

# Dermatovenerologická léčba v těhotenství

MUDr. Zuzana Nevoralová

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě

Dermatovenerologové se velmi často setkávají s problémem předpisu lokálních i systémových léků těhotným ženám. Každý lékař by měl znát potenciální rizika jednotlivých léků, aby mohl zvolit terapii nejvhodnější pro danou diagnózu. O eventuálním riziku léčby by měl vždy informovat matku. Cílem tohoto článku je podat přehled základních léčebných možností v graviditě.

**Klíčová slova:** těhotenství, riziko, dermatovenerologická terapie, lokální léčba, celková léčba.

## Dermatology treatment in pregnancy

Dermatovenerologists are often faced with the problem of local and systemic drugs administration to the pregnant woman. The physician's responsibility is to be aware of the potential risk of prescribing a specific therapeutic agent, to inform the mother of this risk, and to administer the most suitable drug for diagnosis. The purpose of this article is to provide guidelines of basic drug administration to the pregnant woman.

**Key words:** pregnancy, risk, dermatovenerologic treatment, local therapy, systemic therapy.

Dermatol. praxi 2010; 4(4): 208–214

## Úvod

Ačkoliv vývoj plodu probíhá v prostředí „odděleném“ od zevního světa, je obecně známo, že může být potenciálně ohrožen léky, které užívá matka. V průměru 3–5 % všech kongenitálních anomálií je výsledkem užívání teratogenů (1). Každý lékař si musí být vědom potenciálního rizika léku, který předepisuje, a informovat o něm matku. Cílem tohoto článku je podat přehled základních léčebných možností v graviditě dle dostupných dat. Každý problematický případ je pak nutno řešit individuálně, často za konzultace s dalšími kolegy a s gynekologem.

## Léky v těhotenství a riziko jejich užívání pro plod

V průměru užívá žena v průběhu těhotenství 4 až 10 druhů léků po různě dlouhou dobu, z toho téměř osmdesát procent bez lékařského předpisu. Neblahé důsledky užívání některých preparátů zvláště v období organogeneze (thalidomidová aféra v šedesátých letech) vedly jak k rozvoji teratologie, tak k uvážlivému omezení preskripce léků těhotným ženám. Zkušenosti získané laboratorním a klinickým testováním léčebných preparátů vedly k racionálním návodům, které dávají lékařům možnost výběru léků, buď v těhotenství zcela bezpečných nebo s jasně definovaným rizikem. Zúžil se seznam léků v graviditě kontraindikovaných, některá léčiva jsou kontraindikována pouze v období organogeneze a v dalších obdobích jsou bezpečná (2).

Teratogenita léku je závislá na období těhotenství, ve kterém je lék podáván (fetus léku ex-

ponován) (3). Expozice během prvních třech týdnů života obvykle buď zabíjí plod nebo nevede k žádným kongenitálním malformacím. Během čtvrtého až osmého gestačního týdne je embryo extrémně citlivé v oblasti velkých orgánů. V případě, že se vyvíjí zároveň několik orgánů, může dojít i k několika malformacím. Po osmém týdnu jsou velké orgány embrya méně vnímavé k teratogennímu efektu, protože jsou plně vytvořeny. Může být ovšem narušena diferenciace zevních genitálií, vývoj intelektu a somatický růst.

Kategorie založené na riziku **systémově absorbovaného léku** stanovila FDA (Food and Drug Administration) (4). Definice těchto kategorií je uvedena v tabulce 1.

## Topické léky a jejich absorpce

Ačkoliv kvalitní data vztahující se k teratogennímu efektu lokálních léků nejsou dostupná, je důležité vědět, že topická aplikace léčiv může vést ke značné systémové absorpci, obzvláště je-li prováděna na větších plochách. Kožní okluze dále tuto absorpci zvyšuje, a tak narůstá riziko vedlejších systémových účinků lokálně aplikovaných látek. Dále je nutné si uvědomit, že slizniční povrchy absorbují látky mnohem snadněji než keratinizovaná kůže (5).

## Zásady farmakoterapie v těhotenství

I v dermatovenerologii platí obecné zásady farmakoterapie v těhotenství (2):

1. Těhotné ženě mají být nadále aplikovány ty léky, které dlouhodobě užívá při chronickém onemocnění mimo těhotenství. Nutno

však ověřit, zda-li preparát není v těhotenství kontraindikován. V takovém případě se preparát vymění za jiný bez negativního účinku na fetoplacentární jednotku.

2. Pacientka nemá sama zahajovat léčbu bez konzultace s lékařem, a to i u preparátů, které nejsou vázány na lékařský předpis.
3. Zvážit nezbytnost léku pro léčbu těhotné.
4. Volit nejnižší terapeuticky účinné látky po nejkratší nezbytně nutnou dobu.
5. Pátrat po vedlejších účincích léku na matku a plod. Při vzniku vedlejších účinků ihned od léčby ustoupit a pokud možno nežádoucí účinky eliminovat.

