

Zdroje dat a odborných informací o farmakoterapii v těhotenství

Kateřina Malá-Ládová¹, Eliška Rožníčková¹, Petra Rozsivalová^{1,2}

¹Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova Hradec Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Těhotenství představuje specifické období, kdy je nezbytné posuzovat bezpečnost a účinnost farmakoterapeutických intervencí s ohledem na matku a plod. Základním zdrojem informací o volbě léčiva v těhotenství je obvykle souhrn informací o přípravku, který však často nabízí pouze stručné údaje obecného charakteru a nabádá k nadměrné opatrnosti. Cílem předkládaného článku je proto narativní přehled dostupných odborných informačních zdrojů o léčivech používaných v těhotenství, které mohou být využity v péči o těhotné ženy užívající léčiva. Představeny jsou tuzemské i zahraniční monografie, biomedicínské databáze, doporučené klinické postupy a specializované webové portály pro zdravotnické profesionály, databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, teratologické informační služby a registry vrozených vývojových vad. Při vyhledávání informací a jejich kritickém posuzování o farmakoterapii podávané během těhotenství článek také zdůrazňuje nutnost komplexního přístupu, který zahrnuje systematické využití široké škály informačních zdrojů, které jsou zdravotníkovi přístupné, multidisciplinární spolupráci a uplatňování principů medicíny založené na důkazech.

Klíčová slova: bezpečnost léčiv v těhotenství, nežádoucí účinky léčiv, lékové informační centrum, odborné informační zdroje, teratologické informační služby.

Resources and drug information on pharmacotherapy in pregnancy

Pregnancy is a unique period requiring careful assessment of safety and effectiveness of pharmacotherapeutic interventions regarding the mother and foetus. The main source of information on the choice of a drug in pregnancy is usually the summary of product information, which often offers only brief general information and encourages excessive caution. The aim of this article is therefore a narrative overview of available professional information resources on medication use during pregnancy, which can be utilized in the care of pregnant women taking medicines. It demonstrates national and international monographs, biomedical databases, clinical guidelines, specialized professional web portals for healthcare professionals, adverse drug reaction reporting databases, teratology information services, and congenital anomaly registries. The article also emphasizes that a comprehensive approach including systematic utilization of all available information sources to healthcare professional, multidisciplinary cooperation and applying evidence-based medicine principles are essential when searching for and critically evaluating information use in pregnancy.

Key words: adverse drug reactions, drug safety in pregnancy, drug information centre, professional information resources, teratology information services.

Úvod a cíl

V současné době se zdravotničtí pracovníci stále častěji setkávají s potřebou farmakoterapie během těhotenství. Mnoho onemocnění v plně rozvinuté formě představuje pro plod a matku významně vyšší ri-

ziko než samotné podání léčiv. Zároveň může těhotenství ovlivnit vlastní průběh onemocnění. Používání léčiv během těhotenství s sebou přesto může přinášet rizika, která je třeba minimalizovat (1, 2). Problematika hodnocení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie v těhotenství (a také

kojení) proto nabývá na stále větším významu a vyšší poptávka po aktuálních a relevantních informacích je zřejmá. Důvodů, proč je častěji vyžadováno posouzení vhodnosti farmakoterapie u těhotných žen, je celá řada. Mezi ně patří zvyšující se výskyt onemocnění v mladém věku, vstup nových léčiv na trh, rostoucí průměrný věk rodiček, častější přítomnost chronických onemocnění u těhotných žen nebo nárůst počtu rizikových těhotenství (2). Dostupnost informací o léčivech používaných u této populační skupiny je však nižší než u ostatních skupin pacientů, zejména pokud jde o nová léčiva. Situaci dále komplikuje heterogenita těhotenství a probíhající významné fyziologické změny v téměř všech tělesných systémech ženy (3). Navíc těhotné ženy nejsou zařazovány do většiny klinických předregistračních studií, pokud léčiva nejsou přímo určena pro použití v těhotenství, což omezuje možnost ověření jejich bezpečnosti (4, 5).

Poskytování odborných informací o léčivech patří mezi nezbytné a důležité dovednosti farmaceutů s cílem zlepšit péči o pacienta. Základním zdrojem dat týkajících se účinnosti a bezpečnosti registrovaných léčivých přípravků (LP) při poskytování farmaceutické péče je obvykle souhrn informací o přípravku (SmPC). Tento dokument sice obsahuje oddíl 4.6 Těhotenství a kojení, avšak často poskytuje pouze stručné údaje obecného charakteru a nabádá zdravotníky k nadměrné opatrnosti, aniž by dostatečně vysvětlil pozadí oficiálního doporučení. Teoretické informace z SmPC je proto vhodné doplnit o další odborné informační zdroje o léčivech a o konkrétní klinické zkušenosti (1, 2). Ve specifických případech je pak možné se obrátit na léková informační centra (LIC), respektive teratologické informační služby (TIS), které poskytují informace zpracované podle principů medicíny založené na důkazech (6).

