

### Obsah

Analgetika, spazmolytika a antimigrenika v těhotenství ..... 1

## ANALGETIKA, SPAZMOLYTIKA A ANTIMIGRENIKA V TĚHOTENSTVÍ

Přestože jsou analgetika v průběhu těhotenství jednou z nejužívanějších skupin léčiv, existuje jen omezené množství epidemiologických dat ohledně jejich účinků na plod v průběhu časného těhotenství. Ačkoliv je plod nejvíce ohrožen v průběhu organogeneze, tedy mezi třetím a dvanáctým týdnem po početí, může použití některých léčiv způsobit organové abnormality i v průběhu druhého a třetího trimestru a je tedy nezbytné zabývat se potenciálními riziky spojenými s podáním analgetik v kterékoliv fázi těhotenství<sup>1/</sup>.

Americká léková agentura The Food and Drug Administration (FDA) rozdělila léčiva do pěti kategorií podle jejich potenciálu poškození plodu (viz tabulka 1), od kategorie A (nejbezpečnější) po kategorii X (známé nebezpečí, nepodávat)<sup>2/</sup>. Ne u všech analgetik je však klasifikace k dispozici (metamizol, piritramid) nebo je řada z těchto léčiv řazena do kategorie C, to znamená, že často nejsou k dispozici žádné studie na těhotných ženách. Použití analgetik se v praxi opírá o rozsáhlé klinické zkušenosti, které nepotvrzují riziko pro plod, nebo je ve skupině léčiv upřednostněna jiná alternativa, pro kterou existuje lepší evidence důkazů.

### Neopiátová analgetika

#### Paracetamol

#### FDA kategorie: B

Paracetamol (v zahraniční literatuře uváděn pod názvem acetaminophen) postupuje snadno placentou. V terapeutických dávkách neinhibuje syntézu prostaglandinů.

Dříve bylo u paracetamolu vyjádřeno podezření na teratogenní potenciál, které ale vycházelo z dat na jednotlivcích. Neexistují kvalitní data z kontrolovaných studií<sup>3/</sup>. Frekvence kongenitálních vrozených defektů v několika studiích mezi více než 1200 potomky matek užívajících paracetamol v třetím trimestru nebyla zvýšena<sup>4/</sup>.

V posledních letech je diskutováno o vlivu užívání paracetamolu v pokročilém těhotenství jako možném faktoru pro rozvoj astmatu a zvýšení IgE v pozdějším věku dítěte<sup>5/</sup>. Toto podezření však vychází především z epidemiologických studií, které poskytují konfliktní data, na jejichž základě není možné přehodnotit převažující benefit nad rizikem používání paracetamolu v těhotenství. Je zapotřebí randomizované placebem kontrolované studie k potvrzení souvislosti mezi užíváním paracetamolu v těhotenství a výskytem astmatu u dětí<sup>6/</sup>.

**Paracetamol nadále zůstává analgetikem první volby, může být používán v obvyklých terapeutických dávkách v jakékoliv fázi těhotenství a při kojení<sup>3,4,6,19/</sup>.**

#### Metamizol

#### FDA kategorie: není uvedena

Údaje o použití metamizolu jsou velmi rozporuplné, což potvrzují i rozdílné informace o možnosti použití v těhotenství uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) u jednotlivých přípravků s obsahem metamizolu. V České republice je metamizol dostupný na trhu pod názvy Novalgin, Algifen kapky (+pitofenon), Algifen tablety a Analgin injekce (+pitofenon, fempiverin).

Není k dispozici žádný důkaz škodlivosti přípravku na lidský plod, data ze studie u 108 žen užívajících metamizol v 1. trimestru neprokázala riziko malformací, data ze zvířecích studií neprokázala teratogenní účinky<sup>7/</sup>. Data ze dvou studií naznačujících souvislost mezi rozvojem leukémie u dětí matek užívajících v těhotenství metamizol nejsou dostatečně průkazná a je zapotřebí je interpretovat s opatrností<sup>8/</sup>.