## Užití léků

### u nejčastějších kožních chorob

#### Akné a růžovka

##### Lokální léčba

Během těhotenství je preferována lokální léčba akné (6, 7) i růžovky. Za bezpečné v těhotenství jsou považovány **kyselina azelaová** (kategorie B), lokální **erytromycin** (kategorie B), **klindamycin** (kategorie B), na malé plochy krátkodobě i **benzoyl peroxid** (kategorie C). Užití lokálního **tretinoinu** (kategorie B–C) není doporučeno vzhledem ke kazuistickým sdělením kongenitálních malformací u dětí matek užívajících tretinoin během prvního trimestru gravidity (8, 9). Přesto fetální riziko při neúmyslné expozici v časně graviditě se zdá velmi nízké (10). Užití **adapalenu** (kategorie C) a **tazarotenu** (kategorie X) není doporučeno. Topický **medronidazol** (kategorie B) je minimálně absorbován a je považován za lék bezpečný v těhotenství.

Celková léčba

**Tetracykliny** (kategorie D) jsou spojeny se zbarvením mléčných zubů a sníženým kostním růstem, pokud jsou užity po prvním trimestru. Naopak při užití v prvních týdnech (odvozeno z neúmyslných expozic) se zdá riziko pro plod nepravděpodobné (11). **Erytromycin** (kategorie B) byl po dlouhou dobu považován za lék bezpečný v graviditě. Avšak nověji dvě švédské studie udávají zvýšené riziko kardiovaskulárních malformací při užití erytromycinu v časně graviditě (12, 13). Orální **izotretinoin** (kategorie X) je známým teratogenem. Gravidita je možná až za pět týdnů po ukončení jeho užívání.

Lupénka

Lokální léčba

Široce užívány jsou především **lokální kortikosteroidy** (kategorie C). U slabě a středně silně účinných lokálních steroidů (např. hydrocortison acetát) lze očekávat nejmenší systémový účinek. U silných lokálních steroidů je zřejmě systémový účinek větší, jejich bezpečnost proto nelze odhadnout. Přesně není známa bezpečnost žádného lokálního steroidu (14). Proto je vhodné aplikovat tyto léky s rozvahou (na malé plochy, intermitentně), aby bylo minimalizováno množství absorbovaného preparátu. Je znám případ intrauterinní růstové retardace dítěte, jehož matka aplikovala lokální triamcinolon 40 gramů denně od 12. týdne gravidity (15), ale toto množství se běžně nepoužívá. Guideline pro lokální léčbu kortikoidy v těhotenství je nyní připravováno Evropským dermatologickým fórem. Při možném vlivu na snížení porodní hmotnosti a četnosti předčasného porodu budou v guideline doporučovány méně potentní kortikoidy na kratší dobu a menší plochu, potentní steroidy spíše jako metoda druhé volby s doporučením gynekologického dohledu (16). **Calcipotriol** (kategorie C) je považován za relativně bezpečný v těhotenství, pokud je užíván jen na lokalizované projevy. Aplikovaný v masti na psoriatické plaky se vstřebává z pěti až šesti procent (17). Calcipotriol má menší vliv na metabolismus vitamínu D než **calcitriol**. Doporučené dávky obou nevedou obvykle k hyperkalcemii (ta způsobuje abnormity skeletu, kalcifikace v placentě a ledvinách). Pro lokální užití derivátů vitamínu D nejsou dostatečná data, ale dle kazuistik nejsou známky postižení plodu při užití obvyklých dávek (14). **Ditranol** má antimikotický účinek, jeho metabolity jsou detekovány v moči a byl prokázán mutagenní účinek v pokusech na zvířatech. Nesmí se proto užívat v prvním trimestru gravidity. Názory na omezení v poz-

Tabulka 1. FDA kategorie léků pro těhotenství

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Kontrolované studie u těhotných žen neprokázaly riziko pro plod v prvním trimestru a možnost poškození plodu se jeví jako zanedbatelná.                                                                                                                                                                      |
| B | Studie na zvířatech neprokázaly riziko pro plod a kontrolované studie u těhotných žen nebyly provedeny; nebo studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinek na plod, ale dobře provedené kontrolované studie u těhotných žádné riziko pro plod neukázaly.                                                    |
| C | Studie prokázaly, že lék má teratogenní nebo embryocidní účinky u zvířat, ale nebyly provedeny žádné kontrolované studie u žen; nebo nejsou dostupné studie u zvířat ani u žen.                                                                                                                              |
| D | Existují pozitivní doklady rizika pro lidský plod, ale z důvodu prospěšnosti za určitých situací (např. život ohrožující situace nebo závažná onemocnění, při nichž nelze použít bezpečnější léky nebo tyto léky nejsou účinné) může být použití léku přijatelné navzdory rizikům, která jsou s ním spojena. |
| X | Studie u zvířat nebo lidí prokázaly fetální abnormality, nebo existuje zkušenostmi podložený důkaz o riziku pro plod, nebo obojí a riziko jednoznačně převyšuje nad možným prospěchem.                                                                                                                       |