Předkládaný článek přináší narativní přehled odborných informačních zdrojů o léčivech používaných v těhotenství včetně zdrojů dat, které jsou využívány k hodnocení bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a je možné se na ně v klinické praxi odkázat.

Metodika vyhledávání

Zdroje dat a odborné informační zdroje o léčivech byly vyhledávány pomocí databáze PubMed, běžného internetového vyhledávání, doporučené literatury mnohých odborných společností, webových stránek LIC a TIS či monografií zaměřených na problematiku farmakoterapie v těhotenství. Preferenčně byly vyhledávány zdroje psané v angličtině, češtině, francouzštině, němčině a slovenštině. Existuje široká škála informačních zdrojů, které lze využít pro racionální rozhodování ohledně farmakoterapie v těhotenství. Jednotlivé typy možných informačních zdrojů shrnuje tabulka 1.

Tab. 1. Spektrum zdrojů pro čerpání informací o farmakoterapii v těhotenství

Souhrn údajů o přípravku
Předešlé dotazy řešené v klinické praxi
Monografie, faktografické databáze
Doporučené postupy
Webové stránky a online databáze pro zdravotnické profesionály
Léková informační centra, teratologické informační služby
Farmakovigilanční databáze, webové stránky regulačních autorit
Primární výzkum, sekundární výzkum (bibliografické databáze, systematické rešerše, metaanalýzy)

Zdroje dat pro hodnocení bezpečnosti léčiv v těhotenství

Před registrací originálních LP probíhají pouze testy na embryotoxicitu a mutagenitu u zvířat, přičemž získané výsledky nelze jednoznačně extrapolovat na lidskou populaci. K dispozici mohou být také strohé údaje o náhodných neplánovaných těhotenstvích v rámci randomizovaných kontrolovaných klinických studií. Většina dostupných informací však pochází z postmarketingových studií až po uvedení léčiva na trh (7). V rámci identifikace a průkaznosti vztahů mezi expozicí léčivům a jejich dopadem na průběh a výsledek těhotenství v reálné klinické praxi se uplatňují farmakoepidemiologické studie. Hodnocení terapeutické hodnoty léčiv v těhotenství by mělo být prováděno prostřednictvím rozsáhlých observačních analytických studií. Překážkou je zde však potřeba velké populace a dlouhého času sledování k prokázání asociace související se vzácnými expozicemi či vzácnými nežádoucími účinky. V současnosti jsou tak rámci observačních studií využívány spíše zdroje dat deskriptivního charakteru odhalující signály, které naznačují míru rizika, dle kterého jsou pak nastavena opatření regulující použití léčiva v těhotenství. Například se jedná o stažení LP z trhu, které je typické zejména pro vysoce riziková teratogenní léčiva, omezení preskripce na specializovaného lékaře či programy prevence početí (7, 8, 9). V následujícím textu jsou popsány databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky, teratologické informační služby a registry vrozených vývojových vad, které se primárně podílejí na sběru a hodnocení signálních dat ohledně bezpečnosti léčiv v těhotenství, a zároveň plní funkci vzdělávací, osvětovou, regulační, poradenskou apod.

Databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv tvoří základ farmakovigilance a slouží k monitorování bezpečnosti léčiv u žen, které byly vystaveny nepříznivému působení léčiv během těhotenství. Opakovaný výskyt několika hlášení o stejném nepříznivém účinku podporuje hypotézu o potenciální teratogenitě nebo fetální toxicitě LP. Takto byla dána příčinná souvislost pro teratogenní expozici např. u mykofenolátu či isotretinoinu. Mezi hlavní limity hlášení patří nekompletnost údajů či podhlásivost (7, 10).

Příkladem farmakovigilanční databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv je databáze Světové zdravotnické organizace **VigiBase**, která obsahuje hlášení od svého založení v roce 1968 a je pravidelně aktualizována. V roce 2015 byl spuštěn VigiAccess, veřejný přístup k informacím z VigiBase, jež zahrnuje na 40 miliónů anonymizovaných hlášení (11). Analogicky v Evropské unii jsou jednotlivá hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčiv zaznamenávána v systému **EudraVigilance** spravovaném Evropskou lékovou agenturou. Od roku 2012 jsou informace z této databáze veřejně přístupné (12).

Teratologické informační služby

TIS byly zřízeny za účelem sběru a vyhodnocování dat ze sledování průběhu těhotenství náhodně exponovaných léčivům, drogám, infekčním agens a jiným exogenním látkám v důsledku perinatální expozice matky nebo otce. Hlavním cílem každé TIS je prevence vrozených vad prostřednictvím včasné detekce potenciálních rizikových faktorů a po-

skytování odborného poradenství. Některá centra omezují konzultace na poskytovatele zdravotní péče, jiná jsou otevřena široké veřejnosti. TIS dále publikují studie, doporučení nebo stanoviska, vydávají doporučení pro regulační autority ke snížení rizika teratogeneze a podpoře zdravého vývoje plodu a v neposlední řadě se podílejí na edukaci odborné i laické veřejnosti. TIS fungují jako nezávislé subjekty, často přidružené k nemocnicím, univerzitám nebo zdravotnickým institucím, přičemž jejich služby jsou zpravidla bezplatné (13, 14).

V roce 1990 byl evropskými TIS v Miláně založen **European Network of Teratology Information Services (ENTIS)** za účelem koordinace spolupráce mezi jednotlivými TIS, harmonizace a optimalizace postupů při hodnocení rizik a poskytování doporučení zdravotníkům a pacientům. Řada členských organizací ENTIS přebírá a publikuje písemné souhrny teratologických informací v národních jazycích. Kromě toho ENTIS pravidelně pořádá různé edukační akce prohlubující vzdělávání svých pracovníků. V současnosti má ENTIS 19 členů, mezi něž patří i státy mimoevropské, jako jsou Argentina, Austrálie, Brazílie, Japonsko a Turecko, a další spolupracující instituce, jejichž seznam s kontakty je pravidelně aktualizován na webových stránkách ENTIS (13).

Jedním ze zakládajících členů ENTIS je **United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS)**, nezisková organizace financovaná britskou Národní zdravotní službou (NHS), která poskytuje své služby již od roku 1983. Nabízí volně dostupné souhrny informací o rizicích farmakoterapie v těhotenství (15). Plné texty jsou pak dostupné prostřednictvím online databáze **Toxbase**, která zpřístupňuje klinické materiály o léčivech, chemikáliích a dalších potenciálně toxických expozicích v těhotenství zdravotnickým pracovníkům volně v rámci NHS či za poplatek pro ostatní uživatele. Databáze je denně aktualizovaná a lze do ní nahlížet i pomocí aplikace v mobilním telefonu (16). Od roku 2014 UKTIS provozuje webové stránky **BUMP (The best use of medicines in pregnancy)**, na kterých jsou zveřejňovány informace pro pacienty formou přehledných letáků. Tyto materiály reflektují odborné texty pracovníků TIS (17).

Česká TIS (**CZTIS**) byla založena v Praze v roce 1996 jako první ze zemí bývalého východního bloku. Působí při 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy a v současné době je její činnost pozastavena. CZTIS se zaměřuje na bezplatné odborné poradenství při expozici léčivům či jiným exogenním faktorům během těhotenství s ohledem na reprodukční toxicitu. Informace vychází z biomedicínských databází, monografií, vlastní databáze případů a anamnestických údajů pacientek, případně jsou dotazy konzultovány s ENTIS (18).

Babyrisk je ruské lékařské centrum pro bezpečnost léčiv v těhotenství a při kojení sídlící v Petrohradu. Centrum vzniklo jako nezisková organizace v roce 2009 a je členem ENTIS. Provozují ho lékaři či kliničtí farmakologové, kteří poskytují informace o bezpečném užívání léčiv a doplňků stravy zdravotníkům a laické veřejnosti. Centrum funguje také jako monitorovací organizace nežádoucích účinků léčiv u těhotných či kojících žen. Na webových stránkách nabízí volně dostupný vyhledávač léčiv se stručným shrnutím bezpečnosti užití v těhotenství a při kojení v ruském jazyce (19).

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) je nezávislé centrum pro teratogenní látky založené v roce 1975 v Paříži.

Provozuje informační servis pro zdravotnické pracovníky, poskytuje informace o rizicích expozice léčivům, vakcínám a radioaktivnímu záření v těhotenství a při kojení a zpracovává doporučení pro léčbu mnohých patologických stavů v těhotenství a při kojení. Je členem ENTIS (20).

Embryotox představuje farmakovigilanční a poradenské centrum pro embryonální toxikologii při Ústavu pro klinickou farmakologii a toxikologii v Berlíně. Založeno bylo v roce 1988 a je členem ENTIS. Prostřednictvím strukturované databáze nabízí volně přístupné a aktualizované informace o nejčastěji dotazovaných léčivech užívaných v těhotenství a při kojení. Informace čerpá zejména z literárních zdrojů. Centrum také provádí observační studie bezpečnosti léčiv a poskytuje bezplatné telefonické poradenství pro odbornou veřejnost (21).

Lareb je nizozemské farmakovigilanční centrum léčiv a vakcín založené v roce 1978. Zahrnuje v sobě TIS, které provozuje volně dostupnou online databázi o bezpečnosti léčiv v těhotenství a při kojení, a také spravuje těhotenský registr pREGnant. Informace v databázi TIS jsou uvedeny v holandštině a pravidelně aktualizovány. Lareb je členem ENTIS (22). V angličtině je volně dostupný nástroj pro provádění farmakovigilanční činnosti v těhotenství, které vydalo Lareb ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (23). Další spolupráce této TIS s Radboud University Medical Center a Maastricht University Medical Center+ vyústila v roce 2024 v zahájení projektu MADAM (Model-Adjusted Doses for All Mothers), jehož účelem je vypracovat specifická doporučení ohledně dávkování léčiv a vytvořit celostátní databázi pro léčiva v těhotenství (MELINDA) (24).

RELIS je národní nezávislá síť čtyř regionálních informačních a farmakovigilančních center o léčivech v Norsku financována norským Ministerstvem zdravotnictví. Byla založena roku 1995 s cílem dosáhnout racionálnějšího užívání léčiv. Webové stránky psané v norštině poskytují lékařům, farmaceutům a porodním asistentkám bezplatnou databázi otázek a odpovědí týkajících se bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství a při kojení. Od roku 2011 RELIS spustilo online TIS, prostřednictvím kterého se může široká veřejnost dotazovat na použití léčiv v těhotenství (25).

V roce 1987 vznikl **Organisation of Teratology Information Specialists (OTIS)** s cílem propojit odborníky v oblasti výzkumu vrozených vad s širokou veřejností ve Spojených státech amerických (USA) a Kanadě. Od roku 2002 OTIS spustil bezplatnou telefonní linku, na kterou může zavolat kdokoli z USA a Kanady a v případě specifického dotazu je spojen s relevantním expertem (14). Od roku 2013 pak OTIS provozuje bezplatnou informační službu MotherToBaby pro laickou veřejnost, na kterou se může obrátit kdokoli s dotazem na těhotenství a kojení prostřednictvím chatu, telefonu či e-mailu, a to v angličtině i španělštině. OTIS dále publikuje studie a informační letáky a podporuje vzdělávání svých členů. Vede také těhotenské registry pro farmaceutické firmy a výzkumné organizace (26).

Registry vrozených vývojových vad

V průběhu 60. let 20. století začaly vznikat registry vrozených vývojových vad, mezi prvními i československý registr založený v roce 1964. **Národní registr reprodukčního zdraví** České republiky (ČR), zahrnující mimo jiné modul vrozených vad, představuje celoplošný

populační registr provozovaný Ústavem zdravotnických informací a statistiky. Jsou zde evidovány všechny vrozené vady, vzácná onemocnění či geneticky podmíněná onemocnění diagnostikovaná v dětství či dospělosti. Sledování četnosti vrozených vad slouží k tvorbě koncepce státní zdravotní politiky (27). Analogicky působí na Slovensku **Národní register vrozených chyb**, který provozuje Národní centrum zdravotnických informací (28). Vedle národní úrovně probíhá pravidelné hlášení vývojových vad na celoevropské (**European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins, EUROCAT**) a celosvětové úrovni (**International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, ICBDSR**). EUROCAT vznikl v roce 1979 jako evropská síť populačních registrů pro dohled nad vrozenými anomáliemi. Spravuje data ze všech členských registrů a uvolňuje je pro výzkumné účely. ČR reprezentuje Klinika lékařské genetiky ve Fakultní Thomayerově nemocnici v Praze. ICBDSR je nezisková mezinárodní organizace založená v roce 1974 v Helsinkách a je přidružena ke Světové zdravotnické organizaci. Sdružuje registry pro sledování vrozených vad z celého světa včetně českého Národního registru reprodukčního zdraví (29, 30).

I farmaceutické společnosti mohou zřídit těhotenské registry pro sledování a vyhodnocování prenatálních expozic schváleným LP. Zřízení takových registrů může být doporučeno či požadováno regulačními autoritami, zejména když LP budou pravděpodobně užívány těhotnými ženami. Data jsou získávána prospektivně metodou rozhovoru mezi lékařem a těhotnou ženou. Obecně nevýhody registrů zahrnují dobrovolnost registrace a s tím související nízký počet registrovaných pacientek, potenciální selekční předpojatost a chybějící údaje v dokumentaci. Příkladem těhotenského registru je Antiretroviral Pregnancy Registry nebo COVID-19 Vaccines International Pregnancy Exposure Registry (7, 10).

Odborné zdroje informací o léčivech užívaných v těhotenství

V rámci posuzování účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie v těhotenství lze využít různé odborné literární zdroje informací o léčivech, které shrnují a na příkladech demonstrují dostupné informace v této oblasti. Vždy je doporučeno využívat aktuální a recenzované informace založené na medicíně na důkazech, přičemž se obvykle při hledání požadovaných informací v první řadě přistupuje k terciárním zdrojům (např. monografie, doporučené postupy, faktografické databáze), až posléze jsou rešeršovány sekundární zdroje (např. systematické přehledy a metaanalýzy, bibliografické databáze) a primární výzkum. V případě těhotenství je však situace složitější kvůli omezené dostupnosti informací a dat a mnohdy nezbývá, než se spolehnout na jednotlivé kazuistiky a další signální studie, jak bylo uvedeno výše v textu, případně na klinickou erudici specialistů a informačních center (Tab. 1). Nezbytné je využívat v dané problematice více než jeden informační zdroj (8).

Monografie a faktografické databáze

Z terciárních informačních zdrojů je nejčastěji přistupováno jednak do knih v tištěných, elektronických či online verzích, jednak do online faktografických biomedicínských databází. Pokud kniha nabízí monografie léčiv, sama o sobě může být považována za faktografickou

databázi, což je příklad hned prvního uvedeného titulu. Mnohé knihy jsou zaměřené na specifickou skupinu léčiv nebo onemocnění a obsahují pouze kapitoly o podávání určitých léčiv u těhotných žen. To platí i pro online databáze, které jsou spíše všeobecného charakteru a jen některé obsahují moduly zaměřené na reprodukční zdraví.

Kniha **Drugs in Pregnancy and Lactation** od autorů Briggs a kol. je jedním z nejvíce využívaných komplexních zdrojů v hodnocení bezpečnosti léčiv podávaných v těhotenství a při kojení. Je sepsána americkými lékaři a klinickými farmaceuty, kteří se podílejí na péči o těhotné či kojící ženy. První vydání bylo publikováno již v roce 1983, poslední 12. vydání vyšlo v roce 2021. Vedle tištěné verze je dostupná i e-kniha, online verze a aplikace, přičemž online verze je pravidelně aktualizována (31).

Z dalších monografií vydaných v posledních pěti letech lze zmínit **Neonatal Formulary: Drug Use in Pregnancy and the First Year of Life** (2020, 8. vyd.). Autorem je britský neonatolog S. Ainsworth, který předkládá monografie léčiv pro předepisování v těhotenství, při kojení, u novorozenců a kojenců (32). **Clinical Pharmacology During Pregnancy** (2021, 2. vyd.) je pětisetstránková publikace od autorů D. Mattison a AL. Halbert pojednávající o léčbě vybraných nosologických jednotek v těhotenství (33). Pro zdravotnické profesionály je určena i čtyřsetstránková kniha **Handbook of Obstetric Medicine** (2021, 6. vyd.) od britské porodní lékařky C. Nelson-Piercy popisující nejčastější a nejzávažnější onemocnění, se kterými se lze setkat při péči o těhotné ženy. Vychází také jako e-kniha (34). Mnohými autory je doporučována, nicméně není nověji aktualizována, kniha **Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment** (2015, 3. vyd.) od německých autorů Schaefer C a kol. Tato publikace uvádí rizika léčiv, diagnostických postupů, očkování, toxických látek, polutantů, bylin nebo doplňků stravy používaných v těhotenství a při kojení. Tištěná verze byla vedle původního německého jazyka publikována i v jazyce anglickém, čínském a ruském (35).

V posledních pěti letech publikované knihy v českém jazyce, které jsou v klinické praxi často využívány a jsou určené nejen lékařským profesím, ale i farmaceutům, sestrám či porodním asistentkám, zahrnují následující tituly: **Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví** (Fait T., Zikán M., Mašata J., 2024, 4. vyd.; přehledná a praktická monografie, která získala odborná ocenění) (36), **Tabulky léčiv v těhotenství a při kojení** (Tížková K., 2023, 1. vyd.; autorkou příručky s praktickými tabulkami je klinická farmaceutka) (37), **Antibiotika a infekce v těhotenství a laktaci** (Adámková V., 2022, 1. vyd.; kniha pojednává o léčbě infekcí v těhotenství a je určena pro mezioborové auditorium) (38), **Nemoci v těhotenství a řešení vybraných závažných peripartálních stavů** (Binder T., 2020, 1. vyd.; autorem je lékař gynekolog, dostupná je e-verze) (39). Ze starších titulů je vhodné zmínit knihu **Farmakoterapie v těhotenství a při kojení** (Vachek J., Tesař V., Zakyianov O., a kol., 2016, 2. vyd.), která podává komplexní a detailní informace o léčivech u daných populačních skupin (2).

Faktografické všeobecné a nezávislé databáze (American Hospital Formulary Service Drug Information, British National Formulary, Martindale, UptoDate apod.) obsahují spíše stručné až omezené informace o těhotenství reflektující mnohdy SmPC. Ucelenější pohled na možné toxické působení léčiv na matku a plod uvádí placená da-

tabáze **Micromedex**, konkrétně v ní obsažený set databází Reprorisk, poskytující informace o reprodukčních rizicích léčiv, chemických látek, fyzikálních faktorů a faktorů životního prostředí. Součástí je například tzv. **Reprotox**, databáze založená Centrem pro reprodukční toxikologii ve Washingtonu v USA informující o dopadech léčiv, nutričních látek, fyzikálního a chemického prostředí na reprodukci a vývoj člověka. Více než 5 000 teratologických článků shrnuje všechny aspekty reprodukce včetně plodnosti, těhotenství, kojení, vývoje novorozence a expozic u mužů. Monografie jsou pravidelně aktualizovány toxikology, farmakology a genetiky. Dalším zdrojem přístupným v Micromedexu je **Shepardův katalog** poskytující kompilace vědeckých informací o teratologických účincích léčiv, chemikálií a infekčních agens. Přezkoumává informace o více než 3 700 látkách ze studií na lidech, zvířatech či *in vitro* (40).

Doporučené postupy

Dostupné jsou převážně doporučené postupy obecného charakteru, respektive tvořené odbornými společnostmi zaměřenými na určitou terapeutickou skupinu. Alternativou jsou doporučené postupy gynekologických a porodnických odborných společností. V obou případech platí nutnost sledovat aktualizace daných dokumentů, které nejsou vždy u doporučených postupů pravidlem. Z postupů obecného charakteru obsahujících kapitoly o těhotenství lze zmínit britský **National Institute for Health and Care Excellence**, který volně zpřístupňuje stručné postupy o prevenci a léčbě různých nosologických jednotek. Věnuje se také typickým onemocněním vyskytujícím se v těhotenství, jako je hypertenze (41).

Širokou škálu doporučení u těhotných žen nabízí australské a novozélandské odborné společnosti. V tomto ohledu to jistě souvisí s **klasifikačním systémem pro předepisování léčiv v těhotenství**, který byl v Austrálii vyvinut a v současnosti patří k mezinárodně platným systémům. Australský regulační úřad provozuje i volně dostupnou online databázi pro předepisování léčiv v těhotenství, která je určena především pro zdravotnické pracovníky, má velmi obecnou povahu, je pravidelně aktualizovaná. Databáze je určena jako možná podpora v rozhodování o preskripci, nikoliv jako jedinečný zdroj pro komplexní zhodnocení farmakoterapie podávané během těhotenství (42). Z poskytovatelů odborných doporučených postupů se jedná především o **The Royal Women's Hospital v Melbourne**, největší australskou nemocnici specializující se na péči o zdraví žen a novorozenců. Nemocnice provozuje online databázi volně přístupných doporučených postupů a placenou databázi **Pregnancy and Breastfeeding Medicines Guide** pro zdravotnické profesionály obsahující stručné monografie o farmakoterapii v těhotenství a kojení. Nemocnice také aktivně provozuje informační servis vedený farmaceuty poskytující odpovědi na lékové dotazy po telefonu, respektive přes online webový formulář (43). Dále **Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ)** a **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)** jsou mezioborové společnosti vytvářející či revidující odborná doporučení, směrnice a informace pro pacienty (44, 45).

Další neméně známou klasifikací, která slouží pro doporučení, kdy bezpečně podávat léčiva v těhotenství, je systém vyvinutý **Food and Drug Administration**. Tento systém v poslední dekádě zaznamenal výrazné změny, neboť písmenová kategorizace A, B, C, D a X nahradila

la podrobnější a specifitější formát hodnocení, tzv. **Pregnancy and Lactation Labeling Rule** (46).

Česká lékárnická komora vydala začátkem roku 2025 doporučený postup ohledně farmakoterapie v těhotenství zpracovaný PharmDr. Karolinou Tížkovou, též autorky výše zmíněné monografie. Jedná se o velmi stručný návod, který lze použít v případě léčby nejčastějších stavů, se kterými se lze setkat při konzultační činnosti v lékárně (47).

Další specificky zaměřené zdroje

Cybele je pravidelně aktualizovaná databáze zabývající se bezpečností léčiv v těhotenství a při kojení, která vznikla jako projekt Farmaceutické fakulty Katholieke univerzity v Leuven v Belgii. Databáze byla zpřístupněna široké veřejnosti roku 2020, a to v nizozemštině a francouzštině. Vzniku předcházely dvě knihy s obdobnou tematikou publikované v 90. letech 20. století. Autory projektu jsou lékaři a farmaceuti. V současnosti se pracuje na integraci databáze do výdejního či předpisového zdravotnického softwaru. Součástí databáze jsou také klinické informace týkající se otcovských expozic či bezpečnosti užívání léčivých rostlin v těhotenství a při kojení. Databáze rozděluje rizikovost těhotenství do prekoncepčního, trimestrálního a perinatálního období znázorněného pomocí barev semaforu. Informace čerpá z mnoha literárních zdrojů, regulačních autorit či informačních center (48).

Centrum **Infpreg** provozované ve švédské Univerzitní nemocnici Karolinska ve Stockholmu vzniklo v roce 1999. Od té doby shromažďuje znalosti o infekcích a jejich možných účincích na těhotenství. V centru provozované interaktivní databázi lze najít multidisciplinární informace o dopadu infekce na zdraví matky či dítěte, možnostech diagnostiky a léčby, kompatibilitě farmakoterapie s kojením, doporučení pro očkování či jiných preventivních opatření. Databáze obsahuje každoročně aktualizované volně dostupné informace ve švédštině ve dvou verzích, a to pro širokou veřejnost a zdravotnické pracovníky (49).

Dalším švédským zdrojem je volně dostupná databáze **Janusmed**, jež poskytuje informace o použití LP registrovaných ve Švédsku v těhotenství a při kojení. Spravuje ji tamní Správa zdravotní a lékařské péče a za obsah odpovídá multidisciplinární tým zdravotníků. Databáze je určena primárně pro zdravotnické pracovníky. Informace jsou čerpány např. ze švédského registru lékařských porodů. Obsah je ve švédštině a průběžně aktualizován (50).

Maternity and Infant Care Database je bibliografická britská databáze určená pro předplatitele, obsahující přes 300 000 záznamů o prekoncepční péči, těhotenství, prenatální péči, porodu, postnatální péči, kojení a péči o kojence do dvou let věku. Databáze je určena primárně pro porodní personál a dostupná je od roku 1988 (51).

Teratogen Information System (TERIS) provozuje online databázi obsahující informace o teratogenních rizicích léčiv, environmentálních látkách, infekcích či vakcínách. TERIS byl založen klinickým genetikem prof. Friedmanem v roce 1986 v USA. Databáze je určena primárně zdravotnickým profesionálům, vědcům a farmaceutickým firmám. Každá monografie je před svým zveřejněním schvalována multidisciplinárním poradním výborem, který na základě konsensu generuje teratogenní riziko. Součástí předplatného je také přístup do výše zmíněného Shepardova katalogu teratogenních látek (52).

Léková informační centra

LIC jsou alternativou k TIS, které nemusí být vždy aktivní v dané zemi. Jedná se o odborná pracoviště, kde vyškolení pracovníci vyhledávají, shromažďují, zpracovávají, kriticky hodnotí a interpretují informace o léčivech, a to veřejnosti odborné či laické. Snahou LIC je využívat co nejširší škálu kvalitních a aktuálních zdrojů informací s podporou principů medicíny založené na důkazech. Tímto přístupem tak pomáhají v rozhodovacích procesech při podávání léčiv v klinické praxi. Hlavní činností LIC je zpracování informací o léčivech na základě lékových dotazů, které se dotýkají různorodé problematiky používané farmakoterapie (např. lékové interakce, nežádoucí účinky léčiv, indikace a dávkování, dostupnost na trhu apod.). Problematika bezpečnosti podání léčiv v těhotenství a při kojení bývá také často předmětem řešených lékových dotazů (53, 54). V ČR existuje hned několik LIC působících při fakultních nemocnicích. **LIC Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové** je jediným univerzitním centrem a druhým nejstarším LIC v ČR (založeno 1994). Od roku 2024 členové tohoto LIC participují v projektu BIPOLE (Biomedicínské indikátory pro personalizovanou medicínu), kde se mimo jiné podílí na vývoji informačního webu zaměřeného na účinnost a bezpečnost léčiv používaných u těhotných a kojících žen a jeho testování jeho využitelnosti laickou i odbornou veřejností (53). Pokud nejsou LIC aktivní, případně se nezabývají problematikou těhotných a kojících žen, lze se také obrátit na oddělení klinické farmacie. Tato situace platí například pro Slovensko, kde se systematicky oblastí léčiv v těhotenství zabývá především Oddelenie klinickej farmakológie v Univerzitnej nemocnici Bratislava – Nemocnica Ružinov (55).

Závěr

Naprostá většina těhotných žen užívá v průběhu těhotenství alespoň jedno léčivo, přičemž nejčastěji jde o analgetika a antipyretika, antianemika, léčiva ovlivňující gastrointestinální trakt, vitaminy a antibiotika. Navzdory zvyšující se expozici léčivům zůstává incidence vrozených vývojových vad na úrovni přibližně 3 %, což naznačuje, že farmakoterapie během těhotenství může být bezpečná, pokud byla důkladně posouzena všechna potenciální rizika. Nežádoucí účinky léčiv se však mohou ve srovnání s vrozenými abnormalitami projevit i v jiných oblastech, například ve vyšším počtu spontánních potratů, nízké porodní hmotnosti či nezralosti novorozenců (7, 31).

Obavy z rizika farmakoterapie na matku a plod vyžadují stále častější pomoc při kritickém zhodnocení bezpečnosti podávaných

léčiv. Dostupnost kvalitních a validních informací o farmakoterapii v těhotenství je zásadní pro rozhodování zdravotníků. Existuje široká škála různých informačních zdrojů, které lze využít pro racionální rozhodování ohledně farmakoterapie v těhotenství. Tradiční zdroje, jako je SmPC, jsou často nedostatečné nebo příliš obecné. Proto je důležité využívat řadu dalších informačních zdrojů. Obvykle se při hledání požadovaných informací nejprve přistupuje k terciárním a sekundárním zdrojům zahrnujícím odborné monografie, multidisciplinární doporučené postupy, a robustní faktografické databáze, nicméně v problematice těhotenství je z důvodu limitací předregistračního testování nutné často využívat i primární zdroje včetně systémů hlášení nežádoucích účinků a jednotlivých kazuistik, které naznačují, nikoliv potvrzují, potenciální riziko. Užívání léčiv v těhotenství vyžaduje specifický přístup v hledání a zpracování informací, kdy nelze vybrat jednoznačně preferenční zdroje informací. Žádný ze zdrojů není univerzální a je doporučeno při řešení klinických dotazů zdroje kombinovat. V případě problematiky těhotenství je třeba také zohlednit celou řadu faktorů, které mohou ovlivnit dopad léčiva na zdraví matky a plodu, například trimestr, věk rodičky, počet užívaných léčiv, důvod podání léčiva, délka léčby apod. (54).

Přístup k některým informačním zdrojům může být v praxi omezený. V takovém případě mohou k řešení dotazu přispět a situaci kriticky zhodnotit TIS, respektive LIC, které operují systematickým přístupem k řešení otázek bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie v těhotenství. Vedle přístupu k informačním zdrojům mohou také často disponovat multidisciplinárním týmem řešitelů a zkušenostmi z předešlých lékových dotazů evidovaných v interních databázích. Mezinárodní spolupráce v rámci sítí, jako jsou ENTIS či OTIS, pak umožňuje sdílení dat a harmonizaci doporučení, což přispívá k optimálnímu nastavení terapeutických režimů během těhotenství. Vzhledem k neustálému vývoji v oblasti léčiv a klinických poznatků je klíčové, aby zdravotníci využívali nejaktuálnější informace a využívali principy medicíny založené na důkazech. Pouze tak lze zajistit bezpečnou a efektivní farmakoterapii u těhotných žen.

Poděkování: Práce vznikla za podpory projektu Biomedicínské indikátory pro personalizovanou medicínu (BIPOLE), reg. č. CZ.02.01.01/00/23_021/0008439, který je spolufinancován Evropskou unií, a za spolupráce s Lékovým informačním centrem Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové.

LITERATURA

1. Binder T. Farmakoterapie v graviditě. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(4):12-9.
2. Vachek J, Tesaf V, Zakyianov O, et al. Farmakoterapie v těhotenství a při kojení. 2. vydání. Praha: Maxdorf Jesenius; 2016.
3. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014 Apr 3;5:65.
4. Kaye DK. The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications. *Philos Ethics Humanit Med.* 2019 Sep 6;14(1):11.
5. Hunt A, Banner N, Littler K. The global forum on bioethics in research meeting, "ethics of research in pregnancy": emerging consensus themes and outputs. *Reprod Health.* 2017 Dec 14;14(Suppl 3):158.
6. Rožníčková E. Analýza dotazů lékového informačního centra zaměřených na farmakoterapii u těhotných a kojících žen. Hradec Králové: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové; 2023.
7. Benevent J, Araujo M, Hurault-Delarue C, et al. Pharmacoepidemiology in pregnancy. *Therapie.* 2019 Apr;74(2):289-300.
8. Malone P, Kier KL, Stanovich JE, Malone MJ. Drug information: a guide for pharmacists. 5. edition. New York: Mc Graw Hill Education; 2014.
9. Wood ME, Andrade SE, Toh S. Safe Expectations: Current State and Future Directions for Medication Safety in Pregnancy Research. *Clin Ther.* 2019 Dec;41(12):2467-76.
10. Clinical Postapproval Pregnancy Safety. Studies Guidance for Industry. [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; c2019. [cit. 3. 2. 2025]. Available from: <https://www.fda.gov/media/124746/download>.
11. VigiBase. [Internet]. Sweden: Uppsala Monitoring Centre; c2025. [cit. 3.2. 2025]. Available from: <https://who-umc.org/vigibase>.

**Další literatura u autorek
a na www.csfarmacie.cz**