Pro nedostatek důkazů však SPC Novalginu doporučuje vyhnout se podávání v prvním trimestru. Ve druhém trimestru je možno metamizol

Tabulka 1. FDA klasifikace léčiv pro použití v těhotenství<sup>2/</sup>

Kategorie	Studie na ženách	Studie na zvířatech	Riziko pro plod
A	Kontrolované studie v prvním trimestru neprokázaly riziko, v dalších trimestrech není evidence rizika pro plod		Riziko poškození plodu je nepravděpodobné
B	Neexistují kontrolované studie u těhotných žen Nebo kontrolované studie na ženách nepotvrdily nežádoucí účinky na plod vycházející ze zvířecích studií	Studie na zvířatech neprokázaly riziko pro plod nebo reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky na plod, které ale nebyly potvrzeny kontrolovanými studiemi na těhotných ženách	Riziko poškození plodu je velmi nízké, jistá pravděpodobnost je však možná
C	Neexistují kontrolované studie na těhotných ženách	Studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod nebo nejsou k dispozici	Lze podat, pokud benefit převáží možná rizika
D	Existuje evidence rizika pro lidský plod z hlášení nežádoucích událostí nebo studií na ženách		Lze podat, pokud benefit jednoznačně převáží nad riziky: život ohrožující situace, závažné onemocnění, kdy nemůže být použita jiná alternativa
X	Studie na lidech prokázaly riziko poškození plodu nebo existuje evidence rizika pro plod	Studie na zvířatech prokázaly riziko poškození plodu nebo existuje evidence rizika pro plod	Riziko z používání u těhotných žen jednoznačně převažuje nad možným prospěchem, léčivo je kontraindikováno u žen, které jsou nebo mohou být těhotné

použit. Ve třetím trimestru je podání kontraindikováno kvůli inhibici tvorby prostaglandinů, přestože se u metamizolu předpokládá jen slabé ovlivnění tvorby prostaglandinů<sup>19</sup>. U přípravků Algifen a Analgin je v SPC i v příbalovém letáku uvedeno, že jsou v těhotenství kontraindikovány. Zdůvodnění dle výrobce spočívá v potenciální teratogenitě metamizolu, přestože neexistují studie, které by toto riziko potvrzovaly. Pro spazmolytika obsažená v těchto přípravcích neexistují žádná data o použití v těhotenství. Pokud se lékař rozhodne přípravek Algifen v těhotenství předepsat, jedná se o použití off-label, což znamená, že pacientka musí být s tímto postupem seznámena a účel tohoto off-label použití jí musí být vysvětlen. Tím je možné předejít v ambulantní praxi řadě komplikací vyplývajících z rozporu s léčebným záměrem lékaře a informací v příbalovém letáku, která uvádí (někdy nesprávně) kontraindikaci v těhotenství.

**Namísto metamizolu je v těhotenství vždy bezpečnější alternativou použití paracetamolu v terapeutických dávkách. Pokud jsou však přípravky s obsahem metamizolu v těhotenství jednoznačně indikovány, lze je použít v 1. a 2. trimestru. Kromě přípravku Novalgin se však jedná o indikaci off-label.**

### *Kyselina acetylsalicylová*

**FDA kategorie: C, D ve 3. trimestru**

Kyselina acetylsalicylová (ASA) prostupuje placentou, její účinek na plod je zprostředkován především útlumem syntézy prostaglandinů.

Ze studií vyplývá, že salicyláty používané ve vysokých dávkách mohou u některých živočišných druhů způsobovat vrozené defekty, tyto účinky však u lidí nebyly prokázány. Rozsáhlá retrospektivní studie na 50 000 těhotných neprokázala žádnou evidenci teratogenity, snížené porodní hmotnosti ani perinatálních úmrtí<sup>9</sup>.

Užívání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové ve třetím trimestru však může být spojeno s uzavěrem ductus arteriosus, perzistentní plicní hypertenzi, snížením renálních funkcí plodu a oligohydramniem. Jako všechny inhibitory syntézy prostaglandinů může ASA snížit kontrakce dělohy a prodloužit těhotenství a porod. U předčasně narozených dětí matek užívajících kyselinu acetylsalicylovou v posledním týdnu těhotenství byly opakovaně popisovány případy intrakraniálního krvácení. I jedna dávka kyseliny acetylsalicylové (500 mg) může zvýšit riziko krvácení během porodu, obzvláště u nedonošenců.

**Před použitím kyseliny acetylsalicylové jako analgetika/antipyretika je vždy upřednostňován paracetamol. Jako antiflogistikum je možno ASA použít v 1. a 2. trimestru po nezbytně nutnou dobu, nicméně je preferováno použití jiných NSAID jako např. ibuprofen. Ve třetím trimestru by ASA neměla být užívána pravidelně a vůbec ne v antiflogistických dávkách (více než 300 mg/den), dle SPC je použití ve 3. trimestru kontraindikováno<sup>3,4,6,19</sup>.**

### *Ostatní nesteroidní antiflogistika (NSAID)*

**FDA kategorie: B – C v 1. a 2. trimestru, D ve 3. trimestru**

Stejně jako kyselina acetylsalicylová působí i ostatní molekuly ze skupiny NSAID inhibicí syntézy prostaglandinů, která u plodu může vést k uzavěru ductus arteriosus a následně plicní hypertenzi. Z toho důvodu by NSAID neměla být podávána ve třetím trimestru, přestože ovlivnění ductus arteriosus je více pravděpodobné až po 34. gestačním týdnu. Stejně jako u kyseliny acetylsalicylové hrozí při používání NSAID zvýšené riziko krvácení z důvodu antiagregačního působení a rozvoj reverzibilního oligohydramniomu jako důsledek sníženého vylučování moči u plodu.

Před použitím NSAID jako analgetik je vždy upřednostňovaným lékem volby paracetamol.

**Jako antiflogistika je možno použít NSAID v 1. a 2. trimestru.** Od 28. týdne těhotenství je opakované podání NSAID jako antiflogistika či analgetika kontraindikováno. Jestliže je léčba těmito léčivými nezbytná, měl by být plod pravidelně monitorován (jednou až dvakrát týdně) sonografií a léčba by měla být přerušena při známkách duktální konstrikce.

**Jestliže je podání NSAID v průběhu těhotenství nezbytné, měly by být voleny látky, které jsou v klinické praxi dlouhodobě používané, a existuje pro ně nejvíce dat, jako je ibuprofen, diklofenak nebo indometacin.**

Dle výsledků recentní kohortové studie nebyla potvrzena souvislost mezi zvýšeným rizikem kongenitálních malformací a používáním ibuprofenu, naproxenu, diklofenaku a piroxikamu a nebyla ani potvrzena souvislost mezi užíváním v prvním trimestru a rizikem strukturálních srdečních vad plodu<sup>9</sup>.

### *Indometacin*

**FDA kategorie: B, od 34. týdne nebo při podání déle než 48 hod D**

Indometacin ovlivňuje stejně jako ostatní NSAID fetální renální funkce a snižuje močový výdej plodu. Z tohoto důvodu je používán terapeuticky k léčbě polyhydramniózy a uzavěru ductus arteriosus. Byly však hlášeny případy ireverzibilních morfologických a funkčních renálních poškození při dlouhodobém podávání indometacinu (v řádech týdnů). Tyto účinky jsou pravděpodobně na dávce závislé a byly pozorovány při podávání v průběhu pozdního druhého trimestru a později<sup>3,10</sup>. Závažnost rizika terapie indometacinem je stále předmětem debat v odborné literatuře.

**Nebylo prokázáno, že nežádoucí účinky popsané u indometacinu jsou méně časté při podávání jiného NSAID<sup>9</sup>, v klinické praxi je možno jej upřednostnit před jinými NSAID pro krátkodobé podání (do 48 hod) na základě zařazení do kategorie B dle FDA do 34. týdne těhotenství.**

### *Diklofenak*

**FDA kategorie: C do 30. týdne, D od 30. týdne**

Koncentrace ve tkáních plodu jsou ve třetím trimestru podobné koncentracím v krvi matky<sup>3</sup>, v prvním trimestru je popsána možnost kumulace ve tkáních plodu<sup>11</sup>.

Současné studie se však shodují, že použití diklofenaku v prvním trimestru je relativně bezpečné a vylučují riziko závažných kongenitálních malformací při jeho použití<sup>10,11</sup>.

### *Ibuprofen*

**FDA kategorie: C do 30. týdne, D od 30. týdne**

Dle recentní studie existuje souvislost mezi podáváním ibuprofenu v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství a výskytem astmatu u dítěte do 18. měsíce věku. Tato souvislost nebyla potvrzena pro jiná NSAID (diklofenak, piroxikam, naproxen), což může být vysvětleno nižším počtem exponovaných subjektů ve studii<sup>9</sup>. Toto zjištění vyžaduje potvrzení dalšími studiemi. Nadále pro použití ibuprofenu platí, že je jednou z nejdéle používaných a tedy i dokumentovaných látek ze skupiny NSAID a je možno jej v indikaci antiflogistika v 1. a 2. trimestru použít, a to po co nejkratší dobu v co nejnižších dávkách.

Pro ostatní látky ze skupiny nesteroidních antiflogistik nejsou v literatuře dostupná data, na základě kterých by bylo možno preferovat v těhotenství konkrétní účinnou látku, stejně jako nejsou data pro potvrzení zvýšené incidence nežádoucích účinků pro některé nesteroidní antiflogistikum. Neexistuje ani evidence, která by prokazovala, že preferenční COX-2 NSAID (meloxicam, nimesulid) mají nižší riziko nežádoucích projevů na plod<sup>9</sup>. Pokud je tedy podání těchto léčiv indikováno, je zapotřebí respektovat obecná pravidla týkající se celé skupiny NSAID (viz výše).

### *COX-2 inhibitory*

**FDA kategorie: C**

Zkušenosti s použitím COX-2 inhibitorů v těhotenství jsou omezené, studie na zvířatech prokázaly riziko pro plod. Stejně jako u neselektivních NSAID je zapotřebí i u COX-2 inhibitorů počítat s rizikem předčasného uzavěru ductus arteriosus. **V současnosti nejsou tato léčiva doporučována v žádném stupni těhotenství, dle SPC jsou kontraindikována u těhotných i žen v reprodukčním věku nepoužívajících kontracepci<sup>3,18,19</sup>.**

### *Opioidní analgetika*

Většina dat týkajících se bezpečnosti opioidů v těhotenství vychází ze studií na ženách nadužívajících opioidy. **Všechna opioidní analgetika přecházejí placentou a jsou-li během těhotenství nadužívána či pravidelně užívána mohou způsobit u plodu rozvoj závislosti a u novorozence syndrom z odnětí.** Řada opioidů je používána k úlevě od bolesti během porodu, v tomto případě není nutné obávat se významných nežádoucích účinků na plod, pouze v případě použití vyšších dávek těsně před koncem porodu se u plodu může projevit respirační deprese.

Během celého těhotenství lze podat morfin (i dle SPC) a fentanyl.

V roce 2011 byla publikována epidemiologická obzervční studie<sup>13/</sup> zpracovávající doposud nejrozsáhlejší soubor dat zabývajících se fetální expozicí opioidům. Dle výsledků studie bylo používání terapeutických dávek opioidů měsíc před početím a v průběhu prvního trimestru spojeno s vyšším výskytem některých vrozených vad jako je defekt atrioventrikulárního septa, spina bifida nebo gastroschíza. Výsledky této studie by však i přes rozsáhlý soubor zpracovaných dat měly být interpretovány uvážlivě, a to z důvodu některých limitů provázejících tento typ studií (konkrétně využití informací o expozici na základě hlášení matek, chybějící údaje o použitých dávkách). Navíc jsou závěry této studie v rozporu s řadou jiných dříve publikovaných epidemiologických studií<sup>20/</sup>.

## Kodein

### **FDA kategorie: C, D při dlouhodobém podávání nebo vysokých dávkách na konci těhotenství**

Souvislost s užíváním kodeinu a výskytem kongenitálních malformací nebyla prokázána<sup>21/</sup>. Data z malé retrospektivní studie, která dávájí do souvislosti výskyt neuroblastomu u potomků matek užívajících kodein<sup>16/</sup>, nebyla dalšími autory potvrzena a měla by být interpretována s opatrností. Stejně jako u ostatních derivátů opioidů, hrozí při podávání kodeinu těsně před porodem riziko respirační deprese novorozence a při dlouhodobém pravidelném podávání hrozí riziko symptomů z vysazení, jako je tremor, projevy nervozity, průjem a omezený příjem potravy.

**Přestože SPC používání kodeinu v těhotenství nedoporučuje, dle zahraniční literatury může být kodein jako analgetikum v těhotenství použit (je-li jednoznačně indikován, také jako antitusikum)<sup>3/</sup>.**

## Dihydrokodein (DHC)

### **FDA kategorie: B, při dlouhodobém podávání nebo použití vysokých dávek D**

Data ze studií na ženách jsou omezená, důkazy o škodlivosti pro plod neexistují. Použití dihydrokodeinu je dokumentováno v porodnictví, byl zaznamenán nižší výskyt respirační deprese novorozence než u pethidinu, při srovnání ekvianalgetických dávek je ale pravděpodobně riziko stejné. Dle SPC se použití dihydrokodeinu v těhotenství nedoporučuje.

## Tramadol

### **FDA kategorie: C**

Studie na zvířatech prokázaly, že velmi vysoké dávky tramadolu (toxické pro matku) ovlivňují vývoj orgánů, osifikaci a novorozeneckou mortalitu. Tramadol byl používán relativně často v německy hovořících zemích, kde nebyla hlášena fetotoxicita. Pro použití v prvním trimestru nejsou dokumentována žádná data. Pokud je tramadol použit v průběhu porodu, riziko rozvoje respirační deprese se zdá být nižší než u ostatních opioidů.

**Tramadol lze dle zahraniční literatury v těhotenství krátkodobě podat, dle SPC přípravků na českém trhu by neměl být podáván pro nedostatek údajů. Při nezbytné indikaci je však možno tramadol použít<sup>3,14,19/</sup>.**

## Morfin

### **FDA kategorie: C, D při dlouhodobém podávání nebo vysokých dávkách na konci těhotenství**

Dvě studie na zvířatech neprokázaly vyšší frekvenci kongenitálních malformací v průběhu embryogeneze, tři experimentální studie na zvířatech, které však používaly dávky morfinu několikanásobně vyšší, než jsou terapeutické dávky u lidí, prokázaly zvýšený výskyt abnormalit u novorozeneckých mláďat<sup>4/</sup>.

**Morfin není běžně používán jako analgetikum v průběhu porodu, protože rozvoj respirační deprese u novorozence byl v literatuře popsán se signifikantně větší frekvencí než např. u pethidinu. Nicméně v jiných indikacích může být morfin v těhotenství používán (pooperační bolest)<sup>3,19/</sup>.**

## Pethidin (DOLSIN)

### **FDA kategorie: B, při dlouhodobém podávání nebo použití vysokých dávek D**

Pethidin (v zahraniční literatuře uváděn také pod názvem meperidine) je jedno z nejužívanějších analgetik během porodu. Za sedm minut po

podání injekce jsou plazmatické hladiny pethidinu u plodu rovné plazmatické hladině matky. Biologický poločas je u plodu významně prodloužen z důvodu nezralosti biotransformačních jaterních enzymů plodu (22 hod ve srovnání s 3–4 hodinami u dospělého člověka). Z tohoto důvodu pethidin není vhodným analgetikem v průběhu těhotenství. V průběhu porodu je možno jej použít, u předčasných porodů je však relativně kontraindikován.

**Pethidin není v těhotenství opioidem první volby, kromě indikace porodní bolesti by měl být upřednostněn jiný opioid (morfin, fentanyl)<sup>3/</sup>.**

## Piritramid (DIPIDOLOR)

### **FDA kategorie: neuvedena**

Piritramid je látkou používanou především v Evropě, v USA nebyl nikdy uveden na trh. Dle SPC preklinické studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek. Data ohledně bezpečnosti užívání piritramidu v těhotenství však nejsou k dispozici. Jeho podání není v těhotenství kontraindikováno, výrobce doporučuje zvážit riziko a přínos podání, což je ovšem při chybějících údajích nemožné a je tedy vhodnější volit více ověřené látky z této skupiny<sup>19/</sup>.

## Fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil

### **FDA kategorie: C, D při dlouhodobém podávání nebo použití ve vysokých dávkách**

Byl prokázán přestup fentanylu placentou v časných stádiích těhotenství<sup>14/</sup>. Studie se zvířaty prokázaly určitou reprodukční toxicitu a embryonální mortalitu. Neexistují žádná hlášení teratogenity, nicméně užívání fentanylu v prvním trimestru nebo dlouhodobější používání během těhotenství není téměř dokumentováno. Byl publikován případ matky užívající fentanyl ve vyšší dávce ve formě náplástí v průběhu těhotenství. Po porodu se u dítěte rozvinul lehký abstinenci syndrom, který ale nevyžadoval farmakologickou intervenci<sup>15/</sup>. Pokud je fentanyl používán k mírnění porodních bolestí, riziko novorozenecké respirační deprese se dle studií zdá být nízké.

Řada publikací popisuje použití alfentanilu v porodnictví. Tolerance mezi novorozenci se zdá být obdobná jako při použití fentanylu.

V menší míře jsou publikovány studie pro remifentanil a sufentanil. Prozatím nebyly publikovány žádné případy svědčící pro teratogenitu těchto látek používaných v průběhu prvního trimestru.

**Pokud je indikováno použití silného opioidu, je možno fentanyl a obdobné látky použít, a to v průběhu celého těhotenství. Pokud jsou používány během porodu krátce před narozením dítěte, hrozí jako u všech opioidů riziko respirační deprese<sup>3/</sup>.**

## Oxykodon

### **FDA kategorie: B, D při dlouhodobém podávání nebo použití ve vysokých dávkách**

Přestože nedávno publikovaná data z obzervční studie uvádí zvýšené riziko pulmonární stenózy u plodu po expozici matky oxykodonem v období jednoho měsíce před početím až prvních tří měsíců těhotenství, předchozí studie zvýšené riziko kongenitálních malformací neprokázaly. Jednalo se však o studie s malým počtem exponovaných a dvě z těchto studií nebyly recenzovány<sup>17/</sup>. Kontrolované reprodukční studie na zvířatech riziko pro plod neprokázaly.

**Oxykodon je možné v těhotenství použít (i dle SPC), je-li jednoznačně indikován<sup>13/</sup>.**

Tabulka 2. Analgetika kontraindikovaná v těhotenství dle SPC

Název léčivého přípravku	Stupeň těhotenství
Algifen, Analgin	Celé těhotenství
Novalgín	Třetí trimestr
Všechna NSAID (včetně ASA)	Třetí trimestr
Celebrex	Celé těhotenství + u žen v reprodukčním věku bez kontraceptiv

### Hydromorfon

**FDA kategorie: B, D při dlouhodobém podávání nebo použití ve vysokých dávkách**

Studie na zvířatech prokázaly teratogenní účinek v dávkách 600x vyšších, než jsou používány u lidí<sup>22/</sup>. Detailní informace o použití v těhotenství nejsou známy. Výrobce používání hydromorfonu v těhotenství a při porodu nedoporučuje. Použití během porodu je kontraindikováno pro možný útlum děložních kontrakcí.

### Spazmolytika

Anticholinergika včetně atropinu mohou být v těhotenství používána, jsou-li jednoznačně indikována. Při systémovém podání nelze vyloučit funkční projevy u plodu (ovlivnění srdeční frekvence, riziko respirační deprese), při použití terapeutických dávek však nežádoucí účinky nebyly hlášeny.

### Butylskopolamin (BUSCOPAN)

**FDA kategorie: neuvedena**

Dlouhodobé zkušenosti nenesvědčí o nepříznivém účinku přípravku během těhotenství. Předklinické studie u potkanů a králíků neprokázaly ani embryotoxické ani teratogenní účinky. **Ze skupiny spazmolytik je dle zahraniční literatury butylskopolamin lékem volby v těhotenství<sup>3/</sup>.**

### Drotaverin (NO-SPA)

**FDA kategorie: neuvedena**

Dle SPC studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky vzhledem k těhotenství a embryofetálnímu vývoji, přesto by měl být přípravek těhotným ženám předepisován se zvýšenou opatrností.

Pro ostatní látky ze skupiny spazmolytik není pro použití v těhotenství dostatečná evidence.

### Antimigrenika

**Agonisté serotoninových receptorů (triptany)**

**FDA kategorie: C**

Dle SPC postmarketingové údaje získané z registru více než 1000 žen užívajících sumatriptan v prvním trimestru těhotenství nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad. Zkušenosti s léčbou sumatriptanem ve druhém a třetím trimestru těhotenství jsou omezené<sup>3,19,23/</sup>. Výrobce udává 38 žen užívajících naratriptan v průběhu prvního trimestru bez průkazu teratogenity. Dle zahraniční literatury je při závažném migrenózním záchvatu možno použít sumatriptan, ostatní triptany používat pouze, jsou-li jednoznačně indikovány<sup>3/</sup>.

### Ergotaminové alkaloidy

Ergotamin tartarát (v České republice dostupný ve formě individuálně připravovaných LP) a ostatní ergotaminové alkaloidy jsou v průběhu těhotenství kontraindikovány z důvodu možného narušení krevního zásobení plodu, které může vést k poškození plodu až úmrtí. Tyto látky mohou také způsobovat kontrakce dělohy a poruchy perfuze placenty<sup>3,24/</sup>.

Pro použití ostatních látek ze skupiny antimigremik (např. flunarizin) není dostatečná evidence<sup>25/</sup>.

### Literatura

1. Paech M. Pain management Considerations in Pregnancy and Breastfeeding, IASP, 2010.
2. <http://safefetus.com/search.php/index/fda>.
3. Schaefer C et al. Drugs during pregnancy and lactation, 2007.
4. Bertis B Little. Drugs and Pregnancy, A Handbook, 2007.
5. Scialli AR, Ang R et al: Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical review. *Reprod Toxicol.* 2010 Dec; 30(4): 508–19.
6. Rubin P, Ramsay M. Prescribing in Pregnancy, 4<sup>th</sup> edition, 2008.
7. Bar-Oz B, Clementi M et al. Metamizol in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, Apr 1, 2005.
8. Slone D et al. Aspirin and congenital malformations, *Lancet* 1976 Jun 26; 1(7974): 1373–5.
9. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O et al: Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study, *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013.
10. Cuzzolin L, Dal Cere M et al. NSAID-induced nephrotoxicity from the fetus to the child, *Drug Safety*, 2001; 24: 9–18.
11. Siu SSN, Yeung JHK et al. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy, *Human Reproduction*, vol. 15 no. 11, 2000.
12. Cassina M, De Santis M et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome, *Reproductive Toxicology*, 2010.
13. Broussard CS, Rasmussen SA et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects, *Am J of Obstet Gynecol* 2011, 204 (4): 314.
14. Cooper J et al. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain, *British Journal of Anesthesia*, 82 (6): 929–931, 1999.
15. Regan J. Neonatal abstinence syndrom due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy, *BJOG*, 2000.
16. Cook MN, Olshan AF et al: Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol.* 2004 Apr 15; 159(8): 721–31.
17. [www.uktis.org](http://www.uktis.org) : Use of oxycodone in pregnancy, 05/2012.
18. [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com)
19. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
20. Rayburn WF. Periconception warnings about prescribing opioids, *Am J of Obstet Gynecol* 2011, April
21. Nezvalová-Henriksen K., Spigset O. et al: Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Dec; 67(12): 1253–6.
22. <http://www.drugs.com/pregnancy/hydromorphone>
23. Kallén B, Lyegner PE. Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan, *Headache* 2001, 41: 351–6.
24. Fox AW, Diamond ML et al. Migraine during pregnancy: options for therapy, *CNS Drugs*, 2005, 19.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).**