Tabulka 2. Bezpečné léky pro dermatovenerologickou léčbu v těhotenství

|                       |                                                                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Akné                  | kyselina azelaová, lokální klindamycin, lokální erytromycin                                                             |
| Růžovka               | kyselina azelaová, lokální metronidazol                                                                                 |
| Lupénka               | lokální kortikosteroidy, calcipotriol, NB UVB                                                                           |
| Dermatitidy           | lokální kortikosteroidy, loratadin, cetirizin                                                                           |
| Puchýřnaté choroby    | perorální kortikosteroidy                                                                                               |
| HSV infekce           | acyclovir                                                                                                               |
| Genitální HPV infekce | kryoterapie, kyselina trichloroctová                                                                                    |
| Bakteriální infekce   | lokálně kyselina fusidová, mupirocin, nitrofurantoin<br>perorálně penicilin, cefalosporiny po 1. trimestru, azitromycin |
| Mykotické infekce     | lokální antimykotika                                                                                                    |
| Svrab                 | benzylbenzoát, síra                                                                                                     |
| Syfilis               | penicilin, azitromycin, ceftriaxon po 1. trimestru                                                                      |

dějších obdobích těhotenství nejsou jednotné (14). **Dehet** má mutagenní účinek, nejsou ale známky svědčící pro teratogenitu. Mutagenní vedlejší produkty byly detekovány v moči, dále byl prokázán mutagenní a kancerogenní účinek v pokusech na zvířatech. Není doporučován pro užití v období gravidity pro nedostatek zkušeností, postižení plodu při užití na malé plochy ale není pravděpodobné (14).

Fototerapie

U závažných forem lupénky je považována za nejbezpečnější fototerapie **úzkým pruhem UVB záření (NB UVB)**, je nutno ale vyloučit přehřátí organismu. **PUVA** (kategorie C) je považována za potencionální teratogen, protože oxso-ralen je známým mutagenem a může indukovat výměny sesterských chromatidů. Ve studiích těhotných žen exponovaných PUVA však nežádoucí účinky referovány nebyly (18, 19). Výjimečně je možno užit **bath-PUVA** léčbu (14).

Celková léčba

**Acitretin** (kategorie X) by neměl být předepisován v produktivním věku. Těhotenství je možné nejdříve za tři roky po jeho vysazení. Ženy užívající **metotrexat** (kategorie D–X) by měly užívat antikoncepci, těhotenství je do-

poručeno nejdříve za tři měsíce po ukončení léčby tímto preparátem. Nevhodné je užívání **azathioprimu** (kategorie D). Zcela výjimečně je možno užit **cyclosporin A** (kategorie C) (20). Při jeho podávání těhotným ženám po transplantaci jater nebyly pozorovány malformace u dětí ani jiné komplikace těhotenství (4). Stran užití **biologik** jsou zatím k dispozici limitovaná data. Dnes užívané anti-TNF léky jsou udávány jako léky kategorie B, ačkoliv studie u zvířat byly provedeny jen u adalimumabu, etanerceptu a gulimabu (nikoliv u infliximabu). Od roku 1999 jsou k dispozici jednotlivé kazuistiky, malé kazuistické série a dvě recenze databází (FDA databáze a trvající prospektivní registr OTIS). Z uvedených zdrojů dat vyplývá, že pokud existuje fetální riziko, je pouze minimální (21). Prospektivní registry s adalimumabem (22) a etanerceptem (23) ukazují poměr dětí narozených s kongenitálními malformacemi mezi 8 až 10 %. Ten je vyšší než u kontrolních skupin a všeobecně očekávaných kongenitálních anomálií (3 až 5 %). Podrobná doporučení, která by měli lékaři užívající biologickou léčbu respektovat, jsou uvedena v British Association of Dermatologists guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009 (24). Obecně platí zásada, že při léčbě biologiky mají ženy užívat

účinnou antikoncepci. Při plánování gravidity mají být biologika vysazena tak, aby prvních 12 týdnů gravidity proběhlo bez expozice biologika (je nutno vzít v úvahu biologický poločas biologika). Pokud žena zjistí náhodnou graviditu, léčbu biologikem je nutno ve většině případů přerušit a pacientku odeslat ke specialistovi pro fetální medicínu. Ukončení těhotenství ale není indikováno. Ve výjimečných případech, kdy riziko pro matku při přerušení aplikace biologika převyšuje riziko pro plod, je lék možno ponechat.

Poslední doporučení pro léčbu lupénky v graviditě bylo předneseno v únoru 2010 (25). Jako metoda první volby jsou doporučovány lokální zvláčňující přípravky a slabé steroidy (později eventuálně i silné), druhou volbou je fototerapie NB UVB a třetí volbou blokátory TNF- $\alpha$  a cyklosporin A, ve druhém a třetím trimestru je možno užít i systémové steroidy.

## Dermatitidy

### Lokální léčba

Základem je promazávání kůže indiferentními **emolencií**. Bez problémů lze užít preparáty se **zinkem** (resp. oxidem zinečnatým). Pro aplikaci **lokálních kortikosteroidů** platí stejné zásady užití jako u lupénky. Opět je vhodné ordinovat je s rozvahou, preferovat slabé až středně silné účinné preparáty na malé plochy, úvodně krátce každý den, později raději intermitentně. Topické inhibitory kalcineurinu, **pimecrolimus a tacrolimus**, jsou léky kategorie C. U pimecrolimu nebyla prokázána teratogenita ve studiích na zvířatech. Dosud nebyl publikován žádný případ nežádoucího účinku při lokálním užití pimecrolimu nebo takrolimu v těhotenství (7). Systémová aplikace takrolimu ukázala teratogenní účinky v pokusech na zvířatech, ty ale nebyly potvrzeny u několika exponovaných gravidit u lidí. Pro praxi zatím není doporučeno tyto preparáty užívat pro nedostatek zkušeností (14).

### Celková léčba

V prvním trimestru jsou preferována **antihistaminika** první generace (sedativní), ve druhém a třetím trimestru pak antihistaminika druhé generace (nesedativní). Jsou doporučovány **chlorpheniramin** (kategorie C, pozn.: není v ČR k dispozici), bezpečný je zřejmě i **clemastin** (kategorie C). Nejlépe známy jsou účinky **loratadinu** (kategorie B) a **cetirizinu** (kategorie B), z těchto dvou je preferován loratadin. Antihistaminika třetí generace (desloratadin, levocetirizin) jsou zřejmě bezpečná (chemicky jsou

odvozena od antihistaminik druhé generace), nemají být ale zatím podávána pro nedostatek zkušeností (18). **Systémové kortikosteroidy** (kategorie C) mají být užity jen u závažných případů dermatitid, a to vždy v co nejnižší dávce po co nejkratší dobu (20). Rozsáhlé studie potvrdily, že podávání kortikosteroidů během těhotenství nevede ke zvýšení rizika malformací nebo poškození plodu. Na druhé straně byly popsány nežádoucí účinky na plod (suprese nadledvin, katarakta, retardace růstu, pancytopenie) (4). V některých studiích byla expozice v prvním trimestru spojena s intrauterinní růstovou retardací a s malým nárůstem incidence rozštěpu rtu nebo rtu a patra (26, 27). V případě závažného postižení matky však pozitivní efekt léčby jednoznačně převyšuje rizika krátkodobého užití systémových kortikoidů, zejména jsou-li užity po prvním trimestru.

## Polymorfní erupce v těhotenství

Preferována je lokální léčba preparáty se **zinkem a místními kortikosteroidy**. U závažnějších forem jsou vhodná **antihistaminika** (viz dermatitidy) nebo nízké dávky kortikosteroidů.

## Puchýřnaté choroby

### Pemphigus vulgaris

Při léčbě je nutno zvažovat typ pemphigu, titr protilátek a riziko onemocnění a dále možné nežádoucí účinky léčby. Metodou volby jsou kortikosteroidy: u lehkých forem v lokální formě či perorálně **prednison** 5 až 10 mg denně, u závažnějších forem prednison 25–100 mg denně. **Imunosupresiva** je vhodnější nepodávat (nebo jen výjimečně). Kompletní zhojení lézí není nezbytně nutné, pokud by byly nutné vyšší dávky léků, hrozí pak vyšší rizika komplikací. Je nutná spolupráce s gynekologem a fetální monitoring (20).

### Pemphigus gestationis

Metodou volby jsou **perorální kortikosteroidy**. Opatrně je možno užít i **azathioprim** (kategorie D), **dapsone** (kategorie C), **sulfapyridin**, **vitamin B<sub>6</sub>** (kategorie A, C). V nejtěžších případech je nutná **plazmaferéza** (20).

## Virové infekce

### Herpes simplex virus infekce

### Herpes zoster virus infekce

Acyklovir, famcyklovir a valacyklovir jsou všechny kategorie B, existují těhotenské registry pro každý z těchto léků (7). Při podávání **acykloviru** nebyl pozorován zvýšený výskyt vrozených vývojových vad (28). Za zcela bezpečný

se považuje ve druhé polovině gravidity (29). Nasazení acykloviru je jednoznačně indikováno u primárního genitálního herpesu, generalizovaného herpes simplex a u pneumonie při varicelle (20). Při herpes simplex na genitálu v prvním a druhém trimestru je nutno nasazení acykloviru zvážit, ve třetím trimestru je jeho podání povinné! (30).

Pro **valacyklovir** nejsou dosud k dispozici spolehlivé údaje o jeho bezpečnosti u gravidních žen, proto je jeho užití v těhotenství sporné (29).

