska farmakoterapie obdobím, kdy je nutné brát v úvahu při volbě léku možné poškození plodu, ohrožení průběhu těhotenství nebo zdraví novorozence. Následky mikrobiální infekce nebo jiná onemocnění probíhající v mateřském organismu jsou mnohdy pro plod nebezpečnější než léčiva, která jsou pečlivě indikovaná a užívaná podle doporučení.

Prescribing medicaments to pregnant women is a question that is often arising at the doctor´s and consequently in the pharmacy. The doctor and pharmacist are considering the suitability, non – effensireness and safety of the medikament, taking into account the health of the mother and, mainly, the age and development status of the child. The necessity of the pharmaceutherapy during pregnancy is becoming more common. It´s caused by many factors, which mainly include increasing age of the mothers and the number of chronical diseases that Theky are bringing ito the pregnancy. The number of pregnancies that are more or less risky is increasing. From pharmaceutherapy point of riew is pregnancy the time, hen it is essential to consider possible damage of the foetus, endangering the pregnancy or health of the newborn, hen prescribing any medication. The consequences of microb´s infestions or some other illness in the mother´s organism, are often more dangerous for the foetus than the medicaments that are carefully indicated and used according to prescription.

Obsah:

Úvod 6

1. Vliv léčiv na reprodukční proces 7
   1.1 Účinky léků na zárodečné buňky 7
   1.2 Účinky léků na plodové vajíčko před implantací 7
   1.3 Farmaka a placenta 8
      1.3.1 Morfologická stavba placenty 8
      1.3.2 Mechanismy průniku látek přes placentu 8
         1.3.2.1 Prostá difúze 9
         1.3.2.2 Facilitovaná difuze 9
         1.3.2.3 Aktivní transport 9
         1.3.2.4 Pinocytóza 9
         1.3.2.5 Průnik paracelulárními otvory 9
         1.3.2.6 Metabolická konverze 10
      1.3.3 Faktory ovlivňující placentární přenos látek 10
         1.3.3.1 Fyzikálněchemické vlastnosti léků 10
         1.3.3.2 Hemodynamika placenty 11
         1.3.3.3 Biotransformace léků placentou 11
   1.4 Farmaka a fétus 12
      1.4.1 Přenos a distribuce léků ve fétu 12
      1.4.2 Biotransformace léků ve fetálním organismu 13
   1.5 Změny v kinetice léku způsobené fyziologickými změnami v mateřském organismu 14
      1.5.1 Compliance 14
      1.5.2 Absorpce 14
      1.5.3 Distribuce 14
      1.5.4 Eliminace 15
2. Teratologie 15
3. Vliv karcinogenních látek na těhotenství 18
   3.1 Transplacentární karcinogeneze 18
   3.2 Působení karcinogenů v dalších generacích 19
   3.3 Vztah mezi teratogenním a karcinogenním účinkem látek 19
4. Jednotlivá onemocnění 20
   4.1 Choroby zažívacího ústrojí 20
      4.1.1 Žaludeční dyspepsie 20
      4.1.2 Pálení žáhy (pyróza) 21
      4.1.3 Ezofagitida 21
      4.1.4 Achalazie jícnu 22
      4.1.5 Varikozita jícnu (jícnové městky) 22
      4.1.6 Hiátová hernie 22
      4.1.7 Obstipace 22
      4.1.8 Diarhoe (průjem) 23
         4.1.8.1 Celiakie 25
         4.1.8.2 Crohnova choroba 25
         4.1.8.3 Ulcerózní kolitida 26
   4.2 Choroby srdce a cév 26
      4.2.1 Arteriální hypertenze v těhotenství 28
         4.2.1.1 Gestační hypertenze 28
         4.2.1.2 Preexistující (chronická) hypertenze 28
         4.2.1.3 Preeklampsie 29
         4.2.1.4 HELLP syndrom 31
         4.2.1.5 Eklampsie 32

4.2.2 Choroby žil 33
4.2.2.1 Varixy 33
4.2.2.2 Flebalgie 33
4.2.2.3 Tromboflebitidy 33
4.2.2.3.1 Povrchová tromboflebitida 33
4.2.2.3.2 Hluboká tromboflebitida 34
4.2.2.4 Plicní embolie 34
4.3 Choroby močového ústrojí 35
4.3.1 Zánětlivé choroby močového ústrojí 36
4.3.1.1 Bakteriální záněty (uroinfekce) 36
4.3.1.1.1 Akutní uroinfekce 37
4.3.1.1.2 Chronické uroinfekce 38
4.3.1.1.3 Asymptomatická bakteriurie 39
4.3.1.2 Nebakteriální záněty ledvin – Glomerulonefritidy 39
4.3.1.2.1 Akutní glomerulonefritidy 39
4.3.1.2.2 Chronická glomerulonefritida 40
4.3.2 Urolitiáza 40
4.4 Krevní choroby 41
4.4.1 Anémický syndrom 41
4.4.1.1 Těhotenská sideropenická anémie 41
4.4.1.2 Anémie z akutního a chronického krvácení 42
4.4.1.3 Megaloblastická anémie z nedostatku kyseliny listové a vitaminu B_{12} 43
4.4.1.3.1 Megaloblastická anémie z nedostatku kyseliny listové 43
4.4.1.3.2 Megaloblastická anémie z nedostatku vitaminu B_{12} (Addisonova-Biermerova megaloblastická anémie) 43
4.5 Diabetes mellitus 44
4.5.1 Diabetes mellitus I.typu (inzulín dependentní) 44
4.5.2 Diabetes mellitus II.typu (non inzulin dependentní) 45
4.5.3 Gestační diabetes mellitus 46
4.6 Astma 47
4.7 Epilepsie 48
4.8 Migréna 49
4.8.1 Nespecifická léčba migrény 50
4.8.2 Specifická léčba migrény 51
4.8.3 Preventivní léčba migrény 51
4.9 Chřipka a nachlazení 52
4.9.1 Léčba rýmy 53
4.9.2 Léčba kašle 53
4.9.3 Léčba bolesti v krku 53
4.9.4 Léčba hypertermie 54
5. Antibiotická léčba v těhotenství 55
5.1 Infekční onemocnění u těhotných žen 55
5.2 Antimikrobiální léčiva 55
5.2.1 Antibiotika vhodná pro podávání v těhotenství 55
5.2.2 Antibiotika s indikačním omezením 56
5.2.3 Antibiotika kontraindikovaná v těhotenství 56
Závěr 57
Seznam odborné literatury 58

Úvod:

Fyziologické těhotenství a porod zdravého dítěte je jedno z největších přání v životě většiny žen. Mnoho těhotných žen však během těhotenství užívá nějakou medikaci ať už z důvodu akutního onemocnění nebo léčby chronické choroby. Jejich hlavní obavou je, zda je léčivo pro ně i jejich děťátko bezpečné.

Výrobci léků však často uvádějí do příbalových letáků těhotenství jako kontraindikaci a tím se chrání před případnými soudními spory. Před uvedením nového léčiva na trh neprobíhají z etických důvodů žádné studie, které by prokázaly bezpečnost léčiva pro těhotné ženy a pro plod. Testy na embryotoxicitu, teratogenitu a mutagenitu probíhají na zvířatech, ale získané údaje nelze jednoznačně aplikovat u žen.

Tento nedostatek informací zejména o nových lécích způsobuje rozdělení veřejnosti podle názoru na tuto problematiku. Na jedné straně může docházet k úplnému odmítání podání jakéhokoliv léku těhotné ženě, které pochází z obecného a podvědomého strachu před možným teratogenním efektem daného léčiva. Opakem je banalizace rizika léčby nebo neznalost či nezájem o bližší pochopení. Není pravda, že léčiva bez teratogenních účinků na netěhotnou jsou stoprocentně bezpečná i pro těhotnou pacientku.

Odpovědnost za užití léčiva v těhotenství je výhradně na bedrech lékaře. Často doporučují staré prověřené léky metodou „pokus omyl“. Tyto však z trhu postupně mizí a o nových lécích chybí důležité informace pro podání těhotným nebo kojícím ženám. Moderní věda by proto měla připravit pro lékaře takové léky a takové poznatky o nich, aby každý lékař měl jistotu, že jejich použití v indikovaných případech představuje nejnižší riziko pro vývoj nového jedince.

Cílem této práce bylo vytvořit ucelený přehled o možnosti farmakoterapie v těhotenství, vysvětlit vliv farmak na jednotlivé části reprodukčního procesu, faktory ovlivňující vznik malformací, vliv karcinogenů. Poukázat na nejdůležitější skupiny léčiv používaných v těhotenství k léčbě daného onemocnění a upozornit na případné nežádoucí účinky na plod, stejně jako na rizika plynoucí z jeho nepodání. Upozornit, že ani homeopatika a bylinné přípravky nelze používat v těhotenství bez konzultace s lékařem, protože mnoho bylin představuje pro plod velké riziko. Dotkla jsem se i problematiky užívání návykových látek v těhotenství.

1. Vliv léčiv na reprodukční proces

1.1 Účinky léků na zárodečné buňky

Toxické látky, tedy i léčiva, mohou poškodit zárodečné buňky rodičovské generace a tím ohrozit nejen následující generaci, ale i několik generací dalších.

Gamety mohou být poškozeny u obou pohlaví stejně. U mužů je toto nebezpečí poněkud menší, protože vývoj spermií trvá pouze 8 týdnů. Z mnoha spermií oplodňuje vajíčko jen jediná a je pravděpodobné, že se uplatní spíše zdravá než poškozená.

Naproti tomu vajíčko je daleko zranitelnější, protože v průběhu svého formování (až 40let) může být vystaveno působení nejrůznějších fyzikálních a chemických škodlivin, které mohou vyvolat chromozomální poruchy.

Spermiogeneze může být poškozena některými farmaky, zejména cytostatiky, antimetabolity, alkylačními činidly, některými hormonálně účinnými látkami (antiandrogeny), kadmiem, prokarbazinem. Tyto látky nepříznivě působí i na vajíčka. Pro nebezpečí mutagenních změn v zárodečných buňkách se proto doporučuje, aby partneři po léčbě cytostatiky vyčkali s koncepcí několik měsíců po skončení terapie.

Nepříznivé účinky na spermatogenezi mají i jiná farmaka. Např. užívá-li otec thalidomid, mohou mít jeho děti defekty končetin. Poškození zde vzniká dvojím způsobem: poškození samotných spermií, přenesení samotného thalidomidu do ejakulátu a jeho přímé působení na oplodněné vajíčko.

Podobně kolchicin užívaný mužským partnerem, může vyvolat potrat nebo Downův syndrom. Imunosupresiva a prednison zase mnohočetné vady. LSD, opakovaná anestezie a kouření také prokázalo častější vznik různých deformací.

Zrání oocytu může být narušeno z mnoha příčin. Z farmak jsou to především perorální kontraceptiva, cytostatika, antikonvulziva, LSD, léky k vyvolání ovulace nebo psychotropní látky zasahující do hypothalamických funkcí. Tyto látky mohou vyvolat mutagenní změny nebo chromozomální aberace.

1.2 Účinky léků na plodové vajíčko před implantací

K oplodnění vajíčka dochází v ampulární části vejcovodu. Oplozené vajíčko se začne ihned intenzivně dělit a zároveň je posouváno pohyby vejcovodu a řasinkového epitelu jeho sliznice do dělohy, kde dojde k nidaci. Během svého postupu do dělohy je vajíčko ve styku s luminální tekutinou vejcovodu a později dělohy. Produkce luminální tekutiny, její množství a složení, se mění v závislosti na koncentraci pohlavních hormonů v krvi matky a je tedy ovlivňováno menstruačním cyklem, popř. těhotenstvím.

Faktory ovlivňující prostup látek včetně léků do luminální tekutiny, jsou stejné jako pro postup ostatními biologickými membránami: pH látky i prostředí, rozpustnost v tucích, stupeň ionizace, molekulová hmotnost, možnost aktivního transportu. Protože pH luminální tekutiny je zásaditější než pH plasmy, pronikají do ní lépe látky kyselé povahy. Ty dosahují v luminální tekutině vyšších koncentrací než v plazmě matky. Dalším faktorem je rozpustnost v tucích a stupeň ionizace, kterého dosahují za podmínek fyziologického pH 7,4. Také molekulová hmotnost má velký význam. Dextran s molekulovou hmotností 15 000 - 19 000 proniká do luminální tekutiny poměrně snadno, zatímco dextran 60 000 - 90 000 prakticky neprostupuje.

Některé látky, jako aminokyseliny nebo chloridy najdeme v luminální tekutině ve vyšších koncentracích. Přepokládáme, že tyto látky se dostávají do lumen vejcovodu, popř. do dělohy, aktivním transportem. I exogenní látky, jako např. kofein, nikotin a thiopental , jsou pravděpodobně aktivně transportovány do lumen vejcovodu, kde mohou dosáhnout až o 50 % vyšší koncentrace než v mateřské plazmě.

Faktory ovlivňující postup látek do lumbální tekutiny se uplatňují i při průniku do blastocysty. PH uvnitř blastocysty se pohybuje okolo 9. Pokusy in vitro dokazují, že kofein prostupuje z výživného média do blastocysty velmi rychle. Rovnovážný stav mezi médiem a blastocystou nastává již za 3 minuty a hladina kofeinu dosahuje 50 % hodnot v mediu. Tyto pokusy také dokazují, že blastocysty nejsou schopny metabolizovat zkoušené látky. Pokusy in vivo dokazují, že mnohé látky vlastní mateřskému organismu jsou obsaženy i v blastocystě (sérové proteiny, některé protilátky, cukry – glukóza a fruktóza). Exogenní látky také pronikají do blastocysty (nikotin, barbital, kofein). Velký význam má zjištění, že se látky, včetně léků, mohou v blastocystě koncentrovat a přetrvávat i tehdy, když z mateřského organismu již vymizely. To platí např. pro salicyláty a thalidomid. Tento poznatek vysvětluje, proč teratogenní látky podané ještě před implantací mohou vyvolat poškození plodu.

1.3 Farmaka a placenta

Placenta je jedinečný orgán, jehož vývoj a existence je omezena pouze na období těhotenství. Tento orgán funguje jako tzv. fetální gastrointestinální trakt, fetální plíce, ledvina a játra; jinými slovy zajišťuje transfer živin do plodu, výměnu respiračních plynů mezi matkou a plodem, reguluje objem tekutin a odvádí zplodiny fetálního metabolismu. Kromě toho je placenta také všestranný endokrinní orgán, schopný syntetizovat a sekretovat množství steroidních, ale i bílkovinných hormonů. Neméně důležitou funkcí placenty je i její funkce imunologická, zajišťující imunologickou ochranu plodu během těhotenství, ale i ochranu novorozence krátce po porodu. Na druhou stranu názor, že placenta představuje bariéru pro léčiva a chrání plod před jejich vlivem byl již překonán.

Placenta je relativně málo diferencovaný orgán, a jako takový má nízké požadavky na kyslík. Proto může přežívat i několik hodin po porodu za pokojové teploty a při opětovné umělé reperfúzi se bezprostředně projeví příznaky "života" jako jsou utilizace glukózy a produkce ATP.

1.3.1 Morfologická stavba placenty

Lidská placenta patří mezi hemochoriální placenty. Tento typ placenty je charakterizován nepřítomností maternální tkáně, takže maternální krev přímo omývá trofoblast. Placentární bariéra je tedy tvořena výhradně kání fetálního původu: trofoblastem, pojivovou tkání a endotelem kapilár. Hemochoriální dělení se ještě dále dělí. Lidská placenta je přesněji hemomonochoriální – trofoblast je pokryt nesouvislou vrstvou cytotrofoblastu.

1.3.2 Mechanismy průniku látek přes placentu

Transport endo- i exogenních látek placentou je umožněn především velkým povrchem choriových klků, strukturou placentární bariéry a uspořádáním krevní perfúze placenty z maternální i fetální strany. Fetální oběh a oběh mateřské krve tvoří mezi sebou protiproudový systém oddělený placentární bariérou. Trofoblast klků je přímo vystaven maternální krvi. Vlastní

difúzní bariéra ve zralé placentě je tvořena prakticky pouze tenkou vrstvou trofoblastu, jeho basální membránou a stěnou pod ní ležících fetálních kapilár.

1.3.2.1 Prostá difúze

Prostá difúze je zřejmě nejčastější typ transportu, kterým látky prostupují biologické bariéry, tedy i placentu. Je to jednoduchý fyzikálně - chemický proces řídící se podle Fickova zákona, nevyžaduje zvláštní energii a pohyb molekul přes placentu je dán jejich rozdílným koncentračním gradientem na obou stranách membrány. Plocha placenty poskytuje dostatečnou možnost pro přenos endogeních látek i léčiv difúzí.

Většina exogenních látek se chemicky chová jako slabé elektrolyty a za fyziologických pH jsou tyto látky tedy neionizované. Neionizovaná forma látky je obvykle liposolubilní, což jí umožňuje snadno pronikat membránou. Slabé kyseliny a slabé zásady proto pronikají biologickými bariérami rychle, zatímco vysoce ionizované kyseliny a baze pomalu.

1.3.2.2 Facilitovaná difúze

Situace, při kterých je rychlost transferu molekuly přes membránu větší než by se dalo předpokládat při prosté difúzi nebo kde je ovlivněna strukturálním a prostorovým uspořádáním molekuly, tvoří příklady facilitované difúze. Tento typ transferu se liší nejen od Fickova zákona, ale je rovněž saturabilní při vysokých koncentracích substrátu. Kromě toho látky, které jsou strukturálně příbuzné, mohou soutěžit o místo transferu. Látky se facilitovanou difúzí přenášejí pomocí přenašečového mechanismu uvnitř buněčné membrány.

Facilitovaná difúze je důležitým transportním mechanismem pro řadu endogenních látek, z nichž glukóza je nejdůležitějším příkladem. Teoreticky, látky strukturálně příbuzné těmto endogenním látkám mohou soutěžit o vazebné místo přenašeče. Antibiotikum cephalexin je však příkladem látky, která využívá facilitovanou difúzi k průchodu placentou, aniž by splňovala zmíněný požadavek strukturální podobnosti.

Látky transportované tímto mechanismem mohou dosáhnout v plodu vyšších koncentrací než při prosté difúzi - nicméně využití facilitované difúze pro terapii plodu zatím není známo.

1.3.2.3 Aktivní transport

Primární kritéria aktivního transportu jsou spotřeba energie, substrátová saturabilita, schopnost proudit proti elektrochemickému gradientu a možnost blokády transportu chemicky příbuznými látkami.

Ačkoliv je aktivní transport důležitý pro zásobování plodu aminokyselinami, vitamínem B_{12} a specifickými ionty, relativně málo léčiv je transportováno tímto mechanismem.

1.3.2.4 Pinocytóza

Piocytóza je zvláštní forma přenosu látek přes placentu. Tento proces vyžaduje vchlípení buněčné membrány a následné obalení molekuly, která je potom transportována na opačnou stranu buňky a zde opět uvolněna. Tento typ transportu může být rovněž zprostředkován přenašečem.

1.3.2.5 Průnik paracelulárními otvory

Studie transportu hydrofilních látek přes placentu naznačují přítomnost extracelulárních cest, vyplněných extracelulární tekutinou. Tyto extracelulární cesty (póry) tak umožňují

transplacentární průchod látek, které nejsou dostatečně lipofilní pro prostou difúzi a ani pro ně neexistuje žádný transportní mechanismus (přenašeč). Přestože přítomnost těchto pórů zatím nebyla morfologicky prokázána, fyziologové se domnívají, že extracelulární možnost transportu je přítomna v placentách všech morfologických typů. Fyziologicky byla však prokázána jen v hemochoriální placentě.

Výskyt fyzikálních defektů mezi buňkami oddělujícími maternální a fetální cirkulaci umožňuje průchod látek, které za normálních podmínek placentou neprostupují. To se stává klinicky významné v případech, kdy je integrita membrány porušena do takové míry, že umožní průchod erytrocytů do maternální cirkulace a vyvolá tak imunologickou reakci.

1.3.2.6 Metabolická konverze

Některé molekuly jsou transportovány mechanismem, který vyžaduje jejich metabolickou konverzi. Vitamín C musí být převeden na kyselinu dehydroaskorbovou, která prochází difúzí z maternální do fetální cirkulace, kde je následně redukována na kyselinu askorbovou, která sama placentou neprochází. Aminokyselina leucin, je rovněž placentárně konvertována a do plodu uvolňována jako alanin a glycin.

1.3.3 Faktory ovlivňující placentární přenos látek

Placentární přenos látek je ovlivněn několika faktory. Jednak jsou to fyzikálněchemické vlastnosti dané látky, jednak hemodynamické poměry v placentě, schopnost placenty určitou látku biotransformovat a v neposlední řadě i zralost a stáří placenty.

1.3.3.1 Fyzikálněchemické vlastnosti léků

Liposolubilita: Látky dobře rozpustné v tucích přechází placentou velmi rychle (př. thiopental). Látky špatně rozpustné v tucích procházejí špatně nebo vůbec ne (sukcinylcholin)

Stupeň ionizace (pKa): Molekuly léků pronikají placentou lépe v neionizovaném stavu (př. thiopental je za fyziologického pH velmi málo ionizovaný a proto proniká placentou zcela okamžitě). Na druhé straně látky vysoce ionizované nepronikají placentou skoro vůbec (sukcinylcholin, heparin). Je třeba podotknout, že i vysoce ionizované látky mohou pronikat placentou ve značném množství (např. salicylany jsou při fyziologickém pH úplně ionizované a přesto pronikají placentou dobře. Vysvětluje se to tím, že pro látky dobře rozpustné v tucích stačí i malé množství neionizovaného podílu, který pronikne placentou a vytvoří dostatečnou hladinu ve fétu.

Rozdíly pH mezi mateřskou a fetální krví: PH umbilikální krve je asi o 0,1 - 0,15 nižší než pH krve maternální. V důsledku toho nedisociované bazické látky nepřecházejí do placentárního oběhu nebo velmi málo.

Molekulová hmotnost: Prostup se řídí opět obecným pravidlem, že látky s malou molekulovou hmotností pronikají biologickými membránami lépe než molekuly velké. Protože léčiva mají většinou nízkou molekulovou hmotnost, maximálně 500 - 600, pronikají rychle.

Vazba na krevní bílkoviny: Mateřská i fetální krev mají schopnost vázat léčiva na bílkoviny. Látky s vysokou liposolubilitou a málo ionizované se váží na bílkoviny v malé míře. Vazebná kapacita fetální plazmy je nižší než mateřské. Např. vazebná schopnost fetální plazmy pro ampicilin je pouze 8 %, zatímco u matky 21,8 %. Podobně se špatně váže na fetální bílkoviny penicilín, fenobarbital, difenylhydantoin a některé další léky. Jsou ovšem látky, u kterých není rozdíl ve vazbě na bílkoviny mateřské a fetální, jako např. tiopental.

1.3.3.2 Hemodynamika placenty

Pro průnik léčiv mezi matkou a plodem jsou důležité i hemodynamické poměry. Jakékoli změny mateřské nebo fetální cirkulace mohou podstatně ovlivnit prostup látek. Celkový průtok placentou je velmi vysoký. Lidská placenta má na konci těhotenství průtok krve na mateřské straně 100 ml/min na 100 g hmotnosti placenty. Na fetální straně lidské placenty protéká pouze 50 ml/min na 100 g placenty. Vedle celkového objemu protékající krve je pro výsledný transport také důležitý jejich vzájemný vztah, tj. zda je směr proudění souběžný nebo protiproudý. Předpokládá se, že v lidské placentě jsou zastoupeny oba směry proudění.

Bylo prokázáno, že v průběhu celého fyziologického těhotenství průtok krve placentou stoupá. Dochází zejména k rozšíření průsvitu arterií přivádějících krev k placentě. Současně taky stoupá průtok krve myometriem, ale tento vzestup není úměrný zvětšení průtoku krve placentou. Placentární řečiště je v druhé polovině těhotenství ve stadiu maximální dilatace. Tato dilatace cév je vyvolána vysokou hladinou cirkulujících estrogenů. Progesteron neovlivňuje signifikantně průtok krve placentou.

Všechny exogenní látky vpravené do mateřského organismu, které mají vliv na krevní cirkulaci, mohou ovlivnit také průtok krve placentou. To ovšem sekundárně vede ke změnám placentárního přenosu látek, včetně léčiv. Změny jsou patrny zejména tehdy, je-li exogenní látka aplikována v jedné nárazové dávce.

Naproti tomu průtok krve fetálním řečištěm je relativně stálý a je udržován složitými regulačními mechanismy. Závisí na srdečním výkonu plodu a redistribuci krve ve fetálním oběhu. Placentární průtok je preferován na úkor jiných fetálních orgánů a k funkčně významným změnám placentárního průtoku dochází, až za extrémních podmínek kdy nastane hluboký pokles srdečního výkonu nebo se hroutí regulační mechanismy fetální cirkulace.

Z farmakologického hlediska je oblast fetální cirkulace velmi těžko ovlivnitelná, protože aplikace farmakologicky aktivních látek přímo do plodu přichází v úvahu pouze výjimečně.

1.3.3.3 Biotransformace léků placentou

Placenta má pravděpodobně významnou úlohu při biotransformacích. Probíhají v n í mnohé enzymatické pochody, které jsou schopny metabolizovat četné endogenní (bílkoviny, lipidy, cukry, steroidy) i exogenní látky.

Biotransformace léků probíhá v organismu čtyřmi základními reakcemi: oxidací, redukcí, hydrolýzou a konjugací. Všechny typy těchto reakcí byly v placentě zjištěny.

Nejlépe jsou prozkoumány oxidační reakce. Ty byly také první, které se podařilo v homogenátech placenty prokázat. Aktivita hydroxylázy placentárního homogenitu se zvyšuje předchozím podáním různých látek, jako např. chlorpromazinem nebo kouřením. U kuřaček se dá aktivita hydroxylázy prokázat již v 11 - 13. týdnu gestace, kdežto u těhotných nekuřaček nebyla aktivita stanovena ani v 16. týdnu těhotenství.

Redukční procesy nebyly studovány v placentě tak podrobně jako oxidace, ale jejich podíl na biotransformaci látek placentou byl také popsán. Některé redukční pochody se uskutečňují jen za přítomnosti určitých chemických struktur, např. hemu nebo sloučenin obsahujících sulfhydrylové skupiny.

Hydrolytické reakce jsou zajímavé proto, že se významně podílejí na metabolismu endogenních látek. Avšak i některé exogenně podané látky podléhají hydrolýze. V pokusech in vitro je kyselina acetylsalicylová hydrolyzována solubilní frakcí placenty staré 6 - 16 týdnů.

V pokusech in vitro bylo prokázáno, že intenzita konjugačních reakcí v placentární tkáni je velmi nízká. Přesto však byly některé konjugační pochody prokázány. Glukuronidační schopnost placenty je u člověka nepatrná.

Výsledky pokusů in vitro se nedají jednoznačně aplikovat na podmínky in vivo. Význam lékového metabolismu v buňkách placenty není zatím zcela objasněn. Zejména scházejí podrobnější studie o biotransformačních mechanismech jednotlivých léků. Metabolické pochody probíhající v placentě by mohly do značné míry ovlivnit vývoj plodu. Metabolické produkty léků, které vznikly biotransformací v placentární tkáni, mohou působit přímo na plod. Biotransformace léků mohou do značné míry obsadit biotransformační možnosti placenty a tím může dojít k zpomalení a omezení metabolismu endogenních látek (např. hormonů). Tím může dojít k narušení rovnováhy vnitřního prostředí. Léky a jejich metabolity mohou také kompetovat s přirozenými látkami o transportní mechanismy a tak snižovat přívod potřebných živin do plodu.

1.4 Farmaka a fétus

1.4.1 Přenos a distribuce léků ve fétu

Lék se dostává do fetálního organismu přes placentární bariéru buď v nezměněné formě, nebo jako metabolit vzniklý v matčině organismu. Teprve v poslední době se setkáváme s možností aplikovat léky přímo do plodu nebo k plodu.

Lék po průchodu placentou přechází cestou v. umbilicalis do levé větve v. portae a odtud do jater fétu. Kromě toho je v. umbilicalis spojena prostřednictvím ductus venosus s v. hepatica nebo přímo s v. cava caudalis. Touto zkratkou může lék obejít jaterní tkáň a dostat se přímo do systémového oběhu plodu. Rozdělení krve mezi tyto dvě cesty určuje, jaké procento léku se dostane přímo do fetálního oběhu a jaké projde játry, kde může být event. biotransformováno. Toto rozdělení bude mít pravděpodobně větší význam u nárazové dávky léku než při opakovaných dávkách, kdy se mezi matkou a plodem vytvořil určitý rovnovážný stav. Jestliže větší část léku projde mimo játra, dá se předpokládat, že do fetálních tkání a zejména do CNS pronikne větší množství nemetabolizovaného léku. Angiogramy provedené u těhotných žen asi v polovině těhotenství ukázaly, že 1/3 - 2/3 z celkové krve prochází d. venosus. To rovněž potvrdily perfuze in vitro u potracených plodů, kdy cestou ductus venosus odcházelo 40 - 50 % krve.

U člověka se přenos léku z matky do plodu uskutečňuje velmi záhy po vytvoření placenty. Rychlost přenosu a množství léku v plodu a jeho distribuce je určována několika faktory. K těm dále přistupují mechanismy vlastního fetálního organismu: rozdílná permeabilita bariér dalších komponentů plodu, celkový obsah vody a tuku ve fetálním organismu, selektivní vychytávání léků některými fetálními tkáňovými strukturami, stav fetální cirkulace, metabolismus ve fetálních játrech a jiných orgánech, vylučování léků fetálními ledvinami do amniální tekutiny a jejich zpětná resorpce plodem a další.

Působení všech těchto faktorů (mateřské, placentární i fetální) vede k tomu, že kinetika léku v těle matky a těle plodu není stejná. V placentární tkáni dosahuje maxima až za tři hodiny v hodnotě 2 ug/g tkáně. Ve fetální tkáni je nejvyšší koncentrace jen 0,9 ug/g za 3,5 h po podání matce. Nejvyšších hodnot určitého léku ve fetálních orgánech je dosaženo v různých časových intervalech. Určitá látka není vychytávána fetálními orgány ve stejné míře. Funkce fetálních ledvin se začíná objevovat od třetího měsíce těhotenství a postupně se rozvíjí v různých časových

intervalech. Filtrační schopnost glomerulů i sekreční činnost tubulů jsou v průběhu fetálního života jen malé, do plné funkce se dostávají až po porodu. U plodu hraje důležitou úlohu i exkreční schopnost jiných orgánů, např. plic.

Velký význam pro vývoj plodu má schopnost fetálních orgánů některé látky kumulovat, ty pak přetrvají v plodu mnohem déle než v mateřském organismu. To platí např. pro tetrahydrokanabinol, difenylhydantoin a dihydromorfin, které dosahují ve fetálním mozku vyšších koncentrací než v jiných fetálních orgánech nebo v plazmě či mozku matky. Tetracykliny se koncentrují v zubní tkáni a kostní tkáni, tiouracil ve štítné žláze, chlorpromazin v pigmentu retiny, fenothiaziny ve tkáních s vyšším obsahem melaninu.

U plodů se málo látek ukládá v exkrečních cestách, které se stávají funkčními až po porodu (ledviny, žlučník, střevo, plíce)

Distribuce je také ovlivněna změnami probíhajícími ve fetálním organismu, např. poklesem obsahu vody z 93 % ve 20. týdnu na 72 % ve 40. týdnu, nebo vzestupem lipidů v témže období z 0,3 % na 1 % a bílkovin ze 4 % na 9 %. Přesto však obsah plazmatických bílkovin u fétu nedosahuje hodnot u dospělého člověka, což samozřejmě také ovlivňuje distribuci léků.

V neposlední řadě má význam i skutečnost, že hematoencefalická bariéra není ve fetálním organismu ještě plně vyvinuta, takže koncentrace léků v mozku může dosáhnout stejných hodnot jako v plasmě.

Kromě průniku látek placentou slouží také amniální tekutina jako zprostředkovatelský kompartment mezi organismem matky a plodu. Absorpce z amniální tekutiny se uskutečňuje buď kůží plodu, nebo polykáním tekutiny. Naproti tomu plod vyměšuje do amniální tekutiny a touto cesto se mohou zase tyto plodiny dostávat do organismu matky a takto být vyloučeny. Výměna mezi amniální tekutinou a krví matky může být velmi rychlá. Např. za dvě hodiny po aplikaci diazepamu do amniální tekutiny je koncentrace léku v mateřské plazmě stejně vysoká jako po aplikaci stejné dávky matce intramuskulárně.

1.4.2 Biotransformace léků ve fetálním organismu

Výzkum biotransformací léků u plodu je velmi obtížný a většina výsledků byla získána v experimentech in vitro. Jejich závěry svědčí pro to, že lidský fétus má některé metabolické funkce vyvinuté již v raných fázích svého nitroděložního života. Nepotvrdily sice původní domněnku, že játra lidského plodu již ve třetím měsíci jsou stejně funkčně schopná jako játra dospělých, ale ukázaly, že schopnost metabolizovat léky je u lidských fétů vytvořena daleko dříve a ve větší intenzitě než u většiny fétů zvířecích.

Hydroxylační aktivita fetálních jater se objevuje již v 6. - 7. týdnu těhotenství, prudce stoupá od 8. do 13. týdne a pak růst aktivity až do porodu je jen velmi pozvolný.

Redukční reakce se začínají objevovat již v 7. - 8. gestačním týdnu. Jejich aktivita se zvyšuje do 10. týdne a zůstává na stejné úrovni až do 21. týdne.

Naproti tomu konjugační vazby se u člověka vyvíjejí značně pozdě a v malé intenzitě. Aktivita glukuronyltransferázy v době porodu je velmi nízká, pouze 13 % kapacity dospělého člověka. Tato funkce se plně rozvíjí až po porodu.

Podáním některých farmak je možno indukovat aktivitu fetálních jaterních mikrosomálních enzymů (např. podání fenobarbitalu matce v dávce 100 mg p.o. podobu 7 – 25 dní indukuje jaterní enzymy fétu již ve stáří 9 – 22 týdnu). Takto stimulovaná játra jsou schopna metabolizovat větší množství chlorpromazinu a dalších látek. Tato schopnost indukce

glukuronyl-transferázy je využíváno k prevenci i léčbě hyperbilirubinémie u ohrožených novorozenců.

Kromě jater se mohou podílet na biotransformacích i jiné orgány fétu. Byla popsána sice nízká, ale zřejmá hydroxylační aktivita u lidských fetálních plic, ledvin, nadledvin, střeva, sleziny a pankreatu. Metabolická aktivita nebyla ve všech orgánech stejná. Nejvíce aktivní byly nadledviny, pak pankreas a játra byla až na třetím místě. Kouření matky zřetelně zvyšovalo aktivitu hydroxylační reakce.

Fetální lidská nadledvina má vysokou aktivitu i v redukčních reakcích. V období kolem 15. týdne nitroděložního života tato aktivita je vyšší než ve fetálních játrech a činí tak z nadledviny důležitý orgán pro tento typ biotransformace léků.

Při výzkumu enzymatických reakcí plodu je také velmi důležité o jaký metabolický substrát se jedná. Při posuzování metabolické aktivity fétu nelze zapomínat na to, že jeho činnost je koordinována s podobnou aktivitou v placentě. Tato hypotéza se potvrdila např. při sledování metabolitu steroidů, kdy některé enzymy nutné k jejich metabolismu byly přítomny pouze ve fetálních játrech nebo pouze v placentární tkáni. Proto je třeba hodnotit metabolickou funkci feto-placentární jednotky vždy komplexně *(1,5).*

1.5 Změny v kinetice léku způsobené fyziologickými změnami v mateřském organismu

1.5.1 Compliance

Snížená compliance těhotných žen, ke které dochází z důvodu nedostatečné a nesprávné informovanosti o používání léků v těhotenství. Z toho vyplývá nadměrný strach z teratogenního rizika i u dobře tolerovaných léků.

1.5.2 Absorpce

Gastrointestinální absorpce je ovlivněna hlavně nauzeou a zvracením, které se často vyskytuje v prvním trimestru, a mohou být příčinou nižší hladiny léků. Dochází ke snížení kyselé žaludeční sekrece o 40%, zvýšení mukózní sekrece a tím ke vzestupu žaludečního pH. Následkem je změna ionizace slabých kyselin a zásad v žaludku. Zvýšená hladina progesteronu je zodpovědná za zpomalení intestinální motility, což způsobuje prodloužení vyprazdňování žaludku a střeva asi o 30 – 50 %. Snížená motilita ovlivňuje dobu dosažení maximální koncentrace léčiva v krvi a tím i rychlost dosažení účinku léku po perorálním podání.

Pulmonární absorpce inhalovaných farmak může být urychlena vlivem zvýšené minutové ventilace. V těhotenství by tedy měly být redukovány dávky těkavých anestetik.

Parenterální absorpce intramuskulárně podaných léků je snížena vlivem ztíženého odtoku venózní krve z dolní části těla.

1.5.3 Distribuce

Distribuční objem může být v průběhu těhotenství zvětšen až o 50 % jako výsledek plazmatické objemové expanze. Zvyšuje se množství celkové tělesné vody až o 8 l, z čehož připadá 60 % na placentu, plod a plodovou tekutinu, 40 % na mateřské tkáně. Zvyšuje se srdeční výdej, stoupá průtok krve ledvinami a dělohou. Důsledkem těchto změn je pokles maximálních sérových koncentrací mnoha léků, zejména hydrofilních s malým distribučním objemem.

Vazba na plazmatické bílkoviny je ovlivněna diluční hypoalbuminemii v pokročilém stadiu těhotenství. Současně také steroidy a placentární hormony obsazují vazebná místa na albumin, a tím snižují jeho vazebnou kapacitu pro léčiva. Stoupá proto hladina tzv. volné frakce léku (nevázané na albumin), která je aktivní. Většinou stanovujeme jen celkovou hladinu různých léků, nález nižší hladiny (ale možnost vyšší koncentrace volné frakce) může vést k chybné interpretaci s následným zvýšením dávky. Očekávaný zvýšený účinek léku však na druhou stranu může být ovlivněn rychlejším metabolizmem volné frakce a tím zvýšením clearance léčiv. Klinický významné mohou být tyto změny zejména u léků s vysokou vazbou na albumin (salicyláty, valproát, karbamazepin, fenytoion atd.) Na rozdíl od albuminu se v mateřském organismu během těhotenství nemění sérová koncentrace glykoproteinu. Jelikož však dochází ke snížení tohoto glykoproteinu u plodu, je volná frakce léků bazické povahy u plodu vyšší.

1.5.4 Eliminace

V průběhu těhotenství je zvýšena aktivita některých hepatálních isoenzymů cytochromu P_{450} a naopak u některých isoenzymů se aktivita snižuje. Aktivita těchto enzymů je však ovlivňována jak genotypem matky, tak negenetickými faktory jako je kouření, souběžná onemocnění nebo přítomnost jiných léků.

Renální eliminace je ovlivněna zvýšením plazmatického průtoku ledvinami o 25 – 50 % a glomerulární filtrace o 50 %. Způsobuje to zvýšenou exkreci léků, které jsou v nezměněné podobě vylučovány močí (např. dioxin, penicilin, lithium).Vlivem vyššího procenta tukové tkáně v mateřském organismu se snižuje eliminace liposolubilních léků *(1).*

2. Teratologie

Možné teratogenní účinky léků se začaly intenzivně zkoumat a sledovat začátkem sedmdesátých let, kdy po tzv.“thalidomidové aféře“ v šedesátých letech nastal významný rozvoj teratologie. Začaly se objevovat první literární údaje o možných teratogenních účincích léků. V současné době se v České republice rodí 2 – 3 % dětí s vrozenými vadami. Další vrozené vady se objevují v období pozdějšího života a odhaduje se, že asi 5 % jedinců má nějakou, více či méně závažnou, vrozenou vadu. Uvádí se, že 8 – 10 % vrozených vad může být způsobeno efektem zevního prostředí, 20 – 25 %je podmíněno multifaktoriální dědičností, 6 – 7 % známými chromozomálními abnormalitami a 7 – 8 % mutagenními geny. U zhruba 50 – 60 % vrozených vad zůstávají příčiny neznámé.

Teratogeny (tzn. zevní faktory, které jsou schopny vyvolat vrozenou vadu či zvýšit její výskyt v populaci) mohou být povahy fyzikální (radiace, hypertermie), chemické (léky, alkohol, nikotin, drogy, těžké kovy), biologické (infekce), nebo metabolické (diabetes mellitus, tyreopatie, epilepsie matky, Rh izoimunizace).

Asi 3 % vrozených vad jsou způsobena teratogenním účinkem léků. Mluvíme-li o vrozené vývojové vadě, může se jednat o tzv. nestrukturální malformace, tj. poškození některých funkcí organismu (vážné metabolické, enzymatické, biochemické a jiné poruchy). Škodlivý účinek léků a jejich metabolitů se může projevit nejen ihned po porodu, ale i později při postnatální adaptaci, v průběhu dalšího života, dokonce i v dospělosti (vývojové problémy s poruchami kognitivními,

intelektovými apod., které mohou být důsledkem nežádoucích účinků antiepileptik u dětí matek léčených v těhotenství pro epilepsii, nebo případy adenokarcinomů vaginy manifestující se po pubertě dívek, jejichž matky užívaly v těhotenství diethylstilbestrol).

Účinek léčiva jako potenciálního teratogenu je závislý na několika základních faktorech: období těhotenství v době expozice matky léčivu, genotypu matky i plodu a dávce účinné látky, která působí na plod. V období před 3. týdnem po koncepci se nepříznivý vliv teratogenu může projevit dvojím způsobem – pokud dojde k rozsáhlému poškození buněk, blastocysta odumře a potratí se (zákon vše nebo nic), naopak při malém poškození může jedna část buněk (zdravá) nahradit poškozenou část. Kritické období zvýšené vnímavosti na teratogeny je pak mezi 3. a 9. týdnem po koncepci, kdy vznikají velké morfologické malformace. Po 9. týdnu po koncepci vznikají buď drobnější morfologické vady, nebo spíše funkční defekty. Každý orgán vyvíjejícího se zárodku má určité období, kdy je nejcitlivější k působení teratogenů, tzv. kritickou periodu. Všeobecně pak lze za nejcitlivější období považovat 15. – 56. den po koncepci, pro plody mužského pohlaví je nejcitlivější období prodlouženo až do 90. dne, kdy se vyvíjí mužské pohlavní orgány. Výjimkou je však několik léčiv způsobujících malformace plodu, jestliže je matka užívá ve druhém a třetím trimestru, jako např. tetracyklin (způsobující ireverzibilní žlutohnědé zbarvení zubů), jód (vznik strumy), nebo inhibitory ACE a antagonisté receptoru pro angiotensiny II (zmenšení lebky a renální vady).

Velký vliv na stupeň postižení zárodku má i jeho genotyp. Existuje celá řada příkladů u pokusných zvířat, že v odpovědi na teratogen existují genetické rozdíly. I v lidské teratologii lze najít celou řadu náznaků. Např. fenytoin je prokázaným lidským teratogenem, u 5 – 10 % zárodků vystavených fenytoinu se vyvine fetální hydantoinátový syndrom, asi 1/3 nese jen některé z jeho znaků a více než polovina není poškozena vůbec.

Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím teratogenní potenciál léčiva je také velikost dávky, kterou matka užívá, nebo přesněji množství léčiva, jemuž je plod exponován. Expozice lékem je teratogenní pouze tehdy, když překročí určitou prahovou dávku. Nejvyšší je dávka letální. Současně se dá říct, že téměř všechna léčiva mohou mít na vyvíjející se plod nežádoucí účinky, jestliže jsou matce podávány v toxických dávkách.

Akutní nebo krátkodobé podání léčiva představuje větší riziko než chronická léčba, protože při dlouhodobé aplikaci léčiv dochází k indukci biotransformačních enzymů, které poněkud zmírňují toxické účinky léčiv.

Užívání různých léčiv je u žen fertilního věku běžné, i když nejsou těhotné, ale během těhotenství se může spotřeba léčiv u žen zvýšit pravděpodobně díky změnám souvisejícím s těhotenskými obtížemi. Spotřeba léčiv během těhotenství rok od roku stoupá. Nedávné studie prokázaly, že 99 ze 100 těhotných žen užilo během těhotenství alespoň jeden lék na předpis a každá těhotná žena užila průměrně 13,6 různých léků. Nejčastěji užívanými léky jsou antimikrobiální léky, antiemetika, anxiolytika a analgetika.

Výskyt vrozených vývojových vad je navzdory zvyšující se chemizaci prostředí i většího množství léků užívaných těhotnými ženami prakticky stejný. Toxicita chemických látek se spíše projevuje narušením reprodukčního procesu, tj. v neplodnosti, spontánních potratech, mrtvorozenosti, nízké porodní hmotnosti či nezralosti, než vrozenými abnormalitami plodu. Pouze několik léčiv, pokud se podávají v typických dávkách v průběhu kritických period těhotenství, je prokázanými nebo pravděpodobnými teratogeny.

Na druhé straně je však málo léků, o kterých můžeme s jistotou říct, že jejich podávání je během těhotenství zcela bezpečné. Je také třeba ženu poučit, že u homeopatik, „přírodních „ léků

typu různých čajů, bylinných směsí a podobných volně prodejných přípravků, nebyl na rozdíl od průmyslově vyráběných chemicky jasně definovaných přípravků jejich vliv na plod nikdy sledován a je zcela neodhadnutelný vzhledem ke směsi většího množství biologicky aktivních substancí. Tyto přípravky by měly být proto používány pouze se souhlasem ošetřujícího lékaře.

Používá se několik schémat kategorizujících léky z hlediska bezpečnosti jejich používání v těhotenství. Asi nejznámější je kategorizace americké lékové agentury FDA (Food and Drug Administration), kde jsou léky rozděleny z hlediska teratogenního potenciálu do 5 skupin. Léky označené symbolem A jsou zcela bezpečné během celého těhotenství, léky se symbolem X jsou v těhotenství přísně kontraindikované. Většina léků předepisovaných těhotným ženám patří do kategorie B, případně C. Zásadním problémem však stále zůstává nedostatek informací o možném negativním působení léků. Pouze u 1 % léků jsou naše informace o možném teratogenním působení dobré, v 9 % uspokojivé a v 90 % nedostatečné nebo vůbec žádné *(2,3,4,5).*

Kategorizace bezpečnosti léčiv v těhotenství

A (nejbezpečnější):

Kvalitní humánní studie léčiv v těhotenství neprokázaly jakékoliv riziko pro těhotnou, embryo a plod. Léčivo je zcela bezpečné během celého těhotenství.

B (relativně bezpečné):

U těchto léčiv nebylo prakticky prokázáno riziko pro lidi. Platí zde:

1. Velmi dobře provedené studie neprokázaly u lidských embryí a plodů výskyt abnormalit.
2. Na rozdíl od kategorie A sem však již spadají léčiva:

a) u kterých byly buď pozorovaný nežádoucí nálezy u zvířecích embryí

b) nebo v případě absence kvalitních humánních studii nebyla u zvířecích studií pozorována rizika ohroženi plodu.

Praktická možnost postiženi plodu v praxi je vyloučena, přesto teoretické riziko ovlivnění plodu zůstává.

C (existuje možnost postižení plodu):

U těchto léčiv podávaných během těhotenství riziko zasažení lidského plodu nelze vyloučit. Platí zde:

1. Neexistuje dostatek kvalitních obsáhlých humánních studii.
2. Současně studie na zvířatech u této kategorie léčiv:

a) buď prokázaly poškození a zasaženi plodu zvířat,

b) nebo neexistuji kvalitní studie na zvířatech.

Je zde již možnost postiženi plodu, ale potenciální léčebný přinos léčiv by měl převážit potenciální rizika pro plod.

D (riziko pro plod):

Existuje zcela pozitivní důkaz rizika pro plod. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarketingová data jasně prokázaly rizika. Nicméně v jistých případech může přinos z užiti léčiva převážit potenciální riziko pro plod. Například použiti léčiva v život ohrožujících případech, u velmi vážných onemocněni, kdy použití bezpečnějších léčiv není možno (neexistuji bezpečnější léčiva), nebo kdy tato bezpečnější léčiva nejsou v dané situaci dostatečně účinná.

X (kontraindikované):

Léčiva přísně kontraindikovaná v těhotenství. Studie u lidí, data ze šetření nebo postmarkentigová hlášení přinesly jasné důkazy vrozených abnormalit u plodů a dalších rizik, které zcela převažuji nad jakýmkoliv možným terapeutickým přínosem pro pacientku *(2).*

3. Vliv karcinogenních látek na těhotenství

3.1 Transplacentární karcinogeneze

Některé látky podané v těhotenství matce, mohou u plodů vyvolat nádorové bujení. To se může projevit hned při narození nebo až po delší době latence. Doba latence může být různě dlouhá. Nádorové změny se mohou objevit až za 15-20let života od narození. Nedá se ovšem vyloučit, že i nádory, které vzniknou později, by mohly být důsledkem transplacentárního styku s karcinogenní látkou.

Četné pokusy na zvířatech (zejména myších a krysách) prokázaly téměř 100% výskyt tumorů u potomků samic, kterým byl podán uretan, ethylnitrosourea a jiné karcinogenní látky v době březosti. Transplacentární nádory se nijak neliší od nádorů vzniklých spontánně v dospělosti. Pokročilost březosti a podaná dávka rozhodují pouze o tumorem zasažených orgánech a o množství jednotlivých nádorů.

Karcinogenní nitroso-sloučeniny mohou vzniknout v žaludku ze dvou nekarcinogenních látek, obsahujících nitrosové ionty a sekundární nebo terciární aminy nebo amidy. Množství karcinogenní látky, která vznikne, může být tak značné, že je schopno vyvolat transplacentární tumory u krys. Je velmi pravděpodobné, že stejný model funguje i u lidí. Množství látek, obsahujících vhodné sloučeniny dusíku, v našem životním prostředí neustále stoupá. Proto bychom toto riziko karcinogenního působení neměli zlehčovat.

Pro vznik tumorů stačí jednorázová aplikace karcinogenních látek a není nutná další expozice v mateřském mléce. Mnoho těchto látek mohou přecházet do mateřského mléka a vyvolat tak tumory i po porodu. Základním požadavkem pro vznik transplacentární karcinogeneze je, aby karcinogen pronikl placentou do plodu v dostatečném množství. V některých případech nabývá karcinogen svých karcinogenních účinků až po metabolické konverzi v aktivní formu. Mateřská i placentární tkáň se mohou aktivně podílet na této transformaci. Vznik metabolitů může být uspíšen indukcí enzymů v mateřském organismu nebo placentě.

Rovněž fetální tkáň může metabolizovat karcinogen do aktivní formy. Většina enzymů potřebná k této konverzi se objevuje v plodu až v pozdějších stádiích nitroděložního života.

Přehled látek s prokázaným transplacentárně karcinogenním účinkem:

- Ethylkarbamát, N-hydroxyethylkarbamát, N-methyletylkarbamát, propylkarbamát, metylnitrosourea, etylnitrosourea, N-prpylnitrosourea, dimetylsulfát, dimetylnitrosamin, deithylnitrosamin, 1,2-dietylhadrazin, benzopyren, diethylstilbestrol, aflatoxin

3.2 Působení karcinogenů v dalších generacích

Bylo formulováno několik hypotéz, že karcinogen nepůsobí jen na in utero exponovanou generaci, ale ovlivňuje i generace následující. Pozitivní důkaz této domněnky byl prokázan jen pro některé karcinogeny na myších a krysách. Karcinogen poškodí zárodečné buňky obou budoucích rodičů generace F1 nebo alespoň matky F ještě ve fetálním období a po dosažení dospělosti tato generace dá život z poškozených pohlavních buněk další generaci F2. Při 20 % malformacích v generaci F1 malformace přetrvávaly i v dalších generacích – F4 až 14 %.

Té to významné problematice bylo však věnováno jen velmi málo pozornosti. Hlavní překážkou je vysoká náročnost pokusů na čas, prostor a finance.

3.3 Vztah mezi teratogenním a karcinogenním účinkem látek

Názory na vzájemný vztah mezi teratogenním a karcinogenním účinkem se mnohdy liší. Mezi oběma procesy existují některé shodné rysy, zejména rychlý růst a množení buněk.

U řady chemických látek bylo zjištěno, že mohou vyvolat ve vyvíjejícím se organismu změny jak karcinogenní, tak teratogenní. Je pravděpodobné, že jedním z faktorů, který rozhoduje o konečném výsledku působení chemických látek v organismu, je stupeň vývoje zárodku. Látka, která může teratogenně ovlivnit nediferencované tkáně embryonálního stadia, může mít v pozdějších stádiích na diferencované tkáně účinky karcinogenní. Např. americké děti s Downovým syndromem mají 20x častěji leukémii nebo nádor mozku, děti s Wilmsovým tumorem mají nápadně často anomálii urogenitálního ústrojí.

Příčiny, které vedou ke zvýšenému výskytu malformací a nádorového bujení, neznáme. V některých případech by to mohlo být chromozomální defekty, v jiných škodliviny prostředí nebo častěji kombinace několika příčin. Zatím známe jen 5 škodlivin, u kterých bylo prokázáno, že mohou u člověka vyvolat jak malformace, tak nádorové bujení. Je to předně ionizující záření, které vyvolává zejména leukemii, ale i jiné typy nádorů. Teratogenně působí především na mozek, tím že způsobí úhyn mozkových buněk. Dále je to alkohol. Teratogenní účinek alkoholu, který je znám jako „fetální alkoholový syndrom“, je charakterizován mentální a fyzickou retardací. Karcinogenní účinky alkoholu postihuje neznámým mechanismem ústa, hrtan a jícen. Teratogenní účinek difenylhydantoinu se svým působením na psychický vývoj podobá účinku alkoholu, postihuje však nejvíc prsty a nehty, takže jsou hyponastické nebo chybějí úplně. Karcinogenní účinky difenylhydantoinu se projeví vznikem lymfomů, které mohou skončit fatálně, nebo regredovat ukončí-li se podání léku. Androgeny působí maskulinizaci fétu ženského pohlaví, a to i tehdy, jsou-li podány po skončení období organogeneze. Vznikem hepatocelulárního karcinomu po androgenech jsou ohroženi jen nemocní, kteří současně trpí aplastickou anemií. Nádorové bujení není tedy vyvoláno lékem samotným, ale interakcí mezi lékem a krevní chorobou. Diethylstilbestrol se karcinogenním i teratogenním účinkem projevuje v téže lokalizaci – na děložním čípku a v pochvě. Vaginální adenóza, kterou můžeme považovat za projev malformace, postihuje podstatnou část dívek jejichž matky byly léčeny touto látkou do 18. týdne těhotenství. Karcinom, který může rovněž vzniknout po aplikaci diethylstilbestrolu během téhož období těhotenství, se vyskytuje u 1 z 1000 děvčat.

Mezi oběma procesy najdeme však i rozdílné rysy. Teratogenní změny mohou vzniknout přímým působením látky, ale také nepřímo, např. ovlivněním cirkulace v placentě. U karcinogenního působení je základem přímé působení aktivní složky karcinogenu na tkáň. Ostatní faktory jako např. imunitní stav organismu, mají sice důležitou, ale jen sekundární úlohu.

Uzavřeme tedy, že teratogennost i karcinogennost přes některé společné a blízké vlastnosti musíme považovat za dva samostatné, na sobě nezávislé procesy *(1)*.

4. Jednotlivá onemocnění

4.1 Choroby zažívacího ústrojí

4.1.1 Žaludeční dyspepsie

V těhotenství jsou velmi časté problémy nevolnost a zvracení. Tyto problémy postihují 60-80% fyziologických těhotenství zejména v prvním trimestru gravidity. Obtíže se nejčastěji objevují do druhého týdne a přetrvávají do osmého až čtrnáctého týdne těhotenství. Přibližně u 5% těhotných přetrvávají obtíže i déle. Ve většině případů se nevolnosti projevují ráno a intenzita nevolnosti vrcholí okolo devátého týdne těhotenství.

Nevolnost a zvracení (jednou až dvakrát denně) v prvním trimestru není nic nefyziologického. Mnohé studie prokázaly, že nevolnost je ukazatelem zdárně probíhajícího těhotenství. Nevolnost je spojena se statisticky úspěšnějším těhotenstvím, snížením rizika potratů především v době okolo dvacátého týdne těhotenství, dále i poklesem předčasných porodů nebo novorozeneckých úmrtí.

Příčina nevolnosti v těhotenství není dosud známa. Může se jednat o dysrytmie žaludku, relaxaci žaludeční svaloviny, převládá také vliv steroidních hormonů, jejichž hladina v těhotenství extrémně stoupá.

Je nutné dávat pozor na dlouho trvající nevolnost spojenou s nechutenstvím a časté zvracení, které mohou negativně ovlivnit kvalitu výživy matky, což se může projevit na vývoji plodu nebo nižší porodní váze dítěte. Tento stav se nazývá hyperemesis gravidarum. Jedná se o těžkou formu zvracení, jehož výskyt je ale poměrně vzácný. Projevuje se především soustavným a úporným zvracením až pětkrát denně. U těhotných tak dochází k velkému úbytku na váze z důvodu dehydratace a hladovění. Dojde-li k diagnostikování tohoto onemocnění, je nutná hospitalizace těhotné. Základní léčba spočívá v intravenózní podávání tekutin, komplexní výživě a podávání léčiv.

Léčba běžné těhotenské nevolnosti spočívá hlavně ve změně dietních návyků (dávat přednost studeným vysokokalorickým pokrmům před teplými. Přijímat malé porce vícekrát denně nejlépe v leže. Vhodná je ledová coca-cola po lžičkách (ne však velké množství pro vysoký obsah kofeinu). Je dobré vysledovat chuťové a pachové podněty spouštějící zvracecí reflex a vyvarovat se jim. Velmi dobrých výsledků dosahuje i akupresura. Vhodné jsou vitaminové přípravky obsahující vyšší dávky Pyridoxinu, který prokazatelně snižuje projevy nevolnosti (nikoliv už vlastní zvracení). Z rostlinných přípravků jsou velmi účinné zázvorové bonbony (Avioplant), lízátka (Gravipop) nebo práškovaný zázvor v dávce 250mg (vyšší dávky se těhotným ženám nedoporučují).

Při úporném zvracení, které by mohlo ohrozit výživu dítěte, kdy výše uvedená doporučení nepomáhají je vhodné přistoupit k farmakologické léčbě. Nejčastěji se používají sedativní antihistaminika: moxastin (Kinedryl), embramin (Medrin). Jedno z nejčastěji používaných antiemetik s velmi nízkým teratogenním rizikem je prothazin (Promethazin). Opatrně by se měl užívat v období před porodem a u matek se sníženou srážlivostí krve. Doporučené dávkování je 25mg večer, tuto dávku je možno v nezbytných případech užívat až 4x denně. Dalším často užívaným léčivem je thiethylperazin (Torecan), který je přímo určen k léčbě těhotenské nevolnosti a zvracení. Užívá se v nízké a bezpečné dávce 6mg 1-3x denně. Je dostupný ve formě tablet i rektálních čípcích. Léčivo chlorpromazin (Plegomazin) se používá při

silném zvracení, kdy nezaberou předchozí přípravky a pro terapii hyperemesis gravidarum. Jeho nevýhodou je ospalost a zácpa u těhotné ženy, pro plod je toto léčivo bezpečné.

Tato choroba bývá často sdružena také se střevní dyspepsií pokud je infekčního původu (Salmonela, některé kmeny E.coli), alergického původu spojeného s nevhodnou potravou (houby,aj), z přetížení střevního traktu těžce stravitelnou stravou ve velkém množství, při onemocnění jiných břišních orgánů (cholecystopatie, pankreatitida, apendicita, aj), toxického či psychogenního původu.

Léčba spočívá z počátku v hladovce a dále sacharidové dietě. Důležitá je rehydratace organismu. Pokud dyspepsii provází i střevní potíže lze podat aktivní uhlí, Smektu nebo kapky Hylak forte. Při dysmikrobii jsou vhodné pankreatické enzymy (Pancreolan). Při střevní kolice působí příznivě spasmolytika (Nospa). Antibiotika nepodáváme ani u potíží infekčního původu (výjimkou je tyfus)

4.1.2 Pálení žáhy (pyróza)

Pálení žáhy se může projevit kdykoliv v průběhu těhotenství a řadí se mezi potíže běžně se v těhotenství vyskytující. Bývá často na začátku a ve třetím trimestru gravidity. Je někdy provázeno škytáním. Pyróza je způsobena regurgitací obsahu žaludku, respektive žaludečních šťáv do distální části jícnu. Důležitou úlohu zde hraje snížený tonus svěrače a zvýšený tlak v břišní dutině vyvolaný zvětšenou dělohou obzvláště v předklonu. pyróza se málokdy vyskytuje nalačno, většinou vždy po jídle. Významné je složení potravy, překyselení způsobují zejména sladkosti, přepálené tuky a kořeněná jídla.

Chronickým drážděním může vzniknout zánět sliznice jícnu tzv.ezofagitida. Pyróza se však také vyskytuje jako příznak primárního onemocnění peptického vředu jícnu, žaludku a dvanáctníku nebo také hiátové hernie.

Léčba je především dietní. Častější přijímání malých porcí potravy, lehká a nedráždivá strava nepříliš sladká ani slaná. Vhodné je omezení večerního jídla a vyvarování se alkoholu, kofeinu a kouření. Z léčiv lze podat antacida (jedlá soda aj) podávána při potížích, inhibitory protonové pumpy (omeprazol) preventivně, lze podávat také inhibitory histaminu (cimetidin).

4.1.3 Ezofagitida

Většinou jde o zánět sliznice dolní části jícnu, někdy s tvorbou malých plošných slizničních vřídků. Symptomem ezofagitidy je reflux žaludečního obsahu do jícnu způsobený nedostatečným uzávěrem svěrače pravděpodobně působením progesteronu, těhotenským zvracením, zvýšeným tlakem v břišní dutině vlivem zvětšené dělohy, sníženou peristaltikou střev a zvýšenou žaludeční sekrecí.

Dalšími příznaky jsou bolesti při nebo bezprostředně po jídle v nadbřišku nebo za hrudní kostí s vystřelováním do zad mezi lopatky. Bolest se zhoršuje při polykání a zvracení, ve zvratcích bývá hlen někdy i příměs krve. Podezření na ezofagitidu lze potvrdit ezofagoskopií. RTG vyšetření v graviditě neprovádíme. Komplikací neléčené ezofagitidy je peptický vřed jícnu a jeho pozdější perforace.

Léčba je dietní i medikamentózní jako u reflexu, podává se také 2% roztok Prokainu k polykání jako symtomatikum, anticholinergika. Operace přichází v úvahu jen při ohrožení života matky masivním krvácením nebo perforací jícnu.

4.1.4 Achalazie jícnu

Achalazie představuje rozšíření dolní části jícnu vlivem poruchy nervového zásobení svaloviny. V ochablé a rozšířené části jícnu chybí částečně nebo zcela peristaltika. Při tom je napětí svěrače normální nebo zvýšené, takže se nad svěračem po jídle vytváří vakovitá rozšířenina plná potravy.

Příznaky jsou bolestivé polykání, bolest za hrudní kostí s především zvracení natrávené potravy, která může být ve spánku nebo při porodu vdechnuta. Průkaz neprovádí opatrnou ezofagoskopií a při nutných případech rentgenem s odstíněním plodu.

Toto onemocnění se vyskytuje v těhotenství vzácně. Řeší se operativně po porodu, do té doby se řeší podáním Nitroglycerinu pro snížení napětí svěrače.

4.1.5 Varikozita jícnu (jícnové městky)

Toto onemocnění se v těhotenství vyskytuje poměrně často. Neprojevuje se však žádnými obtížemi. V portální oblasti vzniká při fyziologické graviditě zvýšení tlaku následkem hormonálně podmíněného rozšíření cév, zmnožení krevního objemu, zvýšeným tlakem v portální žíle během porodu. Vzácněji se můžeme setkat s jícnovými městky v souvislosti s hypertenzí v portálním oběhu vlivem jiného původu, např. cirhózy. Varixy se mohou projevit život ohrožující hematemezí nebo melénou.

Otěhotnění u žen trpících jícnovými městky nelze doporučit. V průběhu gestace je někdy nutno provést opich varixů. Porod je nutno vést císařským řezem.

4.1.6 Hiátová hernie

Jde o kýlu žaludku v bráničním otvoru pro jícen. Na vzniku se účastní snížení tonu svaloviny bránice podmíněný graviditou, méněcenností svaloviny a vaziva u vícerodiček, dále zvýšený tlak v břišní dutině vyvolaný rostoucí dělohou a vytlačení žaludku kraniálně.

Toto onemocnění se vyskytuje zejména u vícerodiček a u starších těhotných, zejména ve vyšších měsících gravidity. Při vzniku kýly dochází někdy i k reflexu následkem poruchy svěrače. Vzniká pyróza, ezofagitida, peptický vřed jícnu, může nastat krvácení a výjimečně uskřípnutí kýly.

Příznaky jsou pyróza, achalazie jícnu a bolest za hrudní kostí.

Prognóza hiátové hernie je zpravidla velmi dobrá, kýla po porodu sama vymizí. U uskřípnuté hernie se udává 50 % mortalita. V takovém případě je nutné těhotenství co nejdříve ukončit.

4.1.7 Obstipace

Pod pojmem zácpa se rozumí obtížné vyprazdňování tuhé stolice, které je doprovázené nepříjemnými pocity. K odchodu stolice dochází méně často než 3x týdně, stolice je tuhá a vysušená a vyprazdňování způsobuje potíže. Chronická zácpa postihuje u nás asi 20 % obyvatel, s dvojnásobným výskytem u žen, také v těhotenství její četnost vzrůstá. Velká většina populace je přesvědčena o tom, že stolice musí být každodenní. Pokud tomu tak není, uchylují se k laxativům (Gutalax, Stadalax, Fenolax, aj), a tím si vypěstují chronickou zácpu. Denní vyprazdňování není tedy nezbytně nutné. Rozhodující je pravidelnost defekace, a to že jde o proces nebolestivý a spojený s pocitem subjektivní úlevy, která při zácpě chybí. Frekvenci vyprazdňování stolice lze ovlivnit množstvím vody a vlákniny v potravě, a dále přiměřenou tělesnou aktivitou a tréninkem defekačního procesu.

Zácpa se může objevit ihned po početí a přetrvat po dobu celého těhotenství. Trpí jí přibližně polovina všech těhotných žen. Zácpa v období těhotenství by se neměla podceňovat. I když přímo neohrožuje plod, zatěžuje organismus matky a může být signálem probíhajícího vážnějšího onemocnění. Na vzniku zácpy se mohou podílet různé vlivy: snížená motilita střev spojená s graviditou působením progesteronu, nedostatek tělesného pohybu, nevhodné složení stravy, nevhodné návyky vedoucí k nepravidelnému vyprazdňování, rozšíření rekta, vrozené vlivy (nepoměrně dlouhá esovitá klička tlustého střeva), bolestivé onemocnění krajiny řitního svěrače vedoucí k jeho stažení (hemeroidy), medikamentozní léčba (přípravky s železem - Aktiferin, atropinové preparáty, antacida, sedativa, hypnotika, opiáty - Codein, hypotenziva, nadměrné užívání laxativ), depresivní stavy, endokrinní vlivy (např.hypotyreoza), mechanická překážka, diabetes mellitus.

Rozlišujeme dva druhy zácpy: atonickou s ochablou střevní svalovinou a spastickou, kdy se střevo nachází v křeči. Oba typy zácpy mohou způsobit chronickou otravu organismu a jsou příčinou dalších dalších zdravotních potíží a onemocnění. Zácpa atonická je stav střeva, kdy je jeho svalovina ochablá, střevo se pohybuje málo, je na několika místech pilovitě rozšířené a je jakoby prověšené. Zácpa spastická vzniká nadměrnou střevní dráždivostí nebo u mladých žen často v těhotenství nebo v období po porodu. Příčinou je křeč střeva někdy s tendencí ke stažení po celé délce. V některých případech jsou výrazně zúženy úseky střeva, mezi nimiž se mohou nacházet ochablé a pylovitě rozšířené úseky.

Jako komplikace zácpy se uvádí tzv. těhotenský ikterus, který je velmi vzácný a léčí se výhradně chirurgicky. Léčba zácpy v těhotenství by měla být co nejšetrnější s vyloučením kontaktních laxativ dráždících střevní epitel, které mohou způsobit bolestivé křeče, průjmy a po dlouhodobém užívání chronickou zácpu. Hlavním účelem terapie zácpy je odstranění primární příčiny (porucha neurologická, endokrinologická, metabolická).

Při léčbě zácpy obecně a zejména v těhotenství se klade důraz na životní styl a složení potravy. Denní příjem tekutin by měl být minimálně 3l a to vody, ovocného nebo bylinného čaje (heřmánkový, lipový, speciální směsi pro těhotné). Těhotná by měla přijímat potraviny bohaté na vlákninu (ovoce, zeleninu, celozrnné pečivo, kompoty). Doporučuje se dostatečný pohyb (rychlejší chůze, cvičení na míčích, aj.). V těhotenství je třeba laxativa podávat velmi opatrně, obvykle až po selhání dietních a režimových opatření. Přednost dáváme osmoticky aktivním projímadlům (laktuloza, glycerol), salinickým (Šaratice, Zaječická hořká voda), objemovým (psyllium) a změkčujícím stolici (glycerinové čípky). Velmi vhodná je ovocná vláknina, která nedráždí střevní sliznici a působí nabobtnáním svého objemu (Fruktolax, fíky, datle, reveň, jogurtová kultura) a upravují také střevní mikroflóru.

Kontaktní laxativa se v těhotenství nedoporučují a měly by být až poslední možností při selhání mírnějších laxativ. V prvním trimestru se nesmí používat list senny a bisacodyl (Fenolax, Stadalax, Bisacodyl-K). Pikosíran sodný (Guttalax, Laxygal) lze s opatrností užívat po celou dobu těhotenství, ale pouze krátkodobě a po konzultaci s lékařem či lékárníkem.

Vhodný je i nácvik defekačního procesu. Večer podáme šálek projímavého čaje, ráno zavedeme glycerinový čípek, podáme šaratici nebo zaječickou hořkou a po 20 minutách se snažíme o vyprázdnění. Nacvičení trvá průměrně asi měsíc.

4.1.8 Diarhoe (průjem)

Průjmem rozumíme příliš časté vyměšování nezvykle řídké stolice. Neexistuje přesné vymezení průjmu. Za průjem lze označit tři a více neformovaných až vodnatě řídkých stolic za

den. Přestože je průjem běžným projevem nejrůznějších poruch zažívání, může mít v některých případech závažný průběh a vést až k úmrtí.

Průjem není samostatná nemoc, je to vždy příznak nějakého onemocnění nebo poruchy. Při průjmu je porušeno vstřebávání vody a některých dalších látek ze střeva zpět do krevního oběhu, navíc dochází k nenormálnímu vylučování vody do střeva. Z praktického hlediska je důležité rozlišit akutní a chronický průjem. Akutní průjem vzniká náhle, většinou je záležitostí několika dní. Trvá-li několik týdnů, jedná se o přechod do chronicity. Časové hranice však nejsou nikterak pevně vymezeny.

Nejčastější příčinou akutního průjmu jsou nejrůznější infekce, většinou bakterie (salmonela, shigella a další.). Má-li průjem několik členů rodiny najednou, je velmi pravděpodobné, že jej vyvolaly viry (rotaviry, echoviry a jiné).

Druhou nejčastější příčinou je zátěž nevhodnou stravou. I zcela nezávadné potraviny mohou být příčinou průjmu. Jde o stravu nezvyklou nebo nezvykle upravenou nebo také o její nadměrné množství. Jsou značné individuální rozdílnosti ve vnímání těchto vlivů. Průjmy vyvolané potravinami nemají hromadný výskyt a postihnou většinou jen jednotlivce. Existuje také mnoho léků nejrůznějšího druhu, které jsou často příčinou průjmu: antibiotika, léky s obsahem hořčíku – některá antacida, léky pro léčbu nedostatečné funkce štítné žlázy – levothyroxin, cytostatika, některá psychofarmaka, antidiabetika, léky ovlivňující hladinu cholesterolu v krvi – hypolipidemika, některé z léků proti obezitě, umělá sladidla – sorbitol.

Chronický průjem může mít rozdílné příčiny. Příčinou může být onemocnění tenkého či tlustého střeva, nemoci slinivky břišní, jater a žlučníku. Důvodem průjmu mohou být i nemoci orgánů mimo trávicí trakt. Příkladem je průjem při zvýšené funkci štítné žlázy či nemocech ledvin.

Před zahájením terapie průjmu je třeba určit příčinu průjmového onemocnění, kterou se vždy snažíme odstranit. Při alimentárních intoxikacích se podávají střevní adsorbencia (aktivní uhlí, Smekta), při bakteriálních infekcích se podávají antibiotika jen ve velmi závažných případech, při chronických zánětlivých procesech se podávají protizánětlivé látky.

Hlavním nebezpečím průjmu je dehydratace organismu a narušení rovnováhy v metabolizmu organismu. Proto je nutné začít s náhradou tekutin co nejdříve po prvních projevech.

Průjem se může objevit kdykoliv v průběhu těhotenství. Nejčastěji je průjem v těhotenství následkem měnících se hladin hormonů – převážně zvýšené hladiny progesteronu. Jeho příčinu je nutné také hledat v dietní chybě nebo v infekci. V takových případech je třeba zvýšit příjem tekutin (zejména neslazeného čaje) k úhradě ztráty vody a iontů. Trvá-li průjem dva a více dnů, je třeba vyhledat lékaře, který odebere vzorek stolice pro bakteriologické vyšetření a doporučí další postup. Lékaře je nutno vyhledat ihned pokud je ve stolici příměs krve, v tomto případě je nutné endoskopické vyšetření a další farmakologická léčba.

V léčbě průjmových onemocnění jsou důležitá dietní opatření. Doporučuje se dieta zahrnující piškoty, banány a rýžový odvar. Nezbytný je dostatek tekutin v podobě černého čaje, rehydratačních či iontových roztoků.

V terapii průjmů se uplatňuje několik skupin léků. V těhotenství jsou vhodná zejména střevní adsorbencia, látky s velkým aktivním povrchem, které se v trávicím ústrojí nevstřebávají a současně na sebe vážou nejrůznější látky a toxiny (aktivní uhlí, Smekta). Užívání těchto léčiv je v těhotenství absolutně bezpečné.

Méně vhodná jsou střevní dezinficiencia a opiodní obstipancia. Střevní dezinficiencia se používají při infekčních průjmech, působí antibakteriálně a antimykoticky (chloroxin – Endiaron, ftalylsulfathiazol a nifuroxazid – Ecefuryl. Podání chloroxinu je kontraindikováno v prvním trimestru těhotenství, ftalylsulfathiazol je kontraindikován po celou dobu těhotenství. Opiodní obstipancia zpomalují činnost střev a nesmí se užívat u infekčních průjmů. Řadí se mezi ně loperamid – Immodium a difenoxylát – Reasec. Loperamid se nesmí užívat v prvním trimestru těhotenství. Difenoxylát se nesmí užívat po celou dobu těhotenství.

V poslední době se vyzdvihuje význam tzv. probiotik a prebiotik. Probiotika jsou živé nebo liofylizované bakterie (laktobacily a bifidobakterie) přirozeně osídlující střevní mikroflóru. Prebiotika jsou nestravitelné potravinové doplňky, které přednostně stimulují růst a životní aktivitu lactobacilů a bifidobakterií v tlustém střevě. Tyto bakterie pomáhají udržovat přirozenou střevní mikroflóru, podporují růst zdravých bakterií a potlačují nežádoucí patogenní organismy. Preventivní užívání preparátů kombinující probiotika s prebiotiky může dobře předcházet různým trávicím obtížím i dalším onemocněním. Doporučuje se užívání probiotik společně s antibiotik pro obnovu správné mikroflóry. Tyto preparáty jsou v období těhotenství bezpečné a lze je používat jako součást komplexní terapie při onemocnění trávicího traktu.

4.1.8.1 Celiakie

Při těžkém vodnatém průjmu zejména v druhém trimestru těhotenství, který trvá již delší dobu a vede k váhovému úbytku matky a tím i ohrožení plodu malnutricí, je dobré po vyloučení infekční etiologie nasadit bezlepkovou dietu pro případ celiakie. Celiakie je chronické zánětlivé onemocnění sliznice tenkého střeva, charakterizované trvalou intolerancí lepku (glutenu), malabsorpcí a klinickým zlepšením při dodržování bezlepkové diety. Vyskytuje se spíše u mladších lidí, až 80% případů zůstává neodhalených, k manifestaci onemocnění dochází mnohdy při zátěžových situacích. Diagnóza se opírá o enterobiopsii, vyšetření protilátek proti gliadinu. Gravidita, která je pro mateřský organismus velkou zátěží, patří mezi významné spouštěcí mechanismy celiakie. Bylo prokázáno, že až u 14 % žen s celiakií došlo k její manifestaci právě v těhotenství. U žen s diagnostikovanou celiakií zajišťuje přísná bezlepková dieta, že nedojde během těhotenství k relapsu. Celiakie má také významný vliv na fertilitu a průběh gravidity. Velmi častá (až 38 %) je sekundární amenorea. Těhotné ženy s celiakií jsou zatíženy vyšší pravděpodobností spontánních potratů (15-20 %), výskytem anemie, předčasných porodů, hypotrofií plodu, zkrácena je i laktace. Vyšší procento těchto komplikací bylo zaznamenáno i u asymptomatických forem. Terapie celiakie spočívá především v dodržování bezlepkové diety, u těžkých forem a hubnutí je indikována nutriční podpora formou parenterální výživy, nejlépe na jednotce metabolické péče *(6,7,9)*.

4.1.8.2 Crohnova choroba

Jde o etiologicky nevyjasněnou chorobu, u které hrají pravděpodobně závažnou roli imunologické a psychické pochody, event. infekce, případně alergie. Jedná se o nespecifický zánět střevní sliznice nejčastěji v tenkém střevě a místě přechodu do střeva tlustého. Zánětlivý proces však může napadnout kteroukoliv část zažívací trubice od úst až po konečník.

Projevuje se průjmovitými stolicemi s příměsí hlenu, bolestmi v břiše, zvýšenou teplotou, nechutenstvím a úbytkem na váze. Výraznou komplikací může být obstrukce pasáže, krvácení, perforace střeva, tvorba píštělí. Z porodnických komplikací hrozí potrat, intrauterinní úmrtí plodu, předčasný porod, hypotrofie novorozence.

Crohnova choroba způsobuje u žen výrazně nižší fertilitu. V případě aktivní Crohnovy nemoci je prognóza zdárného vývoje těhotenství nepříznivá.

Léčba spočívá v dietě. Doporučuje se kaloricky vydatná strava chudá na vlákninu a polysacharidy obecně. Nedoporučuje se mléko, povolený je tvaroh a netučné sýry. Maso vařené nebo dušené, málo mastné a nepříliš solené. Zakázáno je používání koření a alkoholu. Je-li pacientka sužována průjmy, podáváme rýžový odvar, dušenou rýži a suchary. V tomto období omezujeme cukr a sladkosti.

Z farmakologické léčby podáváme mesalazin (v těhotenství je vhodnější než sulfasalazin) a kortikoid Prednison, z antibiotik peniciliny a cefalosporiny. Jako symptomatika podáváme spasmolytika, antianémika, analgetika preventivně vitamíny. Jako podpůrnou léčbu podáváme parenterálně glukózu, plazmu event. plnou krev a pečujeme o rehydrataci.

4.1.8.3 Ulcerózní kolitida

Jedná se o nespecifický střevní zánět postihující výhradně tlusté střevo. Jedná s o hemoragicko-katarální nebo ulcerózní zánět sliznice konečníku a přilehlé části nebo celého tlustého střeva, s nárazovým nebo chronicky projevujícím se průběhem různé intenzity. Původ choroby je neznámý, pravděpodobně jde o imunologické a psychogenní faktory.

Hlavním příznakem je průjem, který je obvykle spojen s příměsí hlenu a krve. Vyprazdňování je časté, bývají tenesmy, rektální bolesti a nucení na stolici. Těhotná často hubne, vyskytuje se i zvýšená teplota až horečka.

Mnohé studie prokázaly, že není souvislost mezi těhotenstvím a klinickým průběhem již přítomné ulcerózní kolitidy. U pacientek s touto chorobou nebyla pozorována nižší fertilita, rozdíly byly připisovány spíše obavám z otěhotnění či špatnému nutričnímu stavu v případě těžkého relapsu. Rovněž nebyl pozorován významný vliv těhotenství na vznik relapsu onemocnění, důležitým ukazatelem je spíše aktivita onemocnění v době koncepce. Důležitý vliv mají i psychogenní faktory. Rozdílné je to u primomanifestace, 20- 30% žen má první příznaky nespecifického zánětu první příznaky právě v těhotenství, a to v prvních dvou trimestrech. Těhotenství u pacientek s touto chorobou má až v 85% normální průběh, v některých případech bývá pozorována nižší porodní hmotnost plodu, a to převážně u pacientek malnutričních a léčených glukokortikoidy.

Terapie v těhotenství by měla probíhat multidisciplinárně ve spolupráci s porodníkem, mikrobiologem a nutricionistou. Lékem první volby je mesalazin, z imunosupresiv jsou bezpečné kortikosteroidy v dávkách 100mg hydrokortisonu pro die. Vyšší dávky kortikosteroidů mohou vést k sekundárnímu útlumu adrenokortikální osy a měly by být indikovány se zvýšenou opatrností. Z antibiotik se osvědčily cefalosporiny a peniciliny, s opatrností lze použít rovněž metronidazol, zvláště v pozdějších stadiích těhotenství. V případě složitějšího stavu se vyplatí konzultovat s klinickým mikrobiologem. V případě proteinkalorické malnutrice a těžkého relapsu onemocnění je nutná parenterální výživa na jednotkách intenzivní metabolické péče *(6,11)*.

4.2 Choroby srdce a cév

Těhotenství má významný vliv na hemodynamiku mateřského organismu. Normální těhotenství vede k hormonálním, biochemickým mechanickým změnám ovlivňujícím hemodynamiku těhotné ženy.

V průběhu fyziologického těhotenství dochází ke zvýšené spotřebě kyslíku následkem stoupající výměny látek mateřského organismu a plodu. Následkem zvýšené sekrece estrogenů a gestagenů ke všeobecné vazodilataci, zejména v oblasti malé pánve, genitálu (k prosáknutí tkání a k hypersekreci hlenu), v kůži, v ledvinách, uteru a prsních žlázách. Vyvíjí se placenta, která svými širokými cévami představuje jakýsi arteriovenózní zkrat.

Na podkladě zvýšeného vyměšování aldosteronu se v těle zadržují sodík a voda. Mimo to vrací estrogeny ionty sodíku v renálním tubulu zpět a tím se rovněž zadržuje voda v organismu. Prosáknutí tkání se může projevit nepříznivě zejména v nervové soustavě (sklon ke křečím) a také v převodním srdečním systému (pohotovost k poruchám rytmu).

Srdeční frekvence v těhotenství plynule stoupá, ke konci gravidity však nepatrně klesá. Celkové zvýšení činí nejméně 15 tepů za minutu.

Tepový objem (množství krve, které levá komora při jediném tepu vypudí do aorty a tím do velkého oběhu) se v těhotenství zvyšuje.
Minutový objem představuje tepový objem znásobený počtem tepů za minutu. Před těhotenstvím činí minutový objem 4,5 l/min. Zvyšuje se již v prvních 10 týdnech těhotenství. Asi v polovině těhotenství stoupá na 6 l/min. Od 30. týdne až do porodu dochází k částečnému poklesu minutového objemu. V souhrnu je možno říci, že se minutový objem v těhotenství zvýší přibližně o 40 – 50 % předchozího stavu.

Celkové množství krve stoupne v těhotenství zpravidla o 50%. Hlavní podíl má zmnožení plazmy. Vzestup začíná již od 6. týdne gravidity, stoupá rychle do poloviny těhotenství a pak již jen pomalu až do termínu porodu. Zmnožení krve má hlavní podíl na vzestupu minutového objemu. Celkové množství erytrocytů stoupá pouze mírně. Následkem rychlého a vydatného zmnožení plazmy a pouze malého vzestupu erytrocytů klesá hematokrit a viskozita krve oproti negravidnímu stavu. Množství krve (hlavně plazmy) je podstatně větší u vícečetného těhotenství.

Arteriální krevní tlak se také významně mění. Systolický tlak v těhotenství je zpravidla trochu nižší než před otěhotněním a ke konci těhotenství poněkud stoupá. Diastolický tlak je značně nižší až do 30. - 40. týdne, kdy se opět vrací k hodnotám před otěhotněním. Tlaková amplituda (rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem) se zřetelně zvětší asi o 10 - 15 mmHg.

Celková periferní rezistence organismu je v době od 14. do 24. týdne značně nižší než u netěhotných a postupně stoupá k normálním hodnotám naměřeným před graviditou.

Žilní tlak se během těhotenství na horních končetinách nemění. Zato tlak v dolní duté žíle je podstatně zvýšen (rovněž v dolních končetinách), leží-li těhotná na zádech. Jakmile se obrátí na bok, dochází k značnému poklesu tlaku, který však pesto zůstává nad normálními hodnotami. Je zřejmé, že zvýšení je způsobeno tlakem gravidní dělohy a také zvýšený přítok krve z těhotné dělohy. Venózní tlak je vysoký také ve stehenní žíle, hlavně ve stoje a o něco méně zvýšený v poloze na zádech. Zvýšený venózní tlak je důležitým faktorem při vzniku otoků dolních končetin a varikozity.

Průtok krve některými pro život důležitými orgány v těhotenství stoupá. Stoupá průtok krve plícemi, ledvinami, dělohou. Nebyl zjištěn zvýšený průtok krve mozkem ani játry.

Vysoký stav bránice, způsobený zvětšenou dělohou (a často také obezitou), má za následek příčné uložení srdce. Dochází k ohnutí dolní i horní duté žíly v místě vstupu do pravé síně a k omezení žilního návratu. Abdominální dýchání je zatíženo následkem snížení funkce břišních svalů. Toto svalstvo relaxuje hormonálními vlivy a mechanicky zvětšující se dělohou, takže přímé a šikmé svaly ztrácejí svou funkci břišního lisu. Vyklenutí a vytlačení bránice ve

vyšších měsících těhotenství omezuje plicní ventilaci a vedou k nedostatku kyslíku, který je kompenzován rychlejším a usilovnějším dýcháním. Vlivem progesteronu na dýchací centrum se hyperventilace zvýší asi o 20 % proti negravidnímu stavu. Hyperventilace slouží k ochraně fetu před hyperkapnií.

4.2.1 Arteriální hypertenze v těhotenství

Hypertenze v těhotenství je druhou nejčastější příčinou mateřské úmrtnosti a zapříčiňuje asi 15 % všech úmrtí těhotných žen. Projevy spojené s hypertenzí jasně ovlivňují také růst a vývoj plodu a v nejhorším případě mohou způsobit i smrt plodu nebo jeho vážné poškození.

K nejčastěji se vyskytujícím problémům spojeným s výskytem vážné hypertenze u těhotných žen patří růstová retardace plodu, předčasný porod a při nedostatečné léčbě, špatné kompenzaci hypertenze a významných komplikacích může dojít i k úmrtí plodu. U těhotné pacientky pak může dojít, stejně jako u ostatních hypertoniků, k selhání ledvin, akutnímu levostrannému městnavému srdečnímu selhání, nedostatečnému prokrvení myokardu apod.

Definice hypertenze v těhotenství není jednotná. V současné době se definuje na základě absolutních hodnot krevního tlaku tj. systolický 140 mmHg a diastolický 90 mmHg.

4.2.1.1 Gestační hypertenze

K rozvoji tohoto typu hypertenze dochází po dvacátém týdnu těhotenství a hypertenze odeznívá do šesti týdnů po porodu. Vyvíjí se v důsledku abnormalit, k nimž dochází specificky v průběhu těhotenství, a po porodu se vrací tlak krve k normálním hodnotám. Jedná se zejména o zvýšení převážně systolického tlaku.

Nebývá provázena proteinurií ani otoky, pokud se objeví proteinurie, jedná se o preeklampsii. Tento typ hypertenze komplikuje těhotenství až u 25 % prvorodiček. Některé studie potvrzují, že projev arteriální hypertenze v období těhotenství s vysokou pravděpodobností signalizuje možnost vzniku hypertenze u ženy v pozdějším věku.

Tento typ hypertenze se léčí antihypertenzivy teprve tehdy, jestliže krevní tlak vystoupí nad 170 mmHg systolického tlaku.

4.2.1.2 Preexistující (chronická) hypertenze

Jedná se o stav, kdy je hypertenze diagnostikována před otěhotněním, nebo objeví-li se pře dvacátým týdnem těhotenství a přetrvá-li i po porodu. Její průběh může být esenciální (bez prokazatelné příčiny) nebo způsobený druhotně, tzn. doprovázející některá jiná onemocnění (ledvin – pyelonefritida, glomerulonefritida; hormonální – hypertyreóza, feochromocytom; mechanického původu – insuficience chlopní aorty, arteriovenózní aneurysma). Vyskytuje se asi u 5 % všech těhotných žen. Někdy nemusí být zjevná již před otěhotněním. Před graviditou může být skrytá a teprve těhotenstvím se manifestovat. Gravidita má na hypertenzi zhoršující vliv.

Mírné zvýšení tlaku krve většinou nepředstavuje pro těhotnou ženu přímé riziko. Pokud není doprovázeno preeklampsií nebo ledvinnými onemocněními, není nebezpečné ani pro matku ani pro plod. Tento typ hypertenze na rozdíl od preeklampsie nepoškozuje tepny ani tepénky, tudíž nemá tak velký negativní vliv na plod.

Středně těžká a těžká hypertenze, která přetrvává i v období těhotenství, ale může být příčinou řady vážných stavů. Může způsobit zpomalení fetálního růstu, předčasný porod ještě nevyvinutého dítěte, odloučení placenty a potrat. Druhotnou příčinou hypertenze, která může vzniknout v průběhu těhotenství, je riziko poškození ledvin, které zapříčiní vážné poškození

plodu a je rovněž nebezpečné pro matku. Ke zvýšenému výskytu těchto nežádoucích projevů dochází i při absenci preeklampsie, která jinak chronickou hypertenzi často provází.

Těhotná žena se zvýšeným krevním tlakem by měla omezit pracovní aktivitu a není jí doporučován ani příliš zatěžující pohyb. V těhotenství se nedoporučuje omezovat přísun soli, což se doporučuje u netěhotných hypertoniček. Přísun soli by měl zůstat konstantní v porovnání s obdobím před otěhotněním. Nedoporučuje se ani výrazné hubnutí těhotných pacientek s hypertenzí a nadváhou. Přísně kontraindikovaný je alkohol, který může zhoršit hypertenzi u žen s vyšším předpokladem pro toto onemocnění a samozřejmě i kouření, které je také rizikovým faktorem pro zpomalení růstu plodu.

Farmakologická léčba hypertenze se doporučuje až od středně těžké formy (110/170 mmHg). V případě, že těhotná žena v době před otěhotněním užívala některé antihypertenzivum, obecně se doporučuje zůstat u této terapie a pokračovat i v dávkování odpovídající situaci před početím. Užívá-li žena antihypertenzivum kontraindikované v těhotenství (ACE inhibitory, sartany), doporučuje změnit terapii v rámci plánovaného těhotenství včas před otěhotněním. Pokud existuje v dané skupině bezpečnější léčivo, také se doporučuje změna farmakoterapie.

Lékem volby je centrální alfa-antagonista methyldopa, z betablokátorů je pro plod bezpečný atenolol a metoprolol (jsou bezpečné a účinné v pozdějších fázích těhotenství), za bezpečné jsou považovány blokátory kalciových kanálů verapamil a nifedipin (potenciální synergismus s $MgSO_4$ může vyvolat prudkou hypotenzi), diuretika (hydrochlorothiazid) jsou doporučována jen u chronické hypertenze, pokud je žena užívala i před otěhotněním (mohou snížit průtok krve placentou a tím ohrozit plod).

Léčba hypertenzní krize se výhradně vede na jednotce intenzivní péče pod dohledem specialistů. Hospitalizace je nutná pokud tlak i přes farmakoterapii neklesá po 110/170 mmHg. Vyšší hodnoty než tyto způsobují krvácení do mozku, či oční sítnice.

4.2.1.3 Preeklampsie

Jedná se systémové onemocnění nejasného původu postihující více orgánů, jehož nežádoucí účinky se projeví jak u matky, tak u plodu. Příčiny vzniku tohoto syndromu nejsou přesně známé, předpokládá se hormonální vliv placenty, ale průběh hypertenze spojené s preeklampsií pravděpodobně souvisí s poškozením cévního epitelu a s cévními spazmy. Dále mohou být příčinou imunologické faktory, hormonální faktory, porucha výživy, uteroplacentární ischémie, socioekonomické faktory a DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace). Pomalý DIC způsobuje preeklampsii, rychlý DIC eklampsii.

K poruše dochází zejména na malých tepnách ledvin. Buňky jejich endotelu zduří, rozvolňují se, nastává krvácení, nekróza buněk endoteliální výstelky ledvinných glomerulů a k postupnému zániku klubíček. Poškození cévní stěny však může postihnout i cévy mozku, očního pozadí, velké tepny aorty, slezinnou tepnu, věnčité tepny, přívodné tepny pro ledviny. Bývají tedy postiženy tyto orgány: ledviny (nefropatie), placenta (ischémie placenty), játra (hepatopatie, hemoragická nekróza jater), mozek (hypoxie, encefalopatie), srdce (myokardiopatie), krvetvorný systém (poruchy koagulace), zrakový orgán (neuroretinopatie, změny na spojivkách), kůže (ekzema gravidarum).

Hypertenze je jedním z vedoucích příznaků. Za hypertenzi považujeme diastolický tlak nejméně 90 mmHg, nebo systolický nejméně 140 mmHg, anebo vzestup diastolického tlaku nejméně o 15 mmHg nebo systolického tlaku nejméně o 30 mmHg. Zvýšené hodnoty tlaku mají být naměřeny nejméně 2x denně v 6 hodinových intervalech. Trvalý diastolický tlak dosahující

90 mmHg a více je abnormální a je u preeklampsie spolehlivějším ukazatelem než tlak systolický.

Proteinurie je dalším příznakem. Kritériem pro preeklampsii je více než 0,3 g/l v moči za 24h (je nutno vyloučit jiné onemocnění ledvin a močových cest, např. uroinfekci).

Retence tekutin a vznik edémů svědčí pro preeklampsii. Přesáhne-li týdenní přírůstek na váze 800g je nutno mít podezření na zadržování vody v těle. Na dolních i horních končetinách se objevuje zduření, prosáknutí podkožních tkání až vyslovený otok. Ascites je vzácný a signalizuje těžký nedostatek krevních bílkovin.

Zvýšená hladina kyseliny močové nad 320 mmol/l signalizuje spíše preeklampsii než esenciální hypertenzi. Stoupající hodnoty kyseliny močové varují, že plod je v tísni.

Snížené množství trombocytů pod 150 ukazuje rovněž na preeklampsii a jejich klesající počet je důležitýmn příznakem tzv. HELLP syndromu.

Zvýšené jaterní enzymy se mohou vyskytovat u preeklampsie v případě postižení jater (také HELLP syndrom).

Snížené hodnoty bílkovin séra jsou většinou důsledkem ztrát bílkovin močí (proteinurie). Snížená celková hodnota bílkovin, zejména snížená hodnota albuminu může vést k hypotrofii plodu. Mimoto se spoluúčastní na tvorbě edémů.

Pro preeklampsii svědčí také změny na očním pozadí vlivem krvácení. Vzniká otok a prosáknutí krajiny papily na očním pozadí a mluví pro pokročilou a nebezpečnou formu preeklampsie.

Bolesti v epigastriu jsou pozdním symptomem a jsou z největší pravděpodobností způsobeny napínáním jaterního pouzdra při edematózním prosáknutí nebo při krvácení do jater. Bolest v epigastriu je pravděpodobně centrálně nervového původu a je varovným znamením hrozící eklampsie.

Mezi centrálně nervové příznaky patří bolest hlavy, zmatenost, zrakové fenomény (jiskření, žlutá kola aj.), mohou být vyvolány edematózním prosáknutím mozku a mozkových plen.

Granulované válce a erytrocyty v močovém sedimentu se vyskytují pouze u těžkých forem nefropatií v průběhu preeklampsie.

Preeklampsie se vyskytuje z velké většiny pouze u prvorodiček. Jen výjimečně se setkáme s tímto onemocněním v druhém nebo dalším těhotenství. Hypertenze u druhého a dalších těhotenství je většinou esenciální nebo jiného původu než preeklamptického. Je však možné, že preeklampsie, která byla nepoznána v prvním těhotenství, se opakuje v těhotenstvích dalších. Nejčastěji se vyskytuje u primipar mladších 23 let a starších 28 let.

Významným symptomem je hypotrofie plodu, tedy nález hmotnosti neodpovídající gestačnímu věku (u esenciální hypertenze bývá hmotnost plodu často normální).

Klinické projevy se nemanifestují až ke konci těhotenství, projevy před dvanáctým týdnem jsou velice vzácné.

Neléčená preeklampsie může u těhotné ženy způsobit vznik záchvatů připomínající epileptické, přecházející v tzv. eklampsii. Více než polovina úmrtí v souvislosti s preeklampsií je způsobena krvácením do mozku. Méně časté jsou projevy ledvinového a jaterního selhání nebo vznik plicního otoku.

Léčba preeklampsie obvykle zahrnuje klid na lůžku a pravidelné kontroly krevního tlaku. Sledují se hodnoty proteinurie. Lékem volby je centrální alfa-antagonista methyldopa, z betablokátorů je pro plod bezpečný atenolol a metoprolol (jsou bezpečné a účinné v pozdějších

fázích těhotenství, vysazujeme je však 14 dní před porodem, neboť mohou mít za následek bradykardii a respirační potíže novorozence), za bezpečné jsou považovány blokátory kalciových kanálů verapamil a nifedipin (potenciální synergismus s $MgSO_4$ může vyvolat prudkou hypotenzi). Diuretika jsou nevhodná, mohou snížit průtok krve placentou a tím ohrozit plod. Také v šestinedělí nejsou příliš vhodná, protože omezují laktaci.

K prevenci eklampsie (prevence vzniku křečí) podáváme síran hořečnatý, který působí sedativně na mozkovou kůru. Účinnost kyseliny acetylsalicylové jako prevence vzniku preeklampsie nebyla jednoznačně potvrzena, proto v ČR není doporučováno preventivní podávání malých dávek kyseliny acetylsalicylové v průběhu celé doby těhotenství. Stejně tak nebyl prokázán účinek podávání vyšších dávek vápníku, jako prevence preeklampsie a křečových stavů.

Jedním z nejúčinnějších opatření při těžké preeklampsii je ukončit těhotenství císařským řezem. Rozhodnutí záleží především na stavu matky a na hmotnosti a gestačním věku plodu.

Klinické formy preeklampsie:

- Lehká forma preeklampsie: hypertenze do 160/100 mmHg, proteinurie do 2,0 g/24h, otoky kolem kotníků a na bércích
- Těžká forma preeklampsie: tlak vyšší než 160/110 mmHg, proteinurie nad 2,0 g/24h, generalizované otoky, stoupající hladiny kyseliny močové
- HELLP syndrom: vzácná a těžká forma preeklampsie *(6, 7, 9, 12, 13, 14)*

4.2.1.4 HELLP syndrom

Tento syndrom je vzácnou a těžkou formou preeklampsie. Hlavními příznaky jsou H (hemolytická anemie), EL (zvýšená hladina jaterních enzymů), LP (snížení počtu trombocytů). Tento syndrom je spojen se zvýšenou mateřskou i perinatální mortalitou (až 30 %). Riziko recidivy při dalším těhotenství se odhaduje na 4 - 27 %. Vyskytuje se nejčastěji u multipar kolem 25. roku mezi 28 - 36. týdnem těhotenství. Asi 30 % těžkých preeklampsií je komplikováno tímto syndromem. Manifestuje se také jako samostatná jednotka. Někteří autoři pokládají syndrom za specifickou formu diseminované intravaskulární koagulace (DIS).

Pravděpodobně jde o primární onemocnění placenty jako u preeklampsie. Předpokládanou primární příčinou je endoteliální poškození a aktivace trombocytů. Nejspíše se uvolňují prokoagulační faktory z placenty. V důsledku toho dochází k nedostatečné nabídce mateřské krve fétu s následnou ischemizací samotné placenty. V placentární mikrocirkulaci dochází k aktivaci koagulačních faktorů a ke vzniku fibrinových vláken. Jejich depozita a následné cévní spazmy vedou k lokálním poruchám cirkulace a ke krvácení podobným mechanismem jako DIC. Dochází k poškození parenchymatózních orgánů – jater, ledvin, plic a mozku.

Za rizikové faktory pro vznik tohoto syndromu jsou považovány autoimunitní onemocnění, hypertenze, diabetes mellitus, chronické renální onemocnění, kouření a vrozená či získaná trombofilie.

Symptomy jsou podobné preeklampsii, mnohdy s perakutním průběhem. Někdy předchází únava a malátnost, typická je bolest v epigastriu provázená nauzeou a zvracením. Následně dochází ke krvácivým projevům jako hematurie, krvácení do gastrointestinálního traktu, objevují se otoky, hypertenze, proteinurie, někdy i ikterus. Dále je možné postižení kardiovaskulárního systému (s rychlým vývojem edému plic až s akutním respiračním selháním). Symptomatologie se zpravidla rozvíjí velice rychle (během 24-72 hodin).

U 20 - 40 % se současně jako komplikace rozvíjí DIC. Z porodnických komplikací dochází k předčasnému odlučování placenty, eklampsii, která se může manifestovat až po porodu, akutní asfyxii plodu. Závažnou komplikací může být jaterní subkapsulární hematom, ruptura jater či akutní renální selhání.

Při terapii je základní rychlé rozhodnutí o ukončení těhotenství nebo vyvolání porodu. Většinou se dává přednost ukončení gravidity císařským řezem. O porodu vaginální cestou rozhoduje porodník. Prevence komplikací spočívá v udržení dostatečného intravaskulárního objemu, kompenzaci koagulačních poměrů (profylaktická dávka nízkomolekulárního heparinu). Indikace podávání kortikoidů se nedoporučuje, i když je mnoha pracovišti rutinně doporučována. Při renální insuficienci se provádí opakovaná dialýza. Z porodnického hlediska se preventivně proti křečím podávají antikonvulziva (vysoké dávky Mg, valia). Hypertenze je léčena zejména betablokátory či hydralaziny *(6, 9, 15).*

4.2.1.5 Eklampsie

Eklampsie je stav, při kterém dochází u těhotné ženy k záchvatovitým projevům křečí celého organismu, doprovázený znaky a symptomy preeklampsie. Může při ní dojít k poškození více orgánových soustav, ale typický je pro ni výskyt nejméně dvou dalších příznaků, jako je hypertenze, proteinurie a otoky končetin.

Její výskyt není příliš běžný, ale dojde-li k jejím projevům, často končí s vážnými důsledky pro matku i plod. Jedná se tedy o vysoce rizikový syndrom, který představuje vážné nebezpečí pro matku i plod.

Pro hrozící eklampsii ukazují silné bolesti hlavy, převážně v záhlaví, poruchy vidění (mžitky před očima, dvojité vidění až úplná ztráta zraku, nauzea, zvracení, bolesti v nadbřišku, snížené vylučování moče.

Eklampsie se projevuje záškuby svalstva končetin a obličejových svalů. Křečové stadium může mít 2 fáze: tonickou, při níž dochází ke křečím – napětí svalstva krční a hrudní páteře, hrudních svalů (dostaví se potíže s dýcháním spolu s cyanózou), křeče břišních i končetinových svalů, může být i opistotonus (prohnutí páteře dozadu). Po několika vteřinách následují někdy klonické křeče (záškuby svalů celého těla při uvolnění napětí svalů). Porucha vědomí až úplné bezvědomí, porucha dýchání (prohloubené, nepravidelné, zrychlené dýchání). Po probuzení si žena nic nepamatuje (amnezie). Záchvaty se někdy opakují v sériích.

Tyto příznaky jsou vyprovokovány drážděním mozkových center v důsledku otoku mozku, porucha močení následkem postižení ledvin a jater. Zvyšuje se krvácivost (signalizuje se především pokles krevních destiček), dochází ke krvácení do jater, vzniká subikterus až ikterus, rozpad červených krvinek (DIC), anurie, selhání ledvin, acidóza vnitřního prostředí, kóma, smrt. Jedno z nejvážnějších nebezpečí představuje krvácení do mozku, otok plic v důsledku selhání levého srdce, hemoragický šok.

Léčba se nevyhnutelně vede na jednotce intenzivní péče. Pacientce jsou podávány léky většinou nitrožilně podle aktuálního stavu. Jedná se o velmi vážnou komplikaci těhotenství, která může mít vážné následky pro plod a výjimečně může skončit i smrtí plodu.

Léčba spočívá v podávání síranu hořečnatého i.v., současně i.m. do každé hýždě, diazepam i.v., zavedení 2 infuzí. První infuze obsahuje Depresan a $MgSO_4$, druhá obsahuje manitol za účelem snížení edému mozku. Systolický tlak by neměl poklesnout o více než 20 % výchozí hodnoty a diastolický pod 100 mmHg. Přívod kyslíku se zajišťuje nosní sondou. Při poruše ledvin je indikován furosemid a permanentní katetr ke kontrole diurézy. Furosemid je

indikován i při hrozícím plicním edému. Je také nutná úprava acidobazické rovnováhy, preventivně se podávají antibiotika (peniciliny, cefalosporiny). Při selhání ledvin je nutná hemodialýza. Při závažném eklamptickém stavu je nutné těhotenství ukončit císařským řezem, po odstranění placenty zmizí i symptomy eklampsie *(6, 7, 9, 12, 13, 14).*

4.2.2 Choroby žil

V těhotenství se setkáváme zejména s varikozitou, flebalgiemi, tromboflebitidami a tromboembolickou chorobou.

4.2.2.1 Varixy

Příčina varikozity není přesně známá, nejpravděpodobnější je teorie, že jde o vrozenou méněcennost žilního systému. Varixy podléhají v těhotenství hormonálním vlivům, které rozšiřují žíly všeobecně, rozvolňují jejich stěnu, takže do té doby více méně skryté povrchové žíly, varixy, varikózní pleteně vystupují v těhotenství na povrch.

Varikozity se objevují až u 40 % těhotných žen, nejčastěji na nohou, konečníku, vulvě a pochvě. Často neúplně mizí po porodu. Tlak zvětšené dělohy a městnání krve v dolních končetinách vstoje nebo vsedě vedou ke zvětšení a zvýraznění městků dolních končetin.

Varikozitu nelze v těhotenství účinně léčit, neboť chirurgické terapii, popřípadě sklerotizační léčbě se v tomto období vyhýbáme. Doporučujeme odpočinek s dolními končetinami ve zvýšené poloze a nošení elastických punčoch nebo bandáží (je však důležité, aby se tyto elastické pomůcky nestočily pod tříslem na stehně v provazec, který by mohl působit jako škrtidlo a bránit odtoku krve z povrchových žil). Také je třeba vyvarovat se toho, aby během porodu nebyly varixy příliš stlačovány opěrkami dolních končetin porodního stolu. Někteří porodníci doporučují při rozsáhlé varikozitě dolních končetin a při tendenci k zánětům žil raději vést porod na porodním stole.

4.2.2.2 Flebalgie

Flebalgie je označení pro bolestivost varikózních žil. Nejedná se o vyslovený zánět, ale žíly jsou spontánně a hlavně na tlak bolestivé. Doporučuje se opět polohování dolních končetin, elastické punčochy nebo obinadla. Z farmakoterapie je vhodné podání venotonik (Anavenol, Cilkanol, Venoruton), tato preparáty jsou v těhotenství neškodné.

4.2.2.3 Tromboflebitidy

V průběhu fyziologického těhotenství dochází směrem k porodu ke zvýšení krevní srážlivosti. Účel tohoto stavu je pravděpodobně ten, aby se zabránilo přílišnému krvácení při porodu. U některých jedinců je tento mechanismus vystupňován natolik, že vznikají žilní trombózy a záněty.

Dříve se rozlišovalo mezi trombózou a flebitidou. Ukázalo se však, že hyperkoagulace a záněty probíhají současně, proto užíváme termín tromboflebitida. Největší nakupení tromboflebitid bývá obvykle první týden po porodu, ale často se s nimi setkáváme i v období těhotenství.

4.2.2.3.1 Povrchová tromboflebitida

Vyskytují se v těhotenství poměrně často. Zánět postihuje nejčastěji varikozitou pozměněné žíly, ale někdy nevarikózní povrchové veny, nejčastěji na bérci, v podkolení a na

stehně. Výskyt povrchových žilních zánětů je nejčastější v období porodu, nejvíce však k tromboflebitidám dochází již v den porodu a první až sedmý den po něm. Zánět se projevuje spontánní i palpační bolestivostí, zarudnutím a pohmatovým nálezem ztrombované žíly.

Jako nejlepší lék se osvědčily malé dávky injekčního heparinu (5000 j/8h s.c.), místně mast s vysokým obsahem heparinu (Lioton 100.000) a elastická bandáž. Heparin podaný v takto malých dávkách injekčně působí protizánětlivě, analgeticky, zkracuje výrazně dobu léčení tromboflebitidy, neškodí matce ani plodu (neprochází placentou ani do mateřského mléka). Pro velmi malé dávky není třeba sledovat koagulační parametry – rekalcifikační čas, index tolerance heparinu aj.

Pacientka může se zabandážovanou dolní končetinou chodit. Nedoporučuje se pouze postiženou končetinu přetěžovat. Z povrchové tromboflebitidy nehrozí zpravidla tromboembolie, pokud nepřejde zánět z povrchové žíly komunikačními venami na hluboký žilní systém.

4.2.2.3.2 Hluboká tromboflebitida

Tato postihuje hluboký žilní systém dolní končetiny (nejčastěji bérce, stehna a pánve). Projevuje se často bolestivostí postižené končetiny, a to spontánní a hlavně při palpaci, zduřením a otokem končetiny. Na určení diagnózy se používá dopplerometrie (vyšetření ultrazvukem). Z neznámých důvodů se pánevní trombóza vyskytuje častěji vlevo. Kromě zduření dolních končetin je důležitá také její barva (bývá tmavší, namodralá), jindy může být edém těstovitý a dolní končetina nápadně bledá.

Léčba hluboké tromboflebitidy se diametrálně liší od léčby povrchové formy. Vyžaduje přísný klid na lůžku podle závažnosti stavu 5 – 10 dnů a intenzivní léčbu vyššími dávkami heparinu, nejlépe v kontinuální kapací infuzi pomocí dávkovací pumpy. Dávky heparinu se pohybují mezi 20.000 – 40.000 j/24h, podle závažnosti stavu a podle hodnot rekalcifikačního času. Jako pomocné látky podáváme pentoxifyllin, dipyridamol, DH – ergotamin. U pánevní trombózy podáváme také preventivně antibiotika, abychom zabránili infekci trombu z tlustého střeva a z dělohy. Hluboká tromboflebitid se může objevit v průběhu těhotenství kdykoliv, nejčastěji však v prvých 7 dnech po porodu.

U hluboké tromboflebitidy hrozí velké nebezpečí vzniku plicní embolie. Bylo vypozorováno, že tromboflebitidy a plicní embolie se objevují v určitých časových obdobích nakupeně. Pravděpodobně jde o souvislost s ročním obdobím, meteorologickými vlivy (tzv. okluzní fronta).

4.2.2.4 Plicní embolie

Embolii nazýváme příhodu, kde embolus různé velikosti a z různých příčin se ocitne v krevním oběhu a je zanesen krevním proudem do více či méně vzdálených částí těla, kde nakonec uvízne v takové cévě, jejíž průsvit je menší než průměr embolu. Nejčastějším druhem embolie je embolizace trombu – tromboembolie.

V gestaci se nejčastěji tvoří trombus buď v hlubokém žilním systému dolních končetin a pánve, nebo v srdci. Příčiny vzniku trombózy nejsou dokonale vysvětleny. Hlavní úlohu hrají:

- Zvýšená krevní srážlivost, která může vést k trombóze a plicní embolii kdykoliv v těhotenství, zvláště však v období porodu a těsně po něm.
- Poškození cévní stěny (zánět žíly, zhmoždění žil – hlavně instrumentálně v průběhu porodnických operacích).

- Zpomalení krevního proudu. U neoperovaných těhotných se uvažuje o tlaku dělohy na žilní systém. Varikozita pánevních plexů a žil vede nepochybně ke zpomalení krevního proudu a je závažným rizikovým faktorem. Srdeční vady, hlavně cyanotické a vůbec špatně kompenzované vady vedou následkem oběhového městnání k tromboembolii. K tromboembolii vedou i hypovolémické stavy. U operovaných těhotných přispívá pooperační klidový režim ke zpomalení krevního proudu.

Velikost trombu závisí jednak na místě vzniku, protože trombus je částečně odlitkem cévy, ve které se vytvořil, dále na tom, zda se uvolnil z místa vzniku celý nebo pouze jeho část a konečně, zda se nerozdrolí po cestě při nárazu na rozdvojení cév, chlopně, papilární svaly srdce apod. jen zřídka se trombus z místa svého vzniku uvolní celý. Zbytek zůstává na stěně cévy, dále narůstá a může se opět odrolovat a dochází k tzv. opakované embolizaci *(6, 7, 9, 16).*

4.3 Choroby močového ústrojí

Ledviny i močové cesty prodělávají v těhotenství morfologické i funkční změny. Ledviny se postupně zvětšují, rozšiřují se kalichy a ledvinné pánvičky. Přibližně již od 6. týdne těhotenství dochází k dilataci vývodných močových cest, k tzv. fyziologické hydronefróze. Ureter je rozšířen až na 2 cm, protažený a zkroucený, charakteristické zkroucení je v horní třetině. Vmezeřené tkáně jsou prosáklé – edematózní. Změny jsou zřetelnější vpravo a více v horní než v dolní části ureterů. Po 6 měsících se změny, zejména na straně, poněkud zmenšují. Důsledkem rozšíření močových cest je zmnožené množství moče v pánevní části močové soustavy (o 20 – 100 ml moče).

Anatomické změny se v šestinedělí postupně upravují a vrací se za 3 – 4 měsíce po porodu do původního stavu.

Primární příčina zvýšeného prokrvení a prosáknutí orgánů malé pánve i ostatních anatomických změn je pravděpodobně hormonální: estrogeny, progesteron, choriový gonadotropin a relaxin. Mechanické vlivy hrají menší úlohu. Za dilataci ureterů může částečně i tlak gravidní dělohy na pánevní okraj a tlak varikózně rozšířených žilních pletení těhotné dělohy. Tzv. fyziologická hydronefróza může být v některých případech sdružena s přechodnými změnami ledvinných funkcí.

Zvýšená činnost ledvin je pravděpodobně odrazem hemodynamických změn ve velkém oběhu a tedy výrazem hormonální přestavby v těhotenství. Důležitou úlohu hrají aldosteron, růstový hormon z placenty, kortizol, oxytocin, vasopresin. V těhotenství dochází k retenci sodíku a vody. Na počátku gravidity ovlivňují retenci estrogeny a progesteron. V posledním trimestru mineralokortikoidy, především aldosteron. Zvýšená filtrace a reabsorbce vody a solí renálními tubuly přispívá k tvorbě otoků, na jejichž vznik působí také venostenóza v ledvinách vznikající následkem tlaku zvětšené dělohy na dolní dutou žílu. Na tvorbě otoků se podílí také zvýšená citlivost vůči vasopresinu a zvětšená lumbální lordóza.

Při poklesu průtoku krve ledvinami vylučuje juxtaglomerulární aparát renin, který odštěpí z alfa-2 globulinu angiotensin I, ten je enzymatickou cestou v plazmě přeměněn na angiotensin II, který způsobuje vzestup krevního tlaku a zároveň povzbuzuje sekreci aldosteronu. Během těhotenství je hladina reninu a aldosteronu zvýšená.

Další hormony, které mají vliv na retenci tekutin, jsou oxytocin a vasopresin. Oxytocin zvyšuje reabsorbci vody přímým působením na ledvinné kanálky.

Zvýšená glomerulární filtrace zvyšuje vylučování glukózy, aminokyselin, vitamínů rozpustných ve vodě a proteinů. Vzhledem k tomu, že tubulární resorbce glukózy je snížena, mnohé ženy s normálním metabolizmem před otěhotněním mají v těhotenství glykosurii. Bikarbonáty v moči se nemění, i když je u těhotné tendence k alkalemii. Respirační alkalóza je u těhotné způsobena hyperventilací.

Vliv onemocnění močové soustavy na zdraví matky a plodu:

Onemocnění ledvin a močových cest může v těhotenství nepříznivě ovlivnit stav matky:

- Způsobit selhání ledvin.
- Vyvolat hypertenzi, popřípadě zhoršit preexistující formu hypertenze.
- Zhoršit pozdní preeklampsii.
- Vyvolat event. zhoršit anemii (především vlivem hematurie).
- Vyvolat mozkové krvácení (vzácně).
- Vést k selhání levého srdce (vzácně).

Onemocnění ledvin a močových cest může v těhotenství nepříznivě ovlivnit stav plodu:

- Vyvolat spontánní potrat.
- Způsobit intrauterinní úmrtí plodu.
- Vyvolat předčasný porod.
- Nepříznivě ovlivnit hmotnost plodu.
- Nepříznivě ovlivnit perinatální mortalitu a morbiditu.
- Nepříznivě ovlivnit postnatální vývoj plodu a jeho morbiditu.

4.3.1 Zánětlivé choroby močového ústrojí

4.3.1.1 Bakteriální záněty (uroinfekce)

Bakteriální záněty vyvolávají nejčastěji E.coli (v 75 % případech), b. proteus, streptococcus fecalis (enterococcus), enterobacter, streptococcus beta-hemolyticus, stafylococcus aureus, corynebacteriae, pseudomonas aeruginosa, alcaligenes faecalis.

Podle poškození jednotlivých oddílů močové soustavy označujeme zánět jako uretritidu, cystitidu, pyelonefritidu.

Infekce může proniknout do močového ústrojí a šířit se dále cestou ascendentní (vzestupnou), descendentní (sestupnou), přestupem ze zánětlivého ložiska v okolí lymfatickými cestami, popřípadě přestupem infekčního agens z tlustého střeva.

Vzestupná cesta je nejčastější. Infekce vzniká často následkem špatné hygieny, kdy je choroboplodný zárodek přenesen z vulvy nebo okolí análního otvoru do ústí uretry. Další možnost je přenesení infekce do ústí uretry při pohlavním styku. Jiný způsob kontaminace představuje cévkování. Často vzniká uroinfekce akutním vzplanutím chronického zánětlivého pochodu v močovém měchýři při chronické cystitidě nebo při chronické pyelonefritidě, která může být podmíněna stagnací moče při močových kamenech nebo při anatomickém zúžení močových cest (v důsledku dřívějších zánětů nebo vrozené anomálie). Usídlení a vzestup infekce podporuje překrvení, prosáknutí a zpomalení peristaltiky urogenitálního traktu způsobené těhotenstvím. Výskyt akutní pyelonefritidy dosahuje maxima v 8. měsíci těhotenství, kdy je největší ochablost ureterů. Ve vyšším stupni těhotenství se mimoto někdy vytvoří malá cystokéla, která vede k reziduu moče v močovém měchýři a je živnou půdou pro množení choroboplodných zárodků.

Sestupná cesta přichází v úvahu tehdy, dojde-li k primárnímu zánětu ledvin, event. pánvičky ledvinné a patogenní mikroby, nejčastěji stafylokoky jsou vylučovány močí do močového měchýře. Původ infekce bývá většinou hematogenní a primární ohnisko nejčastěji v tonzilách, zubních granulomech, paranazálních dutinách, v kožních afekcích.

Přestup střevních bakterií je možný z tlustého střeva přímo lymfatickými cestami do ureteru a do pánvičky ledvinné. Dochází k tomu někdy ve vyšším stupni těhotenství, trpí-li žena zácpou a zvláště, užívá-li nadměrně projímadla.

4.3.1.1.1 Akutní uroinfekce

Klinické příznaky dělíme na místní, celkové a laboratorní. Místní příznaky jsou polakisurie, dysurie a zaměří naši pozornost na dolní močové cesty – jsou typické pro cytitidu nebo cystouretritidu. Tlak a bolesti v lumbální krajině (častěji vpravo) výjimečně až kolikovitého rázu vzbuzují spolu s bolestivým úhozem na krajinu ledviny podezření na postižení horních močových cest zánětem – na pyelonefritidu. Bolest odezní vleže v poloze na boku na opačné straně. Z celkových příznaků bývá zvýšená teplota až horečka, kterou někdy předchází zimnice a třesavka. Více než 50 % těhotenských pyelonefritid probíhá v současné době jen se zvýšenou teplotou nebo zcela bez teplot, zejména u těhotných, které byly nesprávně léčeny ambulantně. Celkové příznaky bývají často necharakteristické, jako jsou únava, malátnost, bolesti hlavy, nechutenství, nauzea až zvracení.

V moči nacházíme četné leukocyty i ve shlucích, bakteriurii a někdy i erytrocyturii, jedná-li se o hemoragickou formu cystitidy, nebo je-li pyelonefritida spojena s ledvinnými kameny. Vzácně může nález v moči úplně chybět, došlo-li k úplné obstrukci ureteru. U pyelonefritidy najdeme v periferním krevním obrazu leukocytózu.

Léčba akutních uroinfekcí: Zásadně musí být započato s léčbou uroinfekcí co nejdříve. Nelze čekat, až bude znám výsledek kultivace moče a citlivost na antibiotika. Po konstatování uroinfekce je třeba ihned aplikovat takové antibiotikum, které je schopné předpokládané choroboplodné agens zničit nebo alespoň zastavit jeho růst aniž by ohrozilo zdraví těhotné nebo jejího plodu. Je nutné, aby lék byl neteratogenní (největší riziko je prvých 56 dnů), netoxický pro matku i plod a nealergizující. Těhotenství má tendenci snižovat koncentraci léků ve tkáních zvýšením průtoku plazmy ledvinami a zvýšením glomerulární filtrace. Lék v ledvinách dosáhne rychleji terapeutickou hodnotu, ale hladina se neudrží tak dlouho jako u netěhotných. S touto okolností je nutno při dávkování antibiotik počítat.

Při lehčím zánětu močových cest volíme obvykle jako první lék nitrofurantoin, který není ani teratogenní ani nepoškozuje plod svou toxicitou, nedoporučuje se v 1. a 3. trimestru. Léčba by měla trvat minimálně 5-7 dní. Po skončení léčby je doporučena kontrolní kultivace moče v rozmezí dvou týdnů.

U akutní pyelonefritidy nebo u těžších zánětů močového měchýře (spojené s horečkou nebo velkým mikroskopickým nálezem v moči) je nutná hospitalizace těhotné (alespoň 4 - 6 týdnů). Antibiotika se podávají parenterálně pokud se vyskytují horečky, perorálně pokud je nemocná bez horeček. Z farmakoterapie přichází v úvahu ampicilin a oxacilin (jsou zcela bezpečné pro matku i plod). Později můžeme podle kultivace zvolit jinou alternativu antibiotik carbenicilin, cefalosporiny, makrolidová antibiotika, která jsou v těhotenství neškodná. Peniciliny jsou indikovány především u nemocných s poškozenou funkcí ledvin. Relativně bezpečný je chloramfenikol, nemá se však podávat ke konci těhotenství (asi 14 dnů před porodem jej vysazujeme), protože může vyvolat u novorozence tzv. šedý syndrom. Z tohoto

důvodu není tento preparát vhodný ani pro kojící matku. Kombinace trimetoprimu a sulfamethoxazolu (Biseptol) je relativně neškodná v druhém trimestru. Preparát by se neměl podávat v prvním trimestru gravidity, protože nelze zcela vyloučit jeho teratogenitu. Také je kontraindikován ve třetím trimestru pro možnost vzniku hyperbilirubinémie u novorozenců. Preparát přechází do mléka a nehodí se proto také pro kojící matky. Opakovaná infekce a relaps pyelonefritidy se vyskytuje asi u 23 % těhotných buď před porodem, nebo po porodu. Proto je nutné opakované vyšetření moči v intervalech 4 - 6 týdnů. Za vyléčenou považujeme pyelonefritidu teprve tehdy, když nejméně 2 po sobě následující mikroskopická a bakteriologická vyšetření moče jsou negativní.

Kontraindikovány jsou v období těhotenství i kojení tetracykliny, aminoglykosidová antibiotika, tj. streptomyciny, polymyxiny, antimetabolity kyseliny listové. Gentamycin je užitečný u těžkých uroinfekcí a jelikož prochází placentou jen nepatrně, je riziko pro fetus podstatně menší než u streptomycinů.

Je třeba léčit zároveň také případný vaginální zánět lokálními antimykotiky (clotrimazol). Důležitá je i dieta. Doporučuje se běžná strava pro těhotné s omezením koření a dochucovadel. Zákaz alkoholu a kouření. Nutný je zvýšený příjem tekutin a péče o stolici (pročišťující klyzmata, dostatek vlákniny, psyllium, projímavé vody, glycerinové čípky. Aby se docílila pravidelná stolice má strava obsahovat kompoty, jogurty, celozrnné pečivo.

4.3.1.1.2 Chronické uroinfekce

Z chronických uroinfekcí je v těhotenství nejzávažnější chronická pyelonefritida. Její výskyt v souvislosti s graviditou se udává 0,5 – 5 % podle různých zdrojů. Zánětlivý proces probíhá hlavně v intersticiu: dochází k atrofii tubulů a zániku glomerulů. Chronická pyelonefritida vzniká obvykle z akutní formy prodělané v minulosti, někdy na podkladě ledvinového kamene. Pyelonefritidy patří k nejčastějším chorobám dětského věku. Asi 2/3 žen s akutní pyelonefritidou v těhotenství mělo v anamnéze onemocnění močových cest v dětství.

V těhotenství probíhá chronická pyelonefritida latentně a je obtížně diagnostikována. Pokud není léčena adekvátně, může dojít ke změnám v intersticiu ledvin a atrofii tubulů. Tento stav může končit selháním ledvin. Další riziko předtavuje superpozice preeklampsie. Symptomatika je nejasná: bolesti hlavy, hypertenze, slabost, únava, zácpa, nechutenství až zvracení, příznaky močové soustavy jsou nevýrazné. Jindy se chronická forma projevuje akutními exacerbacemi, které jsou omylem považovány za primární uroinfekci. Pro chronickou uroinfekci svědčí: anamnéza, leukocyturie, bakteriurie, lehká proteinurie, zvýšená teplota a chronický průběh. Negativní bakteriologický nález v moči se nachází ve 20 – 30 % a nesvědčí proti diagnóze chronické pyelonefritidy.

Prognóza pro plod se řídí podle stupně postižení funkce ledvin. Obzvláště nejistá je v případě kombinace funkčního poškození ledvin s hypertenzí. U chronické pyelonefritidy se doporučuje přerušení těhotenství jestliže je diastola vyšší než 100 mmHg, kreatinin v séru vyšší než 265 mmol/l, pokud jde o infekci solitární ledviny, v předchozím těhotenství došlo k akutní exacerbaci chronické pyelonefritidy.

Interrupce připadá v úvahu do 12. – 16. týdne gravidity a je odůvodňována špatnou prognózou přežití plodu a snahou nevystavovat matku riziku zhoršení základní choroby.

Probíhá-li chronická pyelonefritida bez komplikací, nebývá interrupce indikována. Nevyhnutelně je nutná hospitalizace těhotné, přísný dohled porodníka a neurologa. Ukončení gravidity se provádí v okamžiku, kdy je plod schopný života.

Podle citlivosti mikroba podáváme vhodná antibiotika po dobu, dokud nedocílíme sterilního nálezu v moči. Pak následuje zajišťovací léčba nitrofurantoinem (100 mg/den) pop dobu 4 - 6 měsíců. Častá průvodní anemie se léčí podáním železa a kyseliny listové. Dietní zásady jsou stejné jako u akutní formy.

4.3.1.1.3 Asymptomatická bakteriurie

Mluvíme o ní, jestliže střední proud moče vykazuje více než 105 bakterií/ml, cévkovaná moč více než 104 bakterií/ml, punktovaná moč vykazuje více než 10 bakterií/ml, v močovém sedimentu jsou leukocyty a přitom chybí anamnestické údaje a jakákoliv symptomatologie uroinfekce. Výskyt asymptomatické bakteriurie je asi 2 – 10 %. Incidence se zvyšuje s věkem a počtem porodů. Vyšší výskyt tohoto onemocnění byl pozorován také u diabetiček. Význam vyhledávání bakteriurií spočívá především v prevenci uroinfekcí.

Léčba nemusí být dlouhodobá. Je možné podávat nárazově 10 – 12 dnů nitrofurantoin. Při přetrvávání bakteriurie je lépe ordinovat neškodné antibiotikum podle citlivosti.

4.3.1.2 Nebakteriální záněty ledvin – Glomerulonefritidy

4.3.1.2.1 Akutní glomerulonefritida

V těhotenství se vyskytuje jen velmi vzácně. Malý výskyt této choroby se vysvětluje léčením akutních katarů dýchacích cest antibiotiky, ochranným vlivem hormonů v těhotenství, dobrou psychickou a fyzickou kondicí žen v graviditě, špatnou záchytností (lehké formy se brzy spontánně vyhojí).

Akutní glomerulonefritida se považuje za imunoalergickou odpověď organismu na různé choroboplodné zárodky (viry, viridující streptokoky, betahemolytický streptokok aj.). Jedná se intrakapilární proliferativní membranózní postižení glomerulů.

V těhotenství ji těžko odlišíme od preeklampsie. Těhotná má velké otoky, hypertenzi, proteinurii a hematurii. Dále se projevuje bolestmi v zádech, slabostí, malátností, zvýšenou teplotou, nálezem hyalinních a granulovaných válců v močovém sedimentu, v séru matky je zvýšený kreatinin a močovina. Neléčené onemocnění často přechází do chronické formy.

Nemocniční léčba je nevyhnutelná. Hospitalizace musí být včasná a dostatečně dlouhá až do úplného vymizení nálezu v moči. Důležitý je přísný klid na lůžku, omezení příjmu tekutin a množství potravy. Při hypertenzi podáváme antihypertenziva (methyldopa, betablokátory, blokátory kalciového kanálu). Při nepříznivém průběhu podáváme kortikoidy. Onemocnění probíhá často systémově jako pulmo-renální syndrom, terapii tonzilofaryngitidy provádíme antibiotiky (penicilin, ampicilin, cefalosporin). Lůžko smí těhotná opustit až po vymizení mikroskopické hematurie a i poté je povolen jen minimální pohyb až do vymizení granulovaných válců a proteinurie.

Těhotenství neukončujeme, terapii provádíme podle výše uvedených zásad. Ukončení těhotenství se doporučuje, pouze pokud nemoc superponuje v preeklampsii.

U tohoto onemocnění je důležitá prevence, neboť riziko pro plod je u akutní formy značné. Je nutné vyšetřovat moč při každém kataru horních cest dýchacích v těhotenství. Každý banální katar horních dýchacích cest je nutno léčit klidem na lůžku a každou tonzilofaryngitidu antibiotiky. A to opakovaně 10 – 21 dnů po odeznění. Plánované těhotenství se doporučuje 2 roky po prodělané glomerulonefritidě.

4.3.1.2.2 Chronická glomerulonefritida

Nejčastěji jde o primárně chronický průběh, pouze 1/3 vzniká z akutní formy. V těhotenství se obvykle setkáváme se skrytě probíhající chronickou glomerulonefritidou, jejíž začátek je pravděpodobně v období před otěhotněním.

Může mít 3 formy:

- Renální, kde vedoucími příznaky jsou proteinurie s přechodným nebo trvalým výskytem granulovaných válců nebo erytrocytů. Kdykoliv může přejít v selhání ledvin, preeklampsii.
- Nefrotický syndrom je charakterizován silnou proteinurií, hypoproteinémií, hypercholesterinémií a především otoky. V močovém sedimentu nacházíme hyalinní a granulované válce, tuková tělíska (viditelná jen při speciálním barvení). Pokud není přidružená hypertenze nebo nedojde k selhání ledvin, je prognóza dobrá.
- Cévní forma se projevuje lehkou proteinurií, nálezem erytrocytů, arteriální hypertenzí a nálezem na očním pozadí (příznaky hypertenze a krvácení).

Léčba spočívá především v tělesném šetření. Podává se strava obvyklá v těhotenství s omezením bílkovin. Při selhávání ledvin podáváme kortikoidy a podle potřeby antianemika.

Těhotenství neukončujeme u lehké stabilizované formy chronické glomerulonefritidy renálního typu při normálním tlaku krve a fyziologickém nálezu na očním pozadí, při lehké proteinurii, nevelkém nálezu granulovaných válců, nepřítomnosti erytrocyturie, normální hodnotě kreatininu a žádných nebo malých otocích. Těhotenství nelze doporučit, pokud předešlá těhotenství byla komplikována preeklampsií neb se jedná o nefrotický syndrom s velkou proteinurií a hypertenzí. Těhotenství ukončujeme u vaskulární formy nebo u smíšené formy s hypertenzí a velkými otoky. Má-li žena příznaky nedostatečnosti ledvin, zakážeme otěhotnění a případné těhotenství přerušíme.

4.3.2 Urolitiáza (močové kameny)

Frekvence tohoto onemocnění v těhotenství se udává 0,03 – 0,8 % s výskytem častěji vpravo. Aktuální incidence je pravděpodobně vyšší, protože u mnohých pacientek je onemocnění asymptomatické, nebo je zjištěno dodatečně při diagnostice opakovaných zánětů močových cest. Výskyt urolitiázy však těhotenstvím zvýšen není.

Hlavním symptomem je ledvinná kolika, někdy jen tupá bolest v zádech, v břiše, kolem pupku, v hypogastriu. Dalším příznakem je hematurie, obvykle pouze mikroskopická zhoršující se po námaze. Mimoto bývá v moči malé množství bílkovin. Chemický i mikroskopický nález může být však negativní. Je-li přítomna uroinfekce, nacházíme v sedimentu navíc leukocyty a bakterie. Může se dostavit nauzea, zvracení a teploty. I velké kameny mohou být zcela bez příznaků a jejich jediným projevem je pyurie. Jindy mohou být nepříjemné pocity spojené s dolními močovými cestami (nucení na močení, dysurie, polakisurie). Bolesti v krajině symfýzy ukazují na kámen v močovém měchýři.

Podezření na toto onemocnění je vhodné ověřit sonograficky. RTG vyšetření vylučujeme. Při podezření na kámen v močovém měchýři je třeba provést cystoskopii.

Léčbu v těhotenství se snažíme vést konzervativně. Pomocí spasmolytik a analgetik tišíme bolest a usilujeme o spontánní odchod kamenů. Je vhodná prevence uroinfekce podáním antibiotik. Důležité je dbát na dostatečný příjem tekutin, popřípadě zavodnění parenterální cestou. Chirurgický zákrok je indikován při trvalé a úplné obstrukci ureterů a septických

horečkách. Snažíme ses ji však oddálit až do porodu. Litotrypsie je většinou v těhotenství kontraindikována.

Prevence se doporučuje u žen s pozitivní anamnézou litiázy. Spočívá ve zvýšeném příjmu tekutin, vhodné tělesné aktivitě a pečlivou léčbou případné uroinfekce *(6, 7, 9,17, 18).*

4.4 Krevní choroby

V důsledku růstu placenty a plodu stoupá v těhotenství objem krve matky. Již od 12. týdne se objem krve postupně zvětšuje, dosahuje maxima okolo 34. týdne a vrací se k původnímu stavu do 8. týdnu po porodu. Stoupá však mohutně objem plazmy 35 – 55 %, ale počet erytrocytů a množství hemoglobinu se zvyšuje jen o 12 – 30 %. V krevním obrazu se objevuje pseudoanémie – hydrenémie (relativní nadbytek plazmy).

4.4.1 Anémický syndrom

Vyskytuje se v těhotenství velmi často. Jde o nejčastější vnitřní onemocnění v souvislosti s graviditou 20– 50 %. Výskyt anémie v těhotenství je podmíněna regionálně a souvisí s výživou obyvatelstva.

K anémii v graviditě tíhnou většinou těhotné ženy pocházející z horšího sociálního prostředí, podvyživené, velmi mladé, neprovdané, těhotné dvojčaty, gravidita brzy po předešlém těhotenství, ženy se špatnou lékařskou péčí v graviditě.

V těhotenství se mohu vyskytnout anémie, které jsou běžné i mimo graviditu (hemolytická, porfyrie aj.) a anémie, které jsou zapříčiněny těhotenstvím (těhotenské anémie). Za pravou těhotenskou anémii považujeme sideropenickou anémii (z nedostatku železa), megaloblastickou anémii (z nedostatku vitaminu B_{12} nebo kyseliny listové). V těhotenství jsou také časté anémie z akutního nebo chronického krvácení. Ostatní druhy jsou v těhotenství vzácné a náhodné.

Při diagnóze se opíráme o laboratorní nález: hodnoty hemoglobinu, hematokritu, počet erytrocytů. Teprve poté hledáme typ anémie pomocí symptomů a bližšího laboratorního a anamnestického vyšetření.

Mezi subjektivní příznaky anémie patří únava, slabost, špatná psychická koncentrace, závratě, bolesti hlavy, bušení srdce, nechutenství. Objektivní příznaky jsou bledost kůže, spojivek a sliznic. Dále tachykardie, systolický šelest na srdci, malé množství bílkoviny v moči.

Z krevního obrazu je nutné určit, zda pokles počtu erytrocytů a množství hemoglobine je fyziologický nebo se jedná o skutečnou anémii. Hodnoty hemoglobinu nad 110 g/l jsou ještě fyziologické, hodnoty mezi 110 – 100 g/l je lehká anémie, hodnoty 100 – 80 g/l středně těžká anémie a hodnoty pod 80 g/l těžká anémie.

Anémie má na těhotenství neblahý vliv. Především častější potraty, polyhydramnion, abrupce placenty, předčasný porod, nedostatečná děložní činnost při porodu, hypotonické krvácení, snížená hojivost ran, snížená odolnost proti bakteriální infekci, sklon k trombózám a emboliím, udává se i častější výskyt preeklampsie.

4.4.1.1 Těhotenská sideropenická anémie

Je nejčastější ze všech druhů anémií. V potravě se vyskytuje železo ve formě dvojmocných iontů, v žaludku se setkává s kyselinou chlorovodíkovou a vstřebává se sliznicí duodena a jejuna. Při přechodu buněčné membrány je železo přeměňováno na trojmocnou formu.

Jedna část trojmocného železa se spojuje ve střevních buňkách s bílkovinou apoferitinem a vytváří se feritin, který se odloupanými buňkami vylučuje do lumina střev. Druhá část trojmocného železa se váže na bílkovinu transferin a koluje v plazmě jako tzv. plazmatické železo (jeho množství se měří pomocí vazebné kapacity železa). Z plazmatického železa se kryje potřeba železa na výrobu hemoglobinu nebo se ukládá do depot v játrech. Plazmatické železo se doplňuje z potravy, z odloupaných epitelií obsahujících feritin nebo ze zásob.

Příčiny sideropenické anémie v těhotenství spočívají v nedostatku železa, který je především způsoben nepoměrem mezi dodávkou v potravě a jeho spotřebou. Obsah železa v potravě při obvyklé stravě (2000 Kcal denně) nestačí pokrýt zvýšenou potřebu železa ve druhé polovině těhotenství. Hlavními konzumenty, kteří odebírají matce železo jsou v prvých týdnech těhotenství plodové vejce a svalovina zvětšující se dělohy, ve druhém a třetím trimestru je to plod. Další ztráta železa nastává při porodu a v šestinedělí. Jestliže se v průběhu gestace připojí průběžná choroba, např. pyelonefritida nebo banální katar dýchacích cest (virového nebo bakteriálního původu) nebo dokonce krvácení, znamená to další úbytek železa.

Důležitou úlohu hraje i nekoncepční období. Ženy s častým a silným menstruačním krvácením ztrácí velké množství železa. Úbytek železa se hradí ze zásob, které se však postupně zmenšují, neboť se mezi periodami nestačí zcela doplnit. Takto se zásoby železa postupně vyčerpávají a organismus je na hranici negativní bilance železa. Jakmile žena otěhotní, přestává menstruovat a ztráty železa se zastaví. Na začátku těhotenství není spotřeba železa pro plodové vejce příliš velká, avšak se vzrůstem placenty, svaloviny dělohy a hlavně plodu stoupají podstatně nároky na železo a projeví se anémie (zpravidla v druhé polovině těhotenství, u vícečetných těhotenství dříve). Nejprve dochází ke snížení zásob železa v kostní dřeni (prelatentní stadium). Následuje přechod v latentní stadium, kdy nastane pokles sérového železa manifestní nedostatek železa.

Diagnostika se opírá o laboratorní testy. Hematokrit je nižší než 0,34, sérové hladiny železa menší než 40ug/100ml a vazebná kapacita železa větší než 400 (plazmatické železo vázané na transferin). K odlišení fyziologické pseudoanémie od skutečné sideropenické anémie slouží praktická zkušenost.

Klinické příznaky jsou velmi nejasné, zejména se jedná o vypadávání vlasů, poruchy růstu nehtů, ragády ústních koutků, zánět jazyka a suchost kůže.

Terapie spočívá v přívodu železa v dostatečné míře. Nejvýhodnější je podání perorálně (100 – 200 mg), železo je také možné podávat intramuskulárně (tato aplikace je však mírně bolestivá). Intravenózní aplikace se nedoporučuje, neboť se vyskytují četné alergické reakce projevující se kopřivkou, horečkou, zvracením, průjmem, bolestmi v zádech, tachykardií, poklesem krevního tlaku až synkopou. Pokud je hemoglobin po 90 g/l vyžaduje tento stav hospitalizaci a podávání erytromasy. Aplikace vitamínu B_{12} působí roborativně.

Prevence sideropenické anémie spočívá v podávání malého množství železa od 17. týdne gravidity, které je běžné u žen s vícečetným těhotenstvím. Těhotné vybízíme ke konzumaci potravin bohatých na železo, a pokud se potřeba železa nepokryje, uchylujeme se teprve k substitučním dávkám železa.

4.4.1.2 Anémie z akutního a chronického krvácení

Tento druh anémie vzniká nejčastěji na začátku a ke konci těhotenství. Na začátku těhotenství bývá hlavní příčinou krvácení potrat a mimoděložní těhotenství, ke konci předčasné odlučování placenty, porodní a poporodní krvácení.

Hlavní opatření u akutního krvácení spočívá v prevenci, event. terapii šoku, který hrozí zejména při rychlé ztrátě krve přesahující 1000 ml. Lékem volby je převod plné krve nebo erytromasy, popřípadě plazmy. Nejdůležitější je zástava krvácení nebo účinná léčba příčiny krvácení.

Příčinou akutního a chronického krvácení mohou být některé vnitřní choroby, zejména zažívacího traktu jako vředová choroba, nespecifické záněty střev aj. Při chronickém krvácení spočívá léčba v odstranění příčiny hemoragie a v podání železa perorálně nebo intramuskulárně.

4.4.1.3 Megaloblastická anémie z nedostatku kyseliny listové a vitaminu B_{12}

Podstatou megaloblastických anémií je porucha zrání červených krvinek v kostní dřeni. U zdravých dozrávají buňky kostní dřeně postupně v normoblasty a erytrocyty. Za patologických okolností (nedostatek kyseliny listové nebo vitaminu B_{12}, které působí jako koenzymy při syntéze nukleových kyselin) se vytváří z buněk kostní dřeně megaloblasty, ze kterých se dále vyvíjejí makrocyty (buňky větší než erytrocyty). Makrocyty obsahují také větší množství hemoglobinu. Vyplavuje se jich z kostní dřeně podstatně méně než erytrocytů u zdravých jedinců. Vzniká chudokrevnost a je porušeno také zrání granulocytů a trombocytů.

4.4.1.3.1 Megaloblastická anémie z nedostatku kyseliny listové

Příčiny nedostatku kyseliny listové jsou růst plodu a placenty, vícečetné těhotenství, brzy po sobě následující gravidity, těžká hyperemesis gravidarum, zánětlivá onemocnění průběhu gravidity, špatné vstřebávání kyseliny listové u malabsorpčního syndromu, sideropenická anémie může vést k sekundárním ztrátám kyseliny listové, nedostatek kyseliny listové před a během těhotenství, některé léky (sulfonamidy, antiepileptika, furantoiny, phenytoin).

Nedostatek kyseliny listové vykazuje asi 60 % žen v graviditě. Výskyt nedostatku kyseliny listové je podmíněn regionálně (záleží na krajových zvyklostech ve složení potravy). Rozeznáváme latentní nedostatek kyseliny listové (v séru je nedostatek kyseliny listové, avšak množství této kyseliny v erytrocytech je normální), manifestní nedostatek (hodnoty kyseliny listové jsou sníženy v séru i erytrocytech), dekompenzovaný nedostatek (snížení množství kyseliny listové v séru i erytrocytech, laboratorní nález megaloblastické anémie). Nedostatek kyseliny listové během těhotenství může mít teratogenní účinek.

Klinické příznaky jsou podobné jako u těhotné se siderotickou anémií. Zřetelnější jsou dyspeptické potíže jako zvracení, průjem, nechutenství, poruchy polykání, zánět jazyka, mírné slizniční projevy krvácení.

Laboratorně zjišťujeme snížený počet erytrocytů, jejich nerovnoměrnou velikost, výskyt makrocytů a megaloblastů. Množství hemoglobinu a hematokrit jsou snížené. Krevní sérum může být nažloutlé zvýšením hladiny bilirubinu z rychle se rozpadajících makrocytů.

Léčba spočívá v podávání kyseliny listové 5 – 10 mg denně, zároveň je vhodné podávat železo. V terapii je nutno setrvat ještě 14 dní po porodu. U těžkých forem je vhodná transfuze.

4.4.1.3.2 Megaloblastická anémie z nedostatku vitaminu B_{12} (Addisonova-Biermerova megaloblastická anémie)

V tomto případě nejde nedostatek tohoto vitamínu v potravě, nýbrž o poruchu jeho vstřebávání. Základní příčinou je atrofie žaludeční sliznice (zcela chybí kyselina chlorovodíková) a deficit vnitřního faktoru, obojí vede k chybění vitamínu B_{12} a k následné poruše nukleoproteinů a vzniku megaloblastů v kostní dřeni.

Příznaky jsou stejné jako u předešlých anémií, plus se objevují příznaky neurologické, které se zhoršují při podávání kyseliny listové.

Tento typ anémie se vyskytuje velmi vzácně. Ženy trpící touto chorobou bývají často sterilní, pokud dojde ke koncepci, léčba spočívá v podávání vitaminu B_{12} intravenózně, doporučuje se i podání malých dávek železa *(6, 7, 9)*.

4.5 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je syndrom, charakterizovaný neschopností organismu zpracovávat glukózu a udržovat její hladinu ve fyziologických rozmezích v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Jedná se o závažné onemocnění, které může způsobovat řadu dalších komplikací, jako jsou poškození ledvin (nefropatie), nervového systému (neuropatie), oční sítnice (retinopatie) a další.

V případě těhotenství je situace trochu komplikovanější. U zdravých žen dochází během těhotenství k řadě metabolických změn. Zvýší se hladina pohlavních hormonů (estrogenu a progesteronu). Dále je zvýšena hladina dalších hormonů: kortikoidů, které obecně zvyšují glykémii. V krvi se navíc objevuje placentární laktogen, což je silný antagonista inzulínu. Výsledkem těchto hormonálních změn je tendence k růstu hladiny glukózy v krvi, glukózové intoleranci. Tělo matky je nuceno zvýšit syntézu inzulínu. K tomuto zvýšení dochází především během třetího trimestru těhotenství. Výskyt diabetu je tedy v době těhotenství vyšší a v tomto období dochází rovněž k projevům specifického typu diabetu tzv. gestačního diabetu.

Z epidemiologického hlediska jsme svědky prudkého nárůstu diabetu v populaci, tím stoupá i výskyt diabetu u těhotných pacientek. Pokud k těhotným s manifestním diabetem připočteme ženy s diabetem gestačním je počet těhotenství komplikovaných cukrovkou zhruba 1 %.

Vznik diabetu není dosud plně osvětlen. Diabetes není zcela jednotným onemocněním. Na vzniku se podílí porucha v některé části životní cesty inzulínu (tvorba, menší biologická účinnost, nedostatečná citlivost periferních tkání), poruchy imunologického charakteru (vznik protilátek proti inzulínu), nutriční faktory (nadměrný energetický příjem, příjem alkoholu vedoucí k pankreatitidě a jaterním poškozením, nadbytek rafinovaných cukrů a nedostatek hrubé vlákniny). Důležité jsou i genetické vlivy, diabetes je považován za onemocnění multifaktoriální s polygenní genetickou složkou. Diabetogenní konstituce je podmíněna souhrou několika genů za spoluúčasti genetických zevních činitelů.

Při léčbě diabetu v těhotenství je nutná spolupráce s psychologem, rehabilitační pracovnicí a dietní sestrou. Z psychologických důvodů je vhodné omezit hospitalizace v nemocnicích na minimum, přesto se předporodní hospitalizace doporučuje. Žena je pod přísným dohledem odborníků a kompenzace glykémie je jednoduší. Je nižší riziko vzniku preeklampsie, plod může být intenzivně monitorován a lékaři mají dostatek času ke stanovení strategie porodu.

4.5.1 Diabetes mellitus I.typu (inzulín dependentní)

Diabetes mellitus I.typu je způsobena nefunkčností beta buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní. Toto onemocnění obvykle postihuje osoby mladší dvaceti let. Jedná se o autoimunitní reakci organismu, na jejímž podkladě dochází ke zničení vlastních beta buněk pankreatu. Tyto autoimunitní reakce mohou být iniciovány např. virovou infekcí. Také existují

genetické predispozice k možnosti vyvolání autoimunitní reakce. Pacientka s tímto typem diabetu je léčena výlučně humánními inzulíny, případně novými inzulínovými analogy. Při dodržování obecných zásad jako např. dietních návyků, dostatku pohybu, přiměřeného fyzického cvičení a častého monitorování glykémie, nehrozí pacientkám v souvislosti s těhotenstvím potíže a ani se nezvyšuje riziko komplikací.

Těhotné s tímto typem diabetu jsou inzulín dependentní a jsou velmi náchylné ke ketoacidoze. Již v prvním týdnu těhotenství se může projevit ketoacidóza ranní ketonurií na lačno. Ta je způsobena zvýšením tkáňové citlivosti k inzulínu a objeví se ještě dříve než nauzea a zvracení omezí příjem potravy. U těchto pacientek jsou začátkem prvního trimestru běžné hypoglykémie. Nauzea a zvracení spolu se sníženým kalorického příjmu vyžadují snížení běžných dávek inzulínu. S postupujícím těhotenstvím se zvyšuje potřeba dodávání inzulinu zhruba o 30 % nad dávky podávané mimo těhotenství. Dávky inzulínu musí být určovány na základě přísné diabetické kontroly glykemií vzhledem k tomu, že předávkování vede k hypoglykémii (nebezpečí je hlavně v noci). Ženy se musí včasně odhalit symptomy hypoglykémie, aby nedošlo k poklesu glykémie pod 1,7 mmol/l, kdy hrozí ztráta vědomí.

Pokud těhotná udrží glykémii v rozmezí 4 – 7 mmol/l, je riziko pro vyvíjející se plod zcela minimální. Riziko snižuje i podávání inzulínových analogů, které usnadňují kompenzaci této nemoci. Inzulínové analogy vznikají záměnou určitých aminokyselin v řetězci lidského inzulínu. Příkladem inzulínových analogů jsou inzulín lispro, aspart inzulín, inzulín glargin. Tyto inzulíny mají především velice rychlý nástup účinku a je možné je podávat těsně před jídlem, některé dokonce i po něm. Jelikož se tyto inzulíny nezískávají ze zvířat (připravují se bakteriální produkcí), je riziko alergií a tvorby protilátek nepatrné. V případě těhotenství se předpokládá, že nebudou mít negativní účinek na plod. Kvůli nedostatku informací potvrzující jejich neškodnost se hromadné podávání analogů v těhotenství zatím nedoporučuje.

4.5.2 Diabetes mellitus II.typu (non inzulín dependentní)

Toto onemocnění je způsobeno nejčastěji rezistencí tkání organismu na inzulín, sníženou nebo opožděnou tvorbou inzulínu (vzhledem k jídlu). Vytvoření rezistence se nejčastěji vyskytuje u obézních osob. U tohoto typu diabetu se doporučuje především dieta a redukce hmotnost (toto se doporučuje před otěhotněním nikoli po koncepci). Jestliže dietní opatření nejsou dostatečně účinná, je nutné nasazení farmakoterapie. Sekrece inzulínu bývá zachována, jen jeho množství je nedostačující. Proto postačí podávání perorálních antidiabetik, které zvyšují sekreci inzulínu pankreatem, a podávání inzulínu není nutné. V těhotenství se podávání perorálních antidiabetik nedoporučuje, proto se ženy plánující těhotenství převádějí na inzulínovou terapii. Většina léků na rozdíl od inzulínu velice dobře prochází placentou a mohou ohrozit vývoj embrya zejména v prvním trimestru. Dalším rizikem je období po porodu, kdy může u novorozence, v jehož organismu se nacházejí perorální antidiabetika, dojít k vážným hypoglykemiím.

Diabetes mellitus II.typu může být pro těhotenství rizikový. A to v případě, že mu není věnována dostatečná pozornost. Riziko je zde jak pro matku, tak také pro vývoj plodu.
V současné době je ve vyspělých zemích zaznamenán rostoucí trend výskytu diabetu II. typu u těhotných a bohužel u stále mladších žen. Obecně se tento typ vyskytuje u starších žen, často obézních. Už v dobách tří až jednoho měsíce před otěhotněním se doporučuje diabetickým ženám dosáhnout maximální kompenzace.

Těhotná žena by měla mít hodnoty glykémie nalačno nižší než 5,6 mmol/l, hodinu po jídle nižší než 7,7 mmol/l a dvě hodiny po jídle nižší než 6,6 mmol/l. V případě špatné kompenzace těhotné ženy dochází k hyperglykémii. Zvýšená hladina glukózy způsobuje neenzymatickou glykaci proteinů, kdy jsou bílkoviny cév a tkání poškozené nevhodným navázáním molekul glukózy, která se při hyperglykémii vyskytuje ve vysoké koncentraci v krvi. Tento proces je jednou z příčin teratogenního efektu špatně léčeného diabetu a rovněž může vést k poškození funkce placenty. Dalším teratogenním nebezpečím pro embryo je tvorba ketolátek, které se mohou vytvořit při nedostatečném přísunu inzulínu a při nedostatečném přísunu sacharidů (méně než 50 gramů denně). V tomto případě dochází k hladovění určitých tkání, tělo se brání tím, že štěpí tuky a mastné kyseliny. Vedlejší produkt tohoto štěpení jsou toxické ketolátky. Hyperglykémie je doprovázena glykosurií a polyurií, těhotná žena tak může být dehydratovaná, což představuje nebezpečí pro plod.

V případě špatné kompenzace diabetu je nebezpečí vyššího výskytu předčasných porodů, spontánních potratů a závažných malformací plodu, které mohou být obecně až čtyřikrát častější než u zdravých žen. Riziko malformací plodu je u nekompenzovaných matek až 10 %. Nejčastější vrozené vývojové vady se týkají poškození srdce. Dále následuje poškození nervového systému, urogenitálního traktu a poškození obličeje.

Ženě hrozí riziko polyhydramnia, obtížného porodu extrémně velkého dítěte (větší než 4000 g) a některých infekcí. U žen s diabetem trvajícím deset až dvacet let může dojít ke skrytému poškození ledvin, k jehož odmaskování obvykle dochází právě v době těhotenství. Při tomto poškození ledvin se dostávají do moči bílkoviny, dochází k diabetické proteinurii.

V případě dobré kompenzace diabetu, intenzifikované léčby inzulínem (čtyřikrát denně) nebo inzulínovou pumpou, častým selfmonitoringem glykémie (alespoň pětkrát denně), sledováním hodnot glykovaného hemoglobinu (měsíčně) a sledováním hodnot fruktosaminu, je možno výše uvedená rizika značně eliminovat.

Hodnoty glykémie by se neměly na delší dobu dostat pod 4,9 mmol/l, existuje zde riziko výskytu hypoglykemie, která je nebezpečná pro matku i plod. Jejich důsledek může být zpomalení růstu a vývinu plodu, snížení porodní hmotnosti a matka může upadnout i do hypoglykemického šoku.

U žen s diabetes mellitus se doporučuje užívat kyselinu listovou v dávkách 5mg denně jako embryoprotektivum a to nejméně měsíc před otěhotněním a během celého prvního trimestru.

4.5.3 Gestační diabetes mellitus

Gestační (těhotenský) diabetes je běžné onemocnění komplikující přibližně 4 % těhotenství. Jednoduše jej můžeme definovat jako intoleranci sacharidů, která začíná v průběhu právě probíhajícího těhotenství. Jde o stav, kdy dříve zdravá žena nedokáže v těhotenství vytvořit potřebné množství inzulinu.

V případě gestačního diabetu dochází u ženy k hyperglykémii, která má negativní důsledky. Glukóza slouží k výživě embrya a plodu a velmi dobře prochází placentou. V případě hyperglykémie ve druhém a třetím trimestru zaregistruje slinivka břišní plodu nefyziologicky zvýšenou hladinu glukózy. Plod na obranu zvýší vlastní produkci inzulínu (fetální hyperinzulínismus). Produkci inzulínu plodem je možno zaregistrovat již v desátém týdnu těhotenství. Inzulín je bílkovinná makromolekula, která není schopna procházet placentou z krve plodu do krevního oběhu matky a zůstává v krevním řečišti plodu. Zvýšená hladina inzulínu

vytvořená plodem sníží glykémii nejen v jeho krevním oběhu, ale i v krvi matky. S těmito pochody i prudce narůstá tuková tkáň plodu. Výsledkem je makrosomie plodu (více než 4000g). V případě makrosomie je při porodu ohrožena jak matka, tak i dítě. Porod je nutné vést císařským řezem. U plodu může drasticky zvýšená produkce inzulínu vyvolat poškození jeho pankreatických beta buněk nebo do budoucna zvýšit riziko vzniku diabetu. Navíc se po porodu u novorozenců objevují těžké stavy hypoglykémie.

Nález gestačního diabetu může často odkrýt začínající, doposud skrytý diabetes mellitus II. typu. Obecně je riziko vzniku gestačního diabetu nízké u žen do 25 let s BMI nižším než 25 kg/m^2, u kterých se v rodině u příbuzných nevyskytuje diabetes mellitus.

Rizikové faktory pro vznik gestačního diabetu: obezita, příbuzenská pozitivní anamnéza, věk matky nad 25 let, jiné než bělošské etnikum, makrosomnie v anamnéze, rychlé přibývání na váze v těhotenství, přítomnost hypertenze popř. preeklampsie, porod mrtvého plodu, opakované potraty v anamnéze *(6, 7, 9)*.

4.6 Astma

Astma je jedním z nejčastějších onemocnění, která mohou komplikovat těhotenství. Astmatem trpí 7 % žen fertilního věku a 4 % nastávajících maminek. Pokud je astma dostatečně léčeno, není příčinou zvýšeného rizika pro matku ani pro dítě. Celková prognóza dětí narozených ženám s dobře vedeným astmatem během těhotenství je srovnatelná s prognózou dětí narozeným zdravým ženám. Proto je používání léčiv zaměřené na zjištění optimální kontroly astmatu odůvodněné dokonce i tehdy, nebyla-li jejich bezpečnost v těhotenství jednoznačně prokázána.

Během těhotenství se v průměru u jedné třetiny žen astma zhoršuje, u jedné třetiny se zlepšuje a u jedné třetiny zůstává nezměněno. Astmatické potíže se většinou zmírňují a zvýšená reaktivita dýchacích cest se snižuje. Pravděpodobně je to důsledek celkového stavu mírné imunosuprese v těhotenství, a zejména zvýšené tvorby hormonů – progesteronu a kortizolu. Astma se však může v těhotenství objevit poprvé.

V průběhu gravidity se pravděpodobně zhorší astma, které bylo těžké před otěhotněním, mírně probíhající astma se zlepšuje. U žen s nealergickým astmatem bývá těžší průběh onemocnění během těhotenství častější než u těhotných s alergickým astmatem. Pacientky mají často shodný průběh astmatu v dalším těhotenství. Astma se často velmi zhorší, pokud žena čeká dítě ženského pohlaví.

Zhoršení astmatu může být způsobeno gastroezofageálním refluxem, na který si některé ženy v průběhu těhotenství stěžují. Dalšími příčinami zhoršení mohou být rostoucí stres nebo záněty vedlejších dutin nosních, kterými těhotné ženy trpí sedmkrát častěji než ostatní populace.

Nebezpečí pro plod hrozí u žen, astmatiček, které nejsou adekvátně léčeny. Některé ženy však v souvislosti s otěhotněním přeruší užívání léků z obavy, aby neovlivnily vývoj plodu. U těchto žen se výrazně zvyšuje riziko komplikací. Obzvláště nebezpečné je vysazení léčby hned na začátku těhotenství a v průběhu prvního trimestru. První tři měsíce těhotenství se zakládají všechny orgánové soustavy. Nekontrolované astma a případná hospitalizace může ohrozit plod hypoxií, dochází ke zpomalení růstu plodu, k předčasnému porodu dítěte s nízkou porodní váhou.

Všechny léky používané běžně léčbě astmatu jsou relativně bezpečné. Těhotenství astmatiček probíhá pod kontrolou alergologa a pneumologa. Všechny potřebné informace může těhotná dostat také při vyzvedávání léčiv v lékárně. Obecně platí, že riziko plynoucí z léčby astmatu je pro ženu i plod nižší než riziko nekontrolovaného, neléčeného astmatu.

U žen astmatiček je vhodné plánované těhotenství. Několik měsíců před otěhotněním je třeba mít astma co nejlépe pod kontrolou. Je vhodná návštěva specializovaného lékaře, který se věnuje léčbě těhotných astmatiček.

Léky používané pro léčení astmatu jsou při dodržování všech doporučení a zásad jejich správné aplikace bezpečné a nemají teratogenní efekt. Pro léčbu astma bronchiale se používají inhalační B2-mimetika, která uvolňují dýchací svaly a zabraňují jejich spazmu.

B2-mimetika s rychlým nástupem účinku – salbutamol (Ventolin N spray), terbutalin (Bricanyl Turbuhaller). Důležitým předpokladem pro správnou účinnost je jejich okamžité použití v případě dušnosti. Aplikují se jeden až dva vdechy během jedné minuty, při nedostatečném účinku se další vdech opakuje nejdříve za tři hodiny. Při vzestupné potřebě (více než čtyřikrát za den) je nutné vyhledat lékaře, který zváží další léčebný postup. Inhalační B2-mimetika s dlouhodobým účinkem se užívají pravidelně bez přímé souvislosti s aktuálním stavem astmatu. Nelze jejich dávku svévolně zvyšovat, protože je velká pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků u matky i u plodu. B2-mimetika užívaná perorálně mají také dlouhodobý účinek, užívají se před jídlem a je dobré je dostatečně zapít.

Další látkou používanou k potlačení zánětu bronchů během astmatu jsou kortikosteroidy. Inhalační kortikosteroidy jsou užívány při těžších formách astmatu, užívají se před jídlem a po inhalaci je nutné dobře vypláchnout ústa. Kortikosteroidy snižují lokálně imunitu a vznikají ústní kandidózy a ústní soor. Při současném podávání inhalačních B2-mimetik se doporučuje aplikovat nejprve B2-mimetika a teprve poté inhalační kortikosteroid.

Perorální kortikosteroidy, které jsou užívány při velmi těžkých formách astmatu, představují pro těhotnou a její plod větší riziko. Jedná se o látky, které celkově ovlivňují metabolizmus, a může se u nich projevit celá řada nežádoucích účinků. V těhotenství je jejich podání bezpečné při přesném dodržení dávkování a harmonogramu jejich užívání (ráno kolem sedmé hodiny, po jídle).

Méně časté je podávání teofylinů a anticholinergik. Jejich užívání musí indikovat specialista u těžkých forem astmatu a zcela individuálně u každé pacientky podle aktuálního stavu. Zvláštní oblast léčby astmatu představuje imunoterapie. Není doporučováno podávání alergenů (Phostal, Staloral) během těhotenství kvůli možné alergické reakci, která představuje velké nebezpečí pro matku i plod. V případě, že byla specifická alergenová terapie zahájena před otěhotněním a byla dobře snášena, může se v ní pokračovat dále i v průběhu těhotenství.

Vhodná je dieta obsahující vyšší příjem ovoce se zvýšeným obsahem draslíku – meruňky, broskve, švestky, banány, omezení přísunu soli, tuků a sacharidů.

4.7 Epilepsie

Epilepsie je komplex různých symptomů charakterizovaný opakovanými, spontánně vznikajícími epileptickými záchvaty. Záchvat je vyvrcholením epizody mozkové dysfunkce, jejíž příčinou jsou abnormální výboje mozkových neuronů. Odhaduje se, že asi 1% populace je postiženo epilepsií.

Až u 90 % žen s epilepsií probíhá těhotenství normálně a narodí se zdravé dítě. Komplikace však mohou nastat. Lékař by měl upozornit těhotnou pacientku na možná rizika a na vhodnou prevenci těchto rizik. Pacientka by měla být včas informována o teratogenitě antiepileptik, vedena k plánovanému těhotenství a řídit se obecnými doporučeními. Pacientky by

měly být převedeny na monoterapii a být podrobně informována o rizicích plynoucí z užívání konkrétního léčiva.

Dobře kompenzované pacientky s epilepsií mají minimální výskyt jakýchkoliv komplikací v průběhu těhotenství. Vyšší riziko vzniku malformací a některých defektů u dětí je především tehdy, užívá-li žena kombinaci více antiepileptik. Největší nebezpečí pro plod představuje samotný epileptický záchvat matky. Ženy s epilepsií rodí až dvakrát častěji děti s některými defekty neurální trubice a byl u nich zaznamenán i vyšší výskyt rozštěpů patra.

Cílem léčby epilepsie v těhotenství je stabilizace a optimální kompenzace epilepsie. V době před otěhotněním je ve většině případů pacientka převedena na monoterapii. V případě, že pacientka neměla minimálně dva roky žádný záchvat, je možné léky vysadit úplně. Vše se však musí konzultovat s příslušným specialistou. Velkým rizikem při léčbě epilepsie představuje polyterapie vysokými dávkami nevhodných kombinací antiepileptik. Nebezpečné jsou i velmi časté a silné záchvaty během prvního trimestru, které mohou vlivem svalových křečí matky vyvolat vážné nežádoucí účinky u plodu.

Starší generace léků jako jsou barbituráty (Sanepil, Bellaspon), hydantoiny (Sodanton) a kyselina valproová (Depakine, Everiden) mají teratogenní účinky a celou řadu nežádoucích účinků (sedace, vznik návyku aj.). Proto se k terapii epilepsie v těhotenství obecně nedoporučují. Pokud je jejich podání nevyhnutelné doporučuje se preventivné podání kyseliny listové a ve třetím trimestru vitamin K. Nevhodná je také kombinace karbamazepinu a kyseliny valproové.

Poměrně často užívanou skupinou léčiv jsou benzodiazepiny. Mají myorelaxační a zklidňující, při vyšších dávkách až sedativní účinek. Nejsou teratogenní a riziko pro plod je při jejich používání nízké. Při dlouhodobém podávání vyšších dávek existuje nebezpečí vzniku závislosti plodu, novorozence i kojence, kteří jsou k těmto látkám mimořádně vnímaví.

V případě, že se chystá žena s epilepsií otěhotnět, měla by informovat svého lékaře několik měsíců předem. Lékař jí upraví dávkování některých léků, pokud je možné, přeruší podávání léků úplně. Je nezbytné poučit pacientku o možném teratogenním účinku některých léků, ale zároveň ji varovat před svévolným vysazením léků, jelikož epileptický záchvat může plod nenávratně poškodit. Každá žena trpící epilepsií by se měla zajímat o léčiva, která užívá a o jejich bezpečnosti v těhotenství. Potřebné informace by měla pacientka dostat i při výdeji léčiv v lékárně.

Epileptickým pacientkám je doporučováno podávání kyseliny listové 10 mg denně, jako prevence nežádoucích účinků. Kyselina listová by se měla začít užívat alespoň tři měsíce před plánovaným otěhotněním a pokračovat až do porodu. Ve třetím trimestru se doporučuje pacientkám užívajícím antiepileptika podávat vitamin K 20 mg denně. Vitamin K se užívá jako prevence zvýšené krvácivosti při porodu, které se občas objevuje právě v souvislosti s užívání léků proti epilepsii *(7, 9,19)*

4.8 Migréna

Migréna je jednostranná, ataky pulzující, primární bolest hlavy střední nebo těžké intenzity. Doba jejího trvání je mezi čtyřmi hodinami a třemi dny a může být doprovázena nevolnostmi a zvracením, přecitlivělostí na světlo, zvuk a pachy. Migréna se zjednodušeně dělí na migrénu s aurou (ve 20 % případů) a bez aury (80 %). Aura doprovází migrenózní záchvat a obvykle bolesti hlavy předchází. Jedná se o smyslové vjemy, které nemají původ v okolí, nýbrž v nervové soustavě nemocné. Může jít o vjemy zrakové (záblesk), sluchové, čichové apod. Aura

je způsobena krátkodobým a nedostatečným prokrvením malých částí mozku. Podle lokalizace a následných projevů se rozlišuje aura zraková, sluchová, motorická a čichová. Ve většině případů trvá deset až třicet minut.

Samotné onemocnění se může projevit již v dětství (trpí jí okolo 6 % dívek a chlapců), k prudkému nárůstu pak dochází po pubertě a to především u dívek (na základě hormonálních vlivů). Celoživotní výskyt migrény u žen je okolo 15 - 20 %, u mužů je dvakrát až třikrát nižší. Nejčastěji tento problém postihuje ženy v reprodukčním věku. Záchvaty, které se poprvé objeví například až v padesáti letech, jsou podezřelé a vyžadují odborné vyšetření na specializovaném pracovišti. Po padesátém pátém roce u žen i mužů výskyt migrény klesá.

V těhotenství se migréna objeví asi u 20 % těhotných žen. Tyto ataky mohou být způsobeny výraznými hormonálními změnami, ke kterým dochází v souvislosti s těhotenstvím. Častější jsou však situace, kdy trvale zvýšené hladiny estrogenů během těhotenství vedou u řady žen k stabilizaci a ústupu migrenózních obtíží. Opačně je tomu v období po porodu a v případě menstruace, kdy se migréna vyskytuje častěji. U některých žen se však migréna může poprvé objevit právě až v průběhu těhotenství.

Bolest hlavy u těhotné ženy nemusí být pouze migrenózního původu. Poměrně časté jsou tenzní bolesti hlavy a také se může jednat o první projev vážného onemocnění preeklampsie. Další příčinou mohou být i probíhající infekční onemocnění (chřipka, angína).

Migrénu je možné pokusit se zvládnout nejprve postupy, které nevyžadují užívání léčiv. Nejdůležitější je nalézt tzv. individuální provokační spouštěcí faktory a snažit se jim vyhýbat. Mezi nejdůležitější spouštěče migrény patří nedostatek nebo nadbytek spánku, nedostatečný příjem tekutin, hypoglykémie, nadměrný přísun potravy, alkohol, únava, bolesti zubů, krku, očí. Dále ostré nebo blikající světlo, změny tlaku vzduchu, pachy, chutě, vůně (tvrdé sýry, čokoláda, citrusy, víno, pivo, pokrmy s glutamátem sodným), nadměrná fyzická činnost. Také náhlé přerušení příjmu kofeinu je silným spouštěčem migrény, proto se těhotných žen zvyklých pít větší množství kávy nedoporučuje její okamžité vysazení. U žen mohou mezi vyvolávající faktory patřit také antikoncepční přípravky, hormonální substituční léčba, menstruace a těhotenství. Na vlastní průběh migrény se ale obvykle podílí více faktorů.

Mezi aktivní nefarmakologické metody jak zvládnout či předcházet migréně patří relaxace, akupunktura, lehké kondiční cvičení, jóga, meditace, procházky aj. Samotná migréna jako taková nemá přímý vliv na embryo a plod, má však vliv na kvalitu života těhotné ženy a může negativně ovlivnit její zdravý životní styl potřebný pro zdárný vývoj dítěte. V případě přetrvávání bolestivých ataků se přistupuje k léčbě. Ta se dělí na léčbu akutní ataky a léčbu profylaktickou. Léčba akutní ataky se dále dělí na specifickou a nespecifickou.

4.8.1 Nespecifická léčba migrény

Pro léčbu migrény jsou používány nejčastěji léky ze skupiny analgetik, které patří mezi bezpečná, neteratogenní léčiva. Většina z nich je k dostání volně bez lékařského předpisu. Jejich užívání by vždy mělo být konzultováno s lékařem nebo lékárníkem. Při léčbě migrény se nejčastěji doporučují léky obsahující paracetamol, ibuprofen a kyselinu acetylsalicylovou.

Paracetamol (Mexalen, Paralen, Panadol) je asi nejběžnější léčivo, které se používá nejen pro léčbu migrény, ale obecně jako lék proti bolestem různého původu. Lze jej užívat v průběhu celého těhotenství. Pokud se používá krátkodobě a v běžných dávkách (500 mg) dva až třikrát denně, je zde minimální riziko projevu nežádoucích účinků.

Ibuproen (Brufen, Ibalgin, Ibuprofen AL, Nurofen) považujeme za poměrně bezpečný lék, pokud je užíván v prvním a druhém trimestru těhotenství. Ve třetím trimestru a v období před porodem je nutné pamatovat, že může způsobit velké problémy. Při podávání ibuprofenu v tomto období může u plodu dojít k předčasnému uzavření ductus arteriosus. Nebylo ale prokázáno, že by jednorázové použití tohoto preparátu ovlivnilo průchodnost ductus arteriosus. Dle při podávání ibuprofenu může dojít k nefyziologickému prodloužení těhotenství a zvýšení rizika krvácení během porodu jak u matky, tak u novorozence. Relativně bezpečné by mělo být podávání 400 mg ibuprofenu maximálně třikrát denně.

Podobně účinná jako ibuprofen má i kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin). Platí pro ni stejná omezení jako ibuprofen ve třetím trimestru.

U léčby migrény se často používají léky, které kromě uvedených látek obsahují ještě kofein. Kofein zesiluje analgetický účinek, maximální denní dávka kofeinu bezpečná v těhotenství je 300 mg. Vyšší dávky kofeinu jsou spojovány s nízkou porodní váhou. Obecně se nedoporučuje používat přípravky proti bolesti, které obsahují kombinace více látek (Ataralgin, Saridon, Valetol aj.). Může dojít k zesílení negativních účinků jednotlivých složek a projevům vážných nežádoucích účinků u matky i plodu.

V případě těžkých migrenózních stavů může lékař předepsat léky, které jsou velmi účinné pro tlumení bolesti. Případem jsou přípravky obsahující kodein, tramadol apod. O jejich použití však striktně rozhoduje ošetřující lékař, který vysvětlí pacientce možná rizika plynoucí z jejich užívání.

4.8.2 Specifická léčba migrény

Při léčbě migrény se setkáváme s léky ze skupiny námelových alkaloidů – ergotamin, dihydroergotamin. Tyto látky se však nesmí používat v období těhotenství ani kojení. I u netěhotných pacientek se od užívání těchto léků upouští a nahrazují se modernějšími léčivy triptany. Triptany jsou léčiva vysoce účinná při již probíhajícím rozvinutém migrenózním záchvatu. Mezi zástupce patří sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, rizatriptan, elatriptan a další. Tato léčiva mají málo závažných nežádoucích účinků a navíc úspěšně potlačují nevolnost a fotofobii. Triptany jsou určené jen na bolesti migrenózního typu, na jiné bolesti účinné nejsou. Kromě klasického perorálního podávání je možné je podávat ve formě nosního spreje nebo injekčně. Užívání tiptanů v těhotenství se obecně nedoporučuje, ale v případě velmi silných migrenózních stavů je možné uvažovat o jejich podání v těhotenství. Přímá teratogenita triptanů nebyla prokázána, na základě dosavadních zkušeností lze usuzovat na jejich bezpečnost, ale zatím u těchto relativně nových léčiv chybí dostatek informací z praxe. Proto jsou doporučována jen u případů, kdy nezabírají jiná léčiva.

4.8.3 Preventivní léčba migrény

Preventivní léčba je vhodná, pokud se migrenózní ataky objeví dvakrát až třikrát během měsíce, nebo v případě, kdy se vlastní ataky těžko zvládají výše uvedenou léčbou. Je doporučována také v případě, kdy ataky trvají velmi dlouhou dobu (více než 48 hodin) a je tedy vhodné jim předcházet. Od preventivní léčby se očekává omezení počtu záchvatů i jejich intenzity. Málokdy se však podaří záchvaty odstranit úplně. Délka preventivní léčby je obvykle v rozmezí šesti až dvanácti měsíců. Očekávaný efekt se dostaví během jednoho až tří měsíců od zahájení léčby. Po jejím ukončení potrvá efekt ještě několik dalších měsíců. Obecně se pro

preventivní léčbu migrény vybírají léčiva, která mají co nejméně nežádoucích účinků. Ideální je provést preventivní kůru v období před otěhotněním a v prvním trimestru neužívat jiná léčiva.

Jedním z bezpečných profylaktických léčiv je magnesium laktát (Magnesium lacticum. Magnesium šumivé tablety) v dávce 500 mg jednou až dvakrát denně. V případě nutnosti nasazení intenzivnější léčby je možná adjuvantní léčba bolesti antihypertenzivy, antiepileptiky či antidepresivy. Podávání těchto preparátů je možné jen pod dohledem specializovaného lékaře a v případě otěhotnění nebo plánovaného těhotenství je nutná konzultace s gynekologem *(7, 8)*.

4.9 Chřipka a nachlazení

Chřipka je virové onemocnění, které postihuje převážně dýchací cesty a má výrazné celkové příznaky jako je horečka, bolesti svalů, kloubů a hlavy. Onemocnění se vyskytuje často v epidemiích, popř. pandemiích. Virus existuje v několika typech s možností částečné proměny. Přenáší se obvykle kapénkovou nákazou a první příznaky se objevují již krátce po nakažení (většinou za několik hodin, výjimečně až za tři dny). Onemocnění má většinou mírný průběh, nebezpečné může být u oslabených, či jinak postižených jedinců (starých osob nebo lidí se srdečními poruchami). Protože se jedná o virové onemocnění, neexistuje léčivo potlačující přímo původce onemocnění. Antibiotika se podávají pouze při komplikacích nebo osobám s jiným závažným onemocněním, ale vlasti chřipku neléčí, ani nezkrátí její průběh.

Rýma je někdy komplikována zánětem vedlejších nosních dutin, který se ve většině případů musí léčit antibiotiky. Kašel, zejména dlouhotrvající a dráždivý, je vyčerpávající pro celý organismus matky.

Léčba nachlazení, popř. chřipky v těhotenství se neliší od klasické léčby. Důležitý je klid na lůžku, žádná námaha, dostatečný příjem tekutin a vitaminů pocházejících z ovoce a zeleniny. V případě, že onemocnění doprovází nepříjemné příznaky jako rýma a kašel, je nutné použití léčiv konzultovat s lékařem nebo lékárníkem. Podceňovat by se neměla vysoká teplota, zejména překročí-li 38 stupňů Celsia, tyto hodnoty jsou pro plod teratogenní. Pokud vysoká teplota neustupuje a objevují se další příznaky v podobě bolestí ledvin nebo průdušek, je nutné vyhledat lékaře.

Obecně panuje názor, že je při nachlazení vhodné podávat vysoké dávky vitaminu C. Ačkoliv je vitamin C považován za bezpečný, neměla by denní dávka v těhotenství překročit 500 mg. Je nutné si dávat pozor na přípravky obsahující až dvojnásobné množství tohoto vitamínu. V těhotenství je také vhodné se vyvarovat kombinaci více multivitaminových preparátů, které nejsou přímo určeny pro užívání v období těhotenství. Neměly by se také používat ve vodě rozpustné formy vitamínů, které mohou u citlivých žen vyvolat žaludeční obtíže. Vhodnější jsou naopak tablety s prodlouženým uvolňováním, které stačí užívat jednou denně.

Velký pozor by si těhotná žena měla dát na bylinné preparáty a čajové směsi. Hodně léčivých rostlin vice či méně ovlivňuje dělohu a ve vysokých dávkách můžou vyvolat i potrat. V době těhotenství se nesmí používat šalvěj ani přípravky ji obsahující. Šalvěj byla shledána jako škodlivá pro plod a je podezřelá z teratogenity. K léčbě nachlazení se používají přípravky obsahující echinaceu. Tato bylina byla shledána jako bezpečná pro užívání v době těhotenství. Lze ji užívat v několika lékových formách, vhodnější je sirup než kapky, které obsahují vyšší množství alkoholu. Neměla by se používat déle než osm týdnů kvůli riziku možného poškození jater.

4.9.1 Léčba rýmy

Rýma je zánět nosní sliznice, je obvykle virového původu, často je součástí zánětu horních cest dýchacích. Vzhledem k virovému původu rýmy proti ní neexistuje žádný lék, který by jí dokázal účinně vyléčit. Používají se nosní kapky nebo spreje, které způsobí zúžení rozšířených cév nosní sliznice a odstraňují tak její prokrvení a tedy „ucpání nosu“. Dlouhodobé použití vede k poškození sliznice a krvácení z nosu. Často také vzniká závislost na tyto přípravky. Vyhnout by se jim měly zejména těhotné s vyšším krevním tlakem, neboť tyto látky krevní tlak dále zvyšují.

Nejčastěji používané nosní kapky obsahují oxymetazolin (Nasivin, Oamet), xylometazolin (Olynth, Otrivin), nafazolin (Sanorin). Nosní spreje se obecně považují za vhodnější než kapky. U oxymetazolinu a xylometazolinu používaných v nosních sprejích jen velmi malé množství léčiva dosáhne krevního oběhu matky, proto je pravděpodobnost poškození plodu velmi malá. Pokud jsou tedy nosní spreje používány maximálně 7 dní a podle doporučeného dávkování, je výskyt nežádoucích účinků minimální. I přes to se používání těchto látek v těhotenství nedoporučuje. Bezpečnou léčbu rýmy představují spreje obsahující mořskou vodu (Sterimar), vincentku nebo masti s obsahem silic.

Existují léky ve formě tablet, které potlačují nepříjemné příznaky chřipky a nachlazení. Příkladem jsou přípravky Modafen, Nurofen stopgrip, Paralen plus, Coldrex aj. Obsahují kombinaci několika účinných látek. Jejich podání se v těhotenství nedoporučuje ani k jednorázovému podání.

4.9.2 Léčba kašle

Kašel je obranný reflex sloužící k udržování průchodnosti dýchacích cest. Vzniká podrážděním citlivých oblastí v dýchacích cestách (hrtan, průdušnice, velké průdušky). Při prudkém výdechu dochází k výraznému zvýšení tlaku v plicích, s jehož pomocí se vytlačí např. nežádoucí těleso. Toto zvýšení tlaku může však při déletrvajícím kašli poškodit dýchací svaly a zhoršovat krevní oběh, celý organismus se unavuje a zhoršuje se spánek.

Kašel může být neproduktivní (suchý) nebo produktivní (vlhký s vykašláváním hlenu). K tlumení kašle se používají antitusika. Nadměrné potlačování kašle není žádoucí, protože může docházet k zadržení hlenu. Jako antitusikum bezpečné v těhotenství se doporučuje dextromethorfan (Humex sirup, Robitussin antitusikum sirup).

Často používaným antitusikem jsou léky obsahující butamirát (Sinecod, Tussin). Není doporučováno užívat butamirát během prvního trimestru z důvodu nedostatku údajů o jeho bezpečnosti. Ve druhém a třetím trimestru by jeho podání nemělo představovat vyšší riziko ani pro matku ani pro plod.

4.9.3 Léčba bolesti v krku

Bolest v krku bývá častým příznakem nachlazení, ale také angín a zánětů dýchacích cest. Těhotná žena by měla vyhledat lékaře v případě, že bolesti trvají déle než pět dní, při obtížném a namáhavém dýchání a polykání. Na bolesti tohoto charakteru jsou k dispozici přípravky ve formě tablet, které se rozpouštějí v ústech, dále spreje a kloktadla.

V těhotenství se nedoporučují přípravky s obsahem lokálních anestetik, která se používají k tlumení silných bolestí v krku. V těhotenství lze používat tridekanamin adipát (Septisan), chlorhexidin (Septofort). Velmi vhodný a zcela bezpečný je preparát Bioparox s účinnou látkou

fusafungin, který se inhaluje čtyřikrát denně do dutiny ústní. V těhotenství bezpečné jsou i bylinné pastilky (kromě šalvějových) a Vincentky (pastilky s minerální vodou).

Z kloktadel lze doporučit heřmánkový čaj nebo tinkturu z heřmánku, práškové salinické kloktadlo a minerální vodu Vincentku. V těhotenství se neporučují přípravky s obsahem jodu (Jox). Existuje zde možnost ovlivnění štítné žlázy u matky i plodu.

Při léčbě bolestí v krku, stejně jako u kašle, je nutný dostatečný příjem tekutin. Osvědčeným prostředkem je pití čaje s medem a citronem (med je však nutné dávat až do vlažného čaje, aby nedošlo ke znehodnocení účinných látek). Také zvlhčování vzduchu v místnosti pomáhá tlumit bolesti a usnadňuje léčbu.

4.9.4 Léčba hypertermie

Hypertermie je stav, kdy dochází k nefyziologickému zvýšení tělesné teploty nad 37stupňů Celsia. K nejčastějším příčinám patří infekční onemocnění (nachlazení, chřipka, zarděnky atd).

Hypertermie je prokázaným teratogenem a proto by se v těhotenství neměla podceňovat. Při vyšší teplotě a jejím dlouhodobém působení dochází k výraznému zvýšení rizika potratu a vzniku vývojových vad.

Léčba je možná podáním antipyretik. Pokud jsou podávány krátkodobě a po konzultaci s lékařem, je jejich podání zcela bezpečné a bezesporu na místě. Z účinných látek jsou v těhotenství doporučovány kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a paracetamol. Každá má své výhody, nevýhody i omezení použití.

Kyselina acetylsalicylová (Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin) je používaná jako antipyretikum, analgetikum. Vzhledem k tomu, že se tato používá již velmi dlouhou dobu, jsou poměrně dobře známy její nežádoucí účiny. Nedoporučuje se překračovat dávku 1200 mg za den. Při užívání kyseliny acetylsalicylové v době třetího trimestru může dojít ke zvýšení rizika krvácení během porodu jak u matky, tak u novorozence (může dojít ke krvácení do mozku). Velmi vysoké dávky podávané v prvním trimestru můžou způsobit vznik defektu trávicí trubice u novorozenců a poškození ledvin.

Ibuprofen (Ibalgin, Ibuprofen AL, Nurofen) patří mezi nejspolehlivější léčiva z této skupiny. V těhotenství je ibuprofen lékem volby. Je však nutné vzít v potaz studie, které prokazují při dlouhodobém užívání hypertenzi a vyšší pravděpodobnost potratu. Při krátkodobém užívání je v prvním a druhém trimestru výskyt nežádoucích účinků i možnost výskytu vývojových vad velmi malá. Ve třetím trimestru hrozí předčasný uzávěr ductus arteriosus.

Paracetamol (Paralen, Panadol) patří mezi bezpečné léky pro snížení vysoké teploty v těhotenství. Je k dispozici ve formě tablet, čípků a sirupu. Doporučené dávkování by nemělo překročit třikrát denně 500 mg. Paracetamol prochází placentou, ale při jeho podání nebylo zjištěno zvýšené riziko vývojových vad ani nežádoucích účinků. Je to jediné léčivo, které lze pro snížení teploty užívat i v období třetího trimestru a před porodem.

Výskyt hypertermie v těhotenství představuje významné riziko pro plod. Farmakoterapie by se měla zahájit při teplotě vyšší než 38 stupňů Celsia. Těhotná by se měla poradit s lékařem nebo lékárníkem a být poučena o přesném dávkování a možných rizicích. Při výběru vhodného léčiva dáváme přednost monokomponentním přípravkům před kombinovanými.

Je nutné si uvědomit, že hypertemii může vyvolat i delší pobyt v horké lázni či sauně. Prospěšný je pouze krátký pobyt v sauně a to pouze u žen, které pravidelně navštěvovaly saunu i před otěhotněním *(7,8)*.

5. Antibiotická léčba v těhotenství

Antibiotika patří mezi léčiva, která těhotné pacientky striktně odmítají ze strachu před nežádoucími účinky. Je však nutné si uvědomit, že neléčená infekční onemocnění mohou mít mnohem horší následky než léčba antibiotiky. Pokud je léčba vedena zkušeným odborníkem a pacientka dodržuje přesná pravidla užívání, je nebezpečí pro plod zcela minimální a v porovnání s vývojovými vadami způsobenými mikrobiální infekcí zanedbatelné.

V časném období těhotenství patří infekční onemocnění k hlavním příčinám chromosomových poruch a spontánních potratů. Během druhého a třetího trimestru mohou vyvolat předčasný porod, případně předčasný odtok plodové vody s vysokým rizikem infekce pro novorozence i matku v šestinedělí.

Často se vyskytují případy, kdy žena užívá antibiotikum v době, kdy ještě neví, že netěhotná. I když žádný lék nelze považovat za naprosto bezpečný, podání antibiotika, a to ani kontraindikovaného, není považováno za důvod k umělému ukončení těhotenství.

5.1 Infekční onemocnění u těhotných žen

Imunologická ochrana proti infekcím není v těhotenství snížena. Přesto dochází ve spojitosti s těhotenstvím k typickým infekčním onemocněním, jako jsou infekce močových cest, vaginální kandidózy a endometritidy až sepse vyvolané přestupem infekce z vagíny. Kromě toho se můžou v těhotenství projevit latentní infekce.

V prvním trimestru je plod nejvíce ohrožen virovými infekcemi, které postihují též placentu a mohou být příčinou vývojových vad, popřípadě smrti. Zhruba od čtrnáctého týdne těhotenství prostupují placentou do plodu mateřské imunoglobuliny. Díky pasivně přenesené imunitě se plod stává imunokompetentní. Infekce může poškodit plod jednak přímými patogenními mechanismy, jednak v důsledku sníženého přívodu živin a kyslíku, zvyšuje se riziko předčasného porodu. V průběhu porodu existuje nebezpečí přenosu virových i bakteriálních infekcí. Příčinná souvislost s infekcí se předpokládá asi u poloviny spontánních předčasných porodů.

5.2 Antimikrobiální léčiva

Cílem antibiotické léčby bakteriálních infekcí v těhotenství je zabránit vážné poruše zdraví matky a jejího dítěte. Volba antibiotika závisí primárně na druhu prokázaného nebo předpokládaného infekčního agens a na spektru rezistence. Při volbě antibiotika je nutné brát v úvahu stadium gravidity, stupeň vývoje plodu a případné nežádoucí účinky léčiv.

5.2.1 Antibiotika vhodná pro podávání v těhotenství

Ve všech trimestrech gravidity jsou lékem volby peniciliny. V souvislosti s jejich podáváním nebyly pozorovány vývojové anomálie plodu ani jiné nežádoucí účinky na plod. Peniciliny procházejí placentou a jejich clearance je v graviditě zvýšená. U těhotné ženy je nutno vyloučit alergii na penicilin.

Rovněž cefalosporiny procházejí placentou a v terapeutických dávkách nemají nežádoucí účinky na plod. V graviditě je třeba počítat s tím, že jejich clearance zvýšena, a podle potřeby

upravit dávkování. Vzhledem k tomu, že cefalosporiny druhé a třetí generace mohou vyvolat autoimunitní reakce, doporučuje se užívat nejdéle známé preparáty první generace.

Erythromycin patří také k léčivům bezpečným pro fétus i embryo, vzhledem ke své velikosti však obtížně prostupuje placentou do krevního oběhu plodu. Novější makrolidová antibiotika (azithromycin, clarithromycin, roxithromycin) by se neměla v graviditě používat vzhledem k nedostatku zkušeností. Clarithromycin se z terapeutického hlediska jeví jako zvláště výhodný, protože prostupuje placentou lépe než erytromycin a je účinný také u mykoplasmových infekcí. Je však podezřelý z teratogenity, proto se nedoporučuje.

Z beta-laktamové skupiny jsou bezpečné též propenem a imipenem. Mají široké antibakteriální spektrum, ale měly by být rezervovány pouze pro případy rezistence mikrobů na běžná antibiotika.

5.2.2 Antibiotika s indikačním omezením

Linkosamidy se sice těhotným ženám již podávají a nebyly zjištěny teratogenní účinky. Při léčbě clindamycinem se vyskytuje ve 2 – 10 % pseudomembranózní enterokolitida. Z toho důvodu by linkosamidy měly být vyhrazeny pouze pro infekce rezistentní vůči penicilinům, cefalosporinům a erytromycinu.

Aminoglykosidy by neměly být v těhotenství podávány, protože jejich nežádoucí ototoxické a neurotoxické účinky mohou postihnout matku i plod. Kontraindikace platí zejména pro první čtyři měsíce gravidity. Výjimkou jsou život ohrožující infekce, kdy je nutno u konkrétní pacientky uvážit poměr rizika a očekávaného prospěchu. Totéž platí o glykopeptidech, kteří jsou neurotoxické a pravděpodobně mají i teratogenní potenciál, takže se řadí mezi léčiva rezervovaná pouze pro stavy ohrožující život.

Sulfonamidy v současné době nepatří k léčivům první volby, mohou však sloužit jako terapeutická rezerva, zejména v kombinaci s cotrimoxazolem. Indikační omezení jsou však nezbytná. Protože sulfonamidy zasahují nežádoucím způsobem do metabolismu kyseliny listové, zvyšují riziko defektů neurální trubice. Podávání sulfonamidů gravidní ženě v období před porodem může u novorozence, zvláště předčasně narozeného, vyvolat hyperbilirubinémii.

Metronidazol a chloramphenicol mají v léčbě gravidních žen obdobné postavení jako sulfonamidy. Nejsou sice známy žádné případy teratogenního účinku, ale jsou z teratogenity a mutagenity podezřelé. Mtronidazl zvyšuje riziko předčasného porodu. Chloramphenicol je při podání ve třetím trimestru příčinou šedého syndromu u novorozence.

5.2.3 Antibiotika kontraindikovaná v těhotenství

Chinolony jsou v těhotenství kontraindikovány jednak pro nedostatek zkušeností, jednak vzhledem k riziku poškození chrupavek, které bylo zjištěno u zvířat.

Tetracykliny se nesmějí podávat v prvních čtyřech měsících gravidity, protože mohou u plodu vyvolat poruchy kostí a zubů, popřípadě kataraktu. Nebyly však pozorovány žádné vývojové anomálie, proto není indikováno umělé ukončení těhotenství, jestliže těhotná žena nedopatřením lék užívala. U těhotných žen byly popsány hepatotoxické a nefrotoxické účinky tetracyklinů *(17,18)*.

Závěr:

Užívání léčiv během těhotenství je často diskutováno a existují na něj rozporuplné názory. Pokud je to možné, je vhodné se užívání léčiv v graviditě vyhnout. Existují však případy, které podání léčiv vyžadují. Následky mikrobiální infekce nebo jiná onemocnění probíhající v mateřském organismu jsou mnohdy pro plod nebezpečnější než léčiva, která jsou pečlivě indikovaná a užívaná podle doporučení.

Touto prací jsem se snažila nastínit nebezpečí plynoucí z podání nevhodných léčiv stejně jako rizika plynoucí z neléčení závažnějších onemocnění. Uvedla jsem nejčastější nemoci, které trápí těhotné ženy a navrhla nejvhodnější terapii vzhledem k pokročilosti těhotenství.

Podávání léčiv těhotným ženám se v lékárnách řeší téměř denně. Lékárník musí být schopen podat ženě přesné a odborné informace, doporučit vhodná léčiva a upozornit na rizika plynoucí z podcenění onemocnění. Často se také setkáváme s pacientkami, které nedůvěřují svému lékaři a odmítají předepsané preparáty. V tomto případě musí lékárník posoudit vhodnost léčiva, to poté doporučit nebo s lékařem konzultovat jinou alternativu.

Pro léčbu těhotných žen jsou některá pravidla odlišná od zásad moderní farmakoterapie- Přednostně volíme starší, dlouhodobě prověřené, co nejbezpečnější léky. V léčbě používáme monoterapii raději než moderní kombinace léků.

Seznam odborné literatury:

1. Elis J., Elisová K.: Léky v těhotenství, Avicenum, 1989
2. Kacířová I., Grundmann M.:Léky a těhotenství, Klin Farmakol Farm, 2007; 21, 137-142
3. Vašut K., Anděl T., Kolář J.: Farmakoterapie v těhotenství, Klin Farmakol Farm, Solen, 2004; 18, 111-113
4. Jak posuzovat riziko farmakoterapie v těhotenství, Farmakoterapeutické informace, Solen, 11/2008, 1-3
5. Binder T.: Farmakoterapie v graviditě, Interní medicíma pro praxi, Solen, 10/2006, 447-450
6. Roztočil A. a kol.: Vybrané kapitoly z gynekologie a porodnictví II část, Institut pro další vzdělání pracovníků ve zdravotnictví, Brno, 1994
7. Vašut K. a kol.: Léčiva v těhotenství, Computer Press, Brno, 2007
8. Pokorná J. a kol.: Výživa a léky v těhotenství a při kojení, ERA group spol. s.r.o., Brno, 2008
9. Hájek Z. a kol.: Rizikové a patologické těhotenství, GradaPublishing, a.s., 2004
10. Lullman H., Mohr K., Wehling M.: Farmakologie a toxikologie, Grada, 2002
11. Křemen J., Jiskra J. a kol.: Záhadné profuzní průjmy v těhotenství, Lékařské listy, 2/2008, 25-28
12. Souček M., Řiháček I., Fráňa P.: Léčba hypertenze za speciálních okolností, Medicína pro praxi, Solen, 1/2005, 6-10
13. Hrčková I., Šarapatková H.: Hypertenze v těhotenství, Interní medicína pro praxi, Solen, 12/2004, 610-611
14. Dukát A., Korbel M., Sirotiaková J., Křiška M.: Hypertenzia a gravidita, Interní medicína pro praxi, Solen, 2003/11, 548-551
15. Krčová V., Hluší A.: HELLP syndrom, Interní medicína pro praxi, Solen, 10/2005, 462-463
16. Hach V., Hach W., Prave F., Dux M., komentář Procházková J.: Diagnostika a léčba žilní trombózy v těhotenství, Medicína po promoci, ročník9/č.4/2008, 28-37
17. Haas A., Maschmeyer G., komentář Procházka M.: Antibiotická léčba v těhotenství, Medicína po promoci, ročník9/č.4/2008, 19-26
18. Urbánková Z., Heřman H.: Antibiotika v těhotenství, Medical Tribune 26/2007
19. Thomas Sanjeev: Management of Epilepsy and Pregnancy, Indian Registry of epilepsy and Pregnancy, Department of Neurology, Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology, Trivandrum, India, 695011