

Některá další neurologická onemocnění a jejich léčba v graviditě a laktaci

doc. MUDr. Otakar Keller, CSc., PharmDr. Alena Linhartová
Neurologická klinika FTN, Praha

Nejčastější neurologická onemocnění, se kterými se lze setkat v těhotenství (roztroušená skleróza, epilepsie a migréna), jsou popsána v samostatných kapitolách. K nim lze četností přiřadit ještě vertebrogenní algické syndromy a podobné algické stavy. S dalšími se setkáváme jen zřídka.

Klíčová slova: myasthenia gravis, cévní onemocnění mozku, těhotenství, laktace, antibiotika, nesteroidní antiflogistika.

Some other neurological diseases and their treatment in pregnancy and lactation

The most common neurological diseases that can be seen in pregnancy (multiple sclerosis, epilepsy and migraine) are described in individual chapters. As for the frequency, vertebrogenic pain syndromes and similar pain states can also be added. Others are only rarely encountered.

Key words: myasthenia gravis, cerebrovascular disease, pregnancy, lactation, antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Neurol. pro praxi 2010; 11(5): 304–306

Seznam zkratk

ASA – kyselina acetylosalicylová
CT – počítačová tomografie

Myasthenia gravis

Exacerbace tohoto onemocnění je pravděpodobněji po porodu než v době těhotenství. Proto se léčbou dobře kompenzované myasteniky nemusejí bát těhotenství a porodu. Při vzácném souběhu myastenie a eklampsie je třeba pamatovat na to, že nelze podávat Mg⁺⁺.

Inhibitory cholinesterázy (pyridostigmin) jsou v době těhotenství bezpečné, pokud jsou podávány p.o. Pak nevyvolají děložní kontrakce. Během těhotenství může dojít k nutnosti změny dávkování vzhledem k předchozí době. Je to způsobeno změnami, které v těhotenství mohou nastat a ovlivňují renální funkce, krevní objem a metabolismus.

U těžších pacientek může být podáván i prednison, avšak při pečlivém sledování jejich stavu. Je nutno pamatovat na to, že kortikosteroidy jsou považovány za možné příčiny lehkých poškození plodu.

Azathioprin a **Cyclosporin** by neměl být pro svou teratogenitu užíván. Ve skutečnosti u transplantovaných pacientek bývá užíván a nebyly popsány závažné následky.

Plazmaferéza je dobře snášena. Je však třeba pamatovat na to, že při ní mohou být odstraněny i hormony důležité pro vývoj plodu. Při plazmaferéze je nutno dávat pozor na možnost hypotenze, jejíž riziko lze snížit, pokud pacientka leží v průběhu plazmaferézy na levém boku. Současné

by měl být monitorován plod (Continuum, Neurologic Disorders and Pregnancy; 6: 1).

O použití intravenózních imunoglobulinů (IVIg) je málo známo, u refrakterních forem myastenie může být použit.

Cévní onemocnění mozku

V těhotenství a bezprostředně po porodu je riziko mozkové příhody 2,5 krát větší. V šestinedělí se riziko zejména hemoragické příhody zvyšuje.

V období kolem porodu také vzrůstá riziko trombózy sinu, zejména u pacientek s hematologickým onemocněním spojených s poruchou srážlivosti.

Pokud dojde v průběhu těhotenství k cévní mozkové příhodě, bývá nutné provést některá zobrazovací a funkční vyšetření.

Ultrazvukové vyšetření, vyšetření trans- ezofageální **echokardiografie** nemůže poškodit plod. Radiační expozice při **CT** je velké riziko zejména v prvním trimestru. U **magnetické**

rezonance nejsou důkazy, které by svědčily pro možnost poškození plodu, nedoporučuje se však provádět v prvním trimestru.

Při léčbě je cévních onemocnění v těhotenství je farmakoterapie velmi limitována. Tabulka 1 ukazuje stupeň rizika u léků, které přicházejí v úvahu.

Při léčbě trombózy splavů byly ojediněle podávány rtPA i hepariny, dostatečné informací není k dispozici.

Léčba bolestivých stavů

V průběhu těhotenství může dojít i k akutním bolestivým stavům. Mezi častá onemocnění přicházejí v úvahu vertebrogenní syndromy. Obvyklá běžná a účinná léčba musí být v těhotenství a při kojení modifikována, protože jsme omezeni ve výběru analgetik.

Kyselina acetylosalicylová (ASA)

Kyselina acetylosalicylová může v počátku těhotenství zvýšit riziko potratu.

Tabulka 1. Stupeň rizika u léků, které přicházejí v úvahu

Agens	Kategorie FDA	Poznámka
Kys. acetylosalicylová	D	Zejména v 3. trimestru riziko krvácení
Dipyridamol	B	Na zvířeti bez poškození plodu ani při 100 krát vyšší dávce
Warfarin	D	Přestupuje přes placentu, způsobuje krvácení, je teratogenní
Heparin	C	Nepřestupuje přes placentu, podává se u antifosfolipidového syndromu
Fraxiparin	B	Bez důkazů toxicity nebo teratogenity při pokusu na zvířeti i při 20násobných dávkách
rtPA	C	Nejsou studie, nejsou informace o použití u těhotných
Při léčbě trombózy splavů byly ojediněle podávány rtPA i hepariny, dostatek informací není k dispozici		

Ve 3. trimestru vzrůstá riziko předčasného uzavření ductus arteriosus, prodloužení těhotenství a porodu a také hemoragických komplikací během porodu u matky i novorozence.

Názory na použití ASA při kojení se různí. Příležitostné jednorázové podání ASA lze uskutečnit bez přerušení kojení, někteří autoři připouštějí riziko Reyova syndromu a hlášený byl izolovaný případ metabolické acidózy.

Chronické podávání ASA během kojení je třeba vyloučit pro riziko kumulace ASA a jejich následných toxických projevů u kojení.

Nesteroidní antiflogistika
(ibuprofen, diklofenak, nimesulid)

Některé studie poukazují na možný vyšší výskyt kardiálních defektů v souvislosti s použitím NSA v těhotenství. Podobně jako u kyseliny acetylosalicylové mohou NSA v perikoncepčním období zvýšit riziko potratu.

Ve 3. trimestru jsou však jednoznačně nevhodné, protože stejně jako ASA zvyšují riziko předčasného uzavření ductus arteriosus, renální dysfunkce s progresí do renálního selhání, plicní hypertenze, prodloužení těhotenství a porodu a riziko hemoragických komplikací během porodu u matky i novorozence.

Ibuprofen přechází do mateřského mléka v nevýznamném množství, nežádoucí účinky u kojení jsou nepravděpodobné. Použití při kojení proto lze považovat za bezpečné.

Není přesně známo, v jakém množství přechází **Diklofenak** do mateřského mléka (vzhledem ke krátkému poločasu lze předpokládat, že půjde o množství malé). Zatím ho však nelze doporučit.

Není také známo, zda se vylučuje do mateřského mléka **Nimesulid**, proto výrobce v ČR uvádí kojení jako kontraindikaci k jeho podání.

Metamizol

Většina studií hodnotících použití metamizolu u těhotných žen byla buď zatížena metodologickými nedostatky, nebo poskytovala výsledky na hranici statistické významnosti. Použití v 1. trimestru se proto nedoporučuje, ve 2. trimestru lze použít pouze po posouzení poměru risk/benefit. Metamizol je sice pouze slabým inhibitorem syntézy prostaglandinů, nicméně jeho použití ve 3. trimestru je z tohoto důvodu kontraindikováno (stejně jako u NSA).

Metabolity metamizolu se v mateřském mléce vyskytují v koncentraci podobné jako je koncentrace v séru. Dle výrobce v ČR

je třeba přerušit kojení nejméně na 48 hodin po podání.

Paracetamol

Krátkodobé podávání terapeutických dávek je považováno za bezpečné, výrobci v ČR však nedoporučují (nicméně nekontraindikují) podání v 1. trimestru. Odborné informační zdroje se většinou shodují, že paracetamol lze považovat za analgetikum volby v těhotenství.

Krátkodobé podávání terapeutických dávek je považováno za bezpečné, není třeba přerušit kojení.

Opiody (morfin, kodein, dihydrokodein, tramadol, hydromorfon, oxykodon, nalbuphin)

V případě opioidů je nutné se vyvarovat podání vyšších dávek nebo několikadenní léčby v období těsně před porodem nebo v průběhu porodu. Vyšší dávky mohou vést k útlumu dechu či k syndromu z odnětí u novorozence. Dále existuje riziko prodloužení porodu.

Kodein by neměl při jednorázovém podání v terapeutické dávce vést ke vzniku vrozených anomálií.

O dihydrokodeinu, oxykodonu a hydromorfonu není dostatek klinických údajů, proto je nelze doporučit.

U tramadolu studie na zvířatech neprokázaly v běžných terapeutických dávkách teratogenní vliv. S použitím u lidí jsou však pouze minimální zkušenosti (limitované na podávání během porodu). Pokud jde o riziko deprese dechu u novorozence při podání v perinatálním období, je dle některých prací minimální.

Kodein přechází do mateřského mléka v koncentraci, která je příliš nízká na to, aby měla farmakologicky významný efekt. Je však nutné pamatovat na možný polymorfismus CYP 2D6 (incidence v populaci 1–29%), kdy morfin vzniklý rychlou metabolizací kodeinu může mít u kojení toxické účinky.

Dihydrokodein a hydromorfon dle výrobce v ČR nelze doporučit.

Tramadol proniká do mateřského mléka pouze v malém množství. Vzhledem k nedostatku klinických údajů jej však nelze doporučit. Výrobce v ČR uvádí, že po jednorázovém podání běžné terapeutické dávky není třeba přerušit kojení.

Oxykodon – proniká do mateřského mléka. Příležitostné podání je pravděpodobně spojeno s minimálním rizikem, nicméně vyžaduje monitoring dítěte. Výrobce v ČR podání kojícím ženám kontraindikuje.

Trimekain

Trimekain přechází přes placentu. Zdá se, že riziko kongenitálních malformací je nízké, nicméně kvalitní epidemiologické studie o použití léčiva v těhotenství chybí.

Trimekain prostupuje do mateřského mléka. Epidemiologické studie o použití při kojení chybí.

Guafenezin

Podání guaifenezinu těhotným ženám pravděpodobně není spojeno s vyšším rizikem výskytu vrozených malformací. Nelze vyloučit riziko vyššího výskytu tříselné kýly při podání v 1. trimestru. Výrobce v ČR považuje těhotenství za kontraindikaci k podání.

Není známo, jaké množství z podané dávky přechází do mateřského mléka. Výrobce v ČR považuje kojení za kontraindikaci k podání.

Tetrazepam

Riziko teratogenity je pravděpodobně nízké, přesto podání především v 1. trimestru nelze doporučit. Ve 3. trimestru je třeba se vyvarovat podání zejména vyšších dávek nebo několikadenní léčby pro riziko útlumu dechu či syndromu z odnětí u novorozence. Proto podání nelze doporučit.

Léčba infekcí v těhotenství

Peniciliny a cefalosporiny lze v těhotenství použít, **tetracykliny** jsou však kontraindikované. Některé studie na zvířatech prokázaly infertilitu po cefalosporinech obsahujících metyltetrathiazol, ale u lidí nebyla pozorována.

Tetracykliny (kat. D) by měly být podávány v těhotenství jen z vitální indikace!! Ukládají se v kostech místo vápníku a způsobují žlutohnědé zbarvení zubů a poruchy skloviny, tlumí tvor-

Tabulka 2. Stupeň rizika u některých antibiotik

Agens	Kategorie FDA
Peniciliny	B
Cefalosporiny	B
Tetracykliny	D
Gentamycin	C
Amikacin	C
Streptomycin	D
Vancomycin	C
Amfotericin B	B
Acyclovir	A
Didanosin	B
Zidovudin	C
Ganciclovir	C

bu kostí a poškozují osteogenezu. **Doxycyklin** má stejné, ale méně účinky na metabolismus vápníku. Lze ho použít u život ohrožujících infekcí u dětí do 9 let i v těhotenství.

Aminoglykosidy jsou nevhodné, výjimečně lze použít **gentamycin** a **amikacin**. Ostatní aminoglykosidová ATB (kat D) poškozují sluchový nerv plodu. Také **vancomycin** je v kategorii C.

Sulfonamidy (kat B) lze v těhotenství použít, ale je zvýšené riziko ikteru, protože sulfonamidy se kompetitivně váží na albumin na vazebná místa bilirubinu. Dochází tedy ke zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu, který se ukládá v bazálních gangliích.

Informace o účincích jednotlivých látek byly získány v různé míře z více zdrojů uvedených v literárních odkazech.

Literatura

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5. vyd. Baltimore: WILLIAMS & WILKINS, 1998. ISBN 0-68330262-0.
2. Firemní literatura (SPC monokomponentních léčivých přípravků obsahujících jmenované účinné látky).
3. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version) [online]. [cit. 2008-03-12 a 2010-01-23]. Dostupné z: <<http://www.thomsonhc.com>>.
4. Safebryo® [online]. [cit. 2008-03-12]. Dostupné z: <<http://www.safebryo.cz>>.
5. Suchopár J. Léky při kojení. Praha: APOTEX.

6. Suchopár J. Léky v těhotenství. Praha: PANAX, 2000. ISBN 80-902806-1-7.

7. Continuum, Neurologic Disorders and Pregnancy 2000; 6: 1.

doc. MUDr. Otokar Keller, CSc.

Neurologická klinika FTN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
otakar.keller@ftn.cz