## Genitální veruky (HPV infekce)

Pro léčbu genitálních veruk v graviditě jsou bezpečné **kyselina trichloroctová** (60–85 %) a fyzikální léčba chladem (**kryoterapie** tekutým dusíkem) (30). **Imiquimod** (kategorie B) je minimálně absorbován a zvířecí studie stejně jako limitovaná data u těhotných žen neprokázala nežádoucí efekty na fétus (31, 32), nicméně je dosud v graviditě považován za nevhodný. **Podophyllin** a **podophyllotoxin** (kategorie C) nejsou vhodné pro užití v těhotenství, protože byly prokázány fetální abnormality a potraty asociované s užitím u matek (33, 34). Velké projevy je možno **excidovat** (30).

## Bakteriální infekce

### Lokální léčba

Z lokálních léků je možno užít **kyselinu fusidovou** (kategorie B), **mupirocin** (kategorie B), **nitrofurantoin** (kategorie B), opatrně i **bacitracin** (kategorie C) (20).

### Celková léčba

**Peniciliny, cefalosporiny i makrolidy** patří všechny do kategorie B a jsou obecně považovány za léky bezpečné v graviditě (5, 18). Avšak velká studie z Michiganu provedená v letech 1985 až 1992 pozorovala možnou spojitost mezi užitím určitých cefalosporinů (cefaclor, cephalexin, ceftriaxon a cephadrine) a kongenitálními malformacemi při užití v prvním trimestru (10). U **erytromycinu** nověji dvě švédské studie udávají zvýšené riziko kardiovaskulárních malformací při užití erytromycinu v časně graviditě (12, 13).

## Mykotické infekce

### Lokální léčba

Užití lokálních antimykotik v graviditě je považováno za bezpečné vzhledem k zanedbatelné percutánní absorpci (7). Doporučováno je především užití **terbinafinu** (kategorie B), **clotrimazolu** (kategorie B–C), **econazolu** (kategorie C) a **nystatinu** (14).

Tabulka 3. Rizika podávání léků v těhotenství (upraveno dle 4)

| Účinná látka                     | Kategorie FDA | Možný nežádoucí účinek na fétus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| acetylosalicylová kyselina (ASA) | D             | Názory na možnou teratogenicitu jsou velmi kontroverzní. Velmi rozsáhlé studie (na více než 90 000 těhotných ženách) prokázaly, že ASA není teratogenní ani při vyšších dávkách v prvních 4 měsících těhotenství. Podávání ASA ve 2. a 3. trimestru není spojeno se zvýšeným výskytem cirkulačních nebo srdečních postižení u plodu. ASA je kontraindikována ve 3. trimestru těhotenství pro riziko nitrolebního krvácení u dítěte a pro snížení porodní hmotnosti a zvýšenou novorozeneckou úmrtnost. Nízké dávky ASA (100 mg/den) inhibují pouze tvorbu tromboxanů a nikoliv tvorbu prostacyklinů a zdá se, že jsou bezpečné. |
| aciclovir systémově              | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat, studie u lidí neprokázaly vyšší výskyt abnormalit než odpovídá spontánnímu výskytu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| acitretin                        | X             | Má teratogenní vlastnosti. Jeho podávání v těhotenství je kontraindikováno. Otěhotnění je možné nejdříve za 3 roky po vysazení léku.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| amoxicilin                       | B             | Dosud nebyly publikovány zprávy, které by zpochybnilly bezpečnost amoxicilinu v těhotenství. V terapeutických dávkách nemá teratogenní účinky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ampicilin                        | B             | Dosud nebyly publikovány zprávy, které by zpochybnilly bezpečnost ampicilinu v těhotenství. V terapeutických dávkách nemá teratogenní účinky.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| azathioprin                      | D             | V dávkách 5–15 mg vyvolává u zvířat abnormality nebo je teratogenní. Již dlouhou dobu užívané léčivo (50 let), které bylo podáváno těhotným ženám i ve vysokých dávkách, zdá se, že incidence malformací a abnormalit u člověka není zvýšená. Může vést k poškození imunity nebo krvetvorby plodu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| azitromycin                      | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí nebyly dosud provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| bacitracin                       | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí nebyly dosud provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| benzoylperoxid                   | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí nebyly dosud provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| calcipotriol                     | C             | Po lokální aplikaci se vstřebává mezi 5–6% aplikované dávky. Nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí dosud nebyly provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| cefalosporinová antibiotika      | B             | Obecně jsou cefalosporinová antibiotika považována za relativně bezpečná v těhotenství. Avšak, velká studie z Michiganu provedená v letech 1985 až 1992 pozorovala možnou spojitost mezi užitím určitých cefalosporinů (cefaclor, cephalexin, ceftriaxone a cephradine) a kongenitálními malformacemi při užití v prvním trimestru.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| cetirizin                        | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. Z dostupných údajů se zdá, že je v těhotenství bezpečný.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ciclopiroxolamin                 | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat (ani v dávkách 10x vyšších než u lidí). U lidí nebyly dosud provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ciclosporin                      | C             | Při podávání těhotným ženám po transplantaci jater nebyly pozorovány malformace u dětí ani jiné komplikace těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| clarithromycin                   | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. U lidí nebyly dosud provedeny studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| clindamycin                      | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. Profylaktické podání v těhotenství vede ke statisticky významnému zvýšení nemocnosti novorozenců na infekce.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| clotrimazol                      | B–C           | Nemá teratogenní účinky u zvířat. Studie u lidí nepotvrdily teratogenní účinky, vaginální aplikace v těhotenství vedla ke statisticky významnému prodloužení doby těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| cyclophosphamid                  | D             | Podávání cyclophosphamidu v těhotenství, především v jeho začátcích vede k řadě malformací. Byl ale popsán i případ těhotné, u které byl vývoj novorozence normální.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| dapson                           | C             | Na více než 1000 těhotných bylo prokázáno, že dapson nevede ke vzniku malformací. Na druhé straně vede ke vzniku anémie a methemoglobinemie u plodu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| diazepam                         | D             | Patrně má teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství není doporučováno (ve 3. trimestru hrozí vzniku riziko závislosti).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| doxycyclin                       | D             | Proniká placentární bariérou a může vést k toxickému působení na plod. Obecně je možná vazba tetracyklinových antibiotik do kostní hmoty. Je kontraindikovaný v těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| econazol                         | C             | V otevřené studii provedené u 117 těhotných žen s vaginální kandidózou nevedlo jeho podávání k malformacím nebo jiným poškozením plodu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| erythromycin                     | B             | Dvě studie udávají zvýšené riziko kardiovaskulárních malformací při užití erytromycinu v časně graviditě. Lze jej považovat za bezpečný v pozdějším těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| famciclovir                      | B             | Nemá teratogenní účinky a jeho použití se zdá být bezpečné. Přesto není doporučen pro použití v těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| famotidin                        | B             | Nemá teratogenní účinky a jeho použití se zdá být bezpečné. Přesto není doporučen pro použití v těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| fluconazol                       | C             | Při jednorázovém podání v prvním trimestru nedochází patrně ke zvýšení rizika vzniku malformací (234 těhotných s jednorázovou dávkou 150 mg). Na druhou stranu vysoké dávky (400–800 mg/den) vedly ke vzniku kraniofaciálních abnormalit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| fluorouracil lokální             | X             | Má teratogenní účinky a jeho podávání v 1. trimestru těhotenství vede ke vzniku malformací. Po lokální aplikaci se fluorouracil vstřebává.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| griseofulvin                     | C             | Má patrně teratogenní účinky a jeho podávání v těhotenství je nevhodné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| chloramphenicol                  | C             | Nemá teratogenní účinky. Při podávání ve 3. trimestru hrozí riziko vzniku tzv. gray syndromu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| chloroquin                       | C             | Podávání antimalarik má být zastaveno co nejdříve po zjištění těhotenství. Zdá se však, že riziko malformací je po jeho podávání nízké.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| chloroxin                        | C             | Nemá teratogenní účinky. Jeho aplikace v těhotenství se zdá být bezpečná.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| chlorpheniramin                  | C             | Nemá teratogenní účinky. Jeho aplikace v těhotenství se zdá být bezpečná.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| isoniazid                        | C             | Nemá teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství se zdá být bezpečné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



**Tabulka 3.** Rizika podávání léků v těhotenství (upraveno dle 4)

| Účinná látka                                                                           | Kategorie FDA | Možný nežádoucí účinek na fétus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| isotretinoin                                                                           | X             | Všechny retinoidy mají teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství je kontraindikováno.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| itraconazol                                                                            | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. Dostupná data pro užití itraconazolu u lidí neukazují signifikantní risk pro velké abnormality. Avšak protože itraconazol je strukturálně příbuzný s flukonazolem, není vhodné jeho užití v prvním trimestru těhotenství.                                                                                                                                                         |
| ketokonazol                                                                            | C             | V dávkách 10x vyšších než terapeutických vede u zvířat k malformacím (syndaktilie, oligodaktilie). Dosud nebyly publikovány zprávy u výskytu u lidí.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ketotifen                                                                              | C             | Nemá teratogenní účinky. S jeho odáváním v těhotenství nejsou dosud zkušenosti, zdá se však, že nevede ke zvýšení rizika malformací.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| kortikosteroidy                                                                        | C             | Rozsálé studie potvrdily, že podávání kortikosteroidů během těhotenství nevede ke zvýšení rizika malformací nebo poškození plodu. Na druhé straně byly popsány nežádoucí účinky na plod (suprese nadledvin, katarakta, retardace růstu, pancytopenie). V některých studiích byla expozice v prvním trimestru spojena s intrauterinní růstovou retardací a s malým nárůstem incidence rozštěpu rtu nebo rtu a patra. |
| lidocain                                                                               | B             | Nemá teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství se zdá být bezpečné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| loratadine                                                                             | B             | Nemá teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství se zdá být bezpečné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| methotrexat                                                                            | D-X           | Má embryotoxické a teratogenní účinky u zvířat. Jeho podávání v těhotenství není vhodné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| methoxsalen                                                                            | C             | Má patrně teratogenní účinky, jeho podávání v těhotenství je nevhodné.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| metronidazol                                                                           | B             | Jeho podávání patrně nevede ke zvýšení rizika vzniku malformací.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| multivitaminy obsahující méně než 3 333 IU vitamínu A a/nebo 400 IU vitamínu D         | A             | Podávání multivitaminů bylo zkoumáno z hlediska snížení rizikaněkterých malformací (CNS). Vcelku příznivé výsledky nebyly později potvrzeny.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| mupirocin                                                                              | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. S jeho podáváním u těhotných nejsou dosud zkušenosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| nesteroidní protizánětlivá léčiva (diclofenac, ibuprofen, indomethacin, piroxicam ...) | B             | Nejedná se o teratogeny. Jejich podávání ve 3. trimestru gravidity je však kontraindikované, protože inhibicí tvorby prostaglandinů mají nepříznivý vliv na kardiovaskulární systém plodu.                                                                                                                                                                                                                          |
| nitrofurantoin                                                                         | B             | Nemá teratogenní účinky. Jeho aplikace v těhotenství se zdá být bezpečná.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| oxacilin                                                                               | B             | Dosud nebyly publikovány zprávy, které by zpochybnily jeho bezpečnost v těhotenství. V terapeutických dávkách nemá teratogenní účinky.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| oxiconazol                                                                             | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. S jeho podáváním v těhotenství dosud nejsou zkušenosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| paracetamol                                                                            | B             | Nemá teratogenní účinky. V obvyklých terapeutických dávkách patří k lékům bezpečným v těhotenství. V 1. trimestru těhotenství je však upřednostňována kyselina acetylosalicylová. Předávkování paracetamolem v těhotenství v případě adekvátní léčby (tj. při včas zahájeném podávání dostatečných dávek acetylcysteinu) nevede k poškození plodu.                                                                  |
| penicilin G                                                                            | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat a patří k bezpečným lékům v těhotenství. Rizikem může být hyperkalemie při podávání vyšších dávek draselné soli.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| penicilin V                                                                            | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat a patří k bezpečným lékům v těhotenství. Byla dokonce publikována práce o desenzibilizaci těhotných alergiček.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pentoxifylin                                                                           | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. S jeho podáváním v těhotenství dosud nejsou zkušenosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| povidon jod                                                                            | C             | Po lokální aplikaci dochází k systémové absorpci a k nepříznivému vlivu na štítnou žlázu plodu, a to již po relativně krátké době. V těhotenství není vhodný.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| prilocain                                                                              | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. S jeho podáváním v těhotenství dosud nejsou dostatečné zkušenosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| procain                                                                                | C             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. S jeho podáváním v těhotenství dosud nejsou zkušenosti.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ranitidin                                                                              | B             | Nemá teratogenní účinky u zvířat. Dosavadní studie prokazují jeho bezpečnost v 1. trimestru těhotenství. Velká studie zahrnující 2 236 těhotenství (cimetidin, ranitidin, omeprazol) neprokázala zvýšení rizika malformací.                                                                                                                                                                                         |
| terbinafin                                                                             | B             | Nemá teratogenní účinky. S jeho systémovým podáváním v těhotenství dosud nejsou zkušenosti, lokální aplikace se zdá být bezpečná.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| tretinoin lokální                                                                      | B–C           | Všechny retinoidy mají teratogenní účinky. Jeho podávání v těhotenství sice není kontraindikováno, ale jsou známy případy malformací po lokální aplikaci.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| trimethoprim                                                                           | C             | Nemá teratogenní účinky. V kombinaci se sulfamethoxazolem vedl k mírně vyššímu výskytu poškození plodu. V další, ale malé studii nebyla nalezena žádná poškození.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| valaciclovir                                                                           | B             | Nemá teratogenní účinky. Není však doporučován k podání v těhotenství.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| vitamin A                                                                              | A, X          | Dávky větší než 25 000 IU (nebo jednorázové dávky nad 50 000 IU) jsou prokazatelně teratogenní. Dávky 6 000 IU/den lze považovat za bezpečné.                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabulka 3. Rizika podávání léků v těhotenství (upraveno dle 4)

| Účinná látka           | Kategorie FDA | Možný nežádoucí účinek na fétus                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vitamin B <sub>1</sub> | A             | Denní doporučené dávky (kolem 1,5 mg) lze považovat za bezpečné.                                                                                                                                                                            |
| vitamin B <sub>2</sub> | A             | Denní doporučené dávky (kolem 1,2–1,8 mg) lze považovat za bezpečné.                                                                                                                                                                        |
| vitamin B <sub>6</sub> | A, C          | Denní doporučené dávky (kolem 1,5–5 mg) lze považovat za bezpečné.                                                                                                                                                                          |
| vitamin C              | C             | Denní doporučené dávky (kolem 90–1500 mg) lze považovat za bezpečné.                                                                                                                                                                        |
| vitamin D              | C             | V doporučených denních dávkách (do 10 µg/den) jej lze zařadit do skupiny A, vyšší dávky jsou řazeny do skupiny C–D.                                                                                                                         |
| vitamin K              | C–X           | Již střední dávky vedou k hemolytické anémii, hyperbilirubinemii a ikteru. Je kontraindikovaný ve 3. trimestru těhotenství.                                                                                                                 |
| železo a jeho soli     | C             | Studie provedené na velkých souborech těhotných (více než 6 000) prokázaly, že suplementace železem v těhotenství vede ke snížení rizika vzniku malformací ve srovnání s kontrolní skupinou. Podávání železa během těhotenství je bezpečné. |

Celková léčba

Reprodukční studie s perorálním **terbinafinem** (kategorie B) u zvířat neprokázaly abnormality, ale studie u lidí chybí. Orální **flu-konazol** (kategorie C) užívaný během prvního trimestru v kontinuální denní dávce 400 mg a více se zdá teratogenní a asociovaný s řadou abnormalit v oblasti hlavy a obličeje, kostí a srdce (35). Malé dávky flukonazolu, jak bývají užity u vaginálních kandidóz, jsou spojovány s minimálním nebo žádným rizikem pro plod. Dostupná data pro užití **itrakonazolu** (kategorie C) u lidí neukazují signifikantní risk pro velké abnormality. Avšak protože itrakonazol je strukturálně příbuzný s flukonazolem, není vhodné jeho užití v prvním trimestru těhotenství (7).

Parazitární choroby

Svrab

Doporučení léčiva první volby se liší. Je možno užít lokální **benzylbenzoát** 25% lotio po 3 dny, lokální **crotamiton** 10% mast 3–5 dnů, lokální **malathion** 0,5% lotio na 24 hodin (ten je vhodné opakovat za 7 dnů) (pozn.: v ČR nejsou lokální crotamiton ani lokální malathion k dispozici). Užití lokálního **permetrinu** 5 % krému je stále diskutováno (většinou účinný, ale bezpečnost není prokázána) (14). Užití **síry** v nižší koncentraci (do asi 6 %) je bezpečné, nutno ale užít v obvyklém režimu dvakrát denně po tři dny.

Choroby vulvy

Lichen sclerosus et atrophicus

Lichen planus

Nejvhodnější je užití **lokálních kortikosteroidů**, preferovány jsou středně a silně účinné preparáty (clobetasol propionát nebo mometason furoát 1–2× týdně nebo krátkodobě opakovaně) raději než slabé kortikosteroidy dlouhodobě (ty navíc zde málo účinné). Opatrnost je nutná v prvním trimestru. S užitím **lokálního takrolimu** není zatím dostatek zkušeností, proto je doporučena aplikace jen na malé plochy, když není dostupná alternativní léčba (30).

Ostatní pohlavní choroby

Syfilis

U těhotných je užíván **penicilin** (kategorie B) v obvyklém dávkování. V případě alergie na penicilin se podává **azitromycin** (kategorie B) 500 mg denně po dobu deseti dnů nebo **ceftriaxon** (kategorie B) 250–500 mg intramuskulárně po dobu deseti dnů (36). Ceftriaxon není vhodné užívat v prvním trimestru těhotenství (viz kapitola bakteriální choroby).

Vulvovaginitidy

Metodou volby pro **streptokokové vulvovaginitidy** je **penicilin** (kategorie B). Pokud jsou **původcem anaerobi**, je vhodná tato léčba: **perorální metronidazol** (kategorie B) po dobu sedmi dnů, když je předpokládána infekce horního genitálního traktu se zvýšeným rizikem předčasného porodu, pro ostatní případy **vaginální metronidazol** po dobu pěti dnů nebo 2% **vaginální klindamycin** krém po dobu sedmi dnů. Dlouhodobá vaginální aplikace není vhodná! Vulvovaginita, jejímž původcem je *trichomonas vaginalis*, je léčena jednorázově dvěma gramy **metronidazolu perorálně**. Vždy je nutno přeléčit i partnera. Není prokázán pozitivní efekt léčby laktobacily. Je-li původcem **kandida**, je nejlépe užít **topické antifungální prostředky** (např. azoly) po dobu sedmi až čtrnácti dnů. Perorální **fluconazol** (kategorie C) nemá být užít v časně graviditě (viz výše), je rezervován pro komplikované případy ve druhém a třetím trimestru. V časně graviditě je preferován **amfotericin B** (30).

Ostatní systémové léky často užívané v dermatologii

Kalcium

Perorální i parenterální aplikace **kalcia** v graviditě je bez problémů možná.

Vitaminy

Užití **vitaminů skupiny B** (vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> kategorie A, B<sub>6</sub> kategorie A, C, vitamin B<sub>12</sub> kategorie C)

a **vitaminu C** (kategorie C) je bezpečné, nemají být ale překročeny doporučené denní dávky. V multivitaminech je nutno dávat pozor na obsah **vitaminu A** (kategorie A, X) a **vitaminu D** (kategorie C), protože tyto jsou v těhotenství kontraindikovány. Ve třetím trimestru je kontraindikován i **vitamin K** (kategorie C–X).

Venofarmaka

Obecně je jejich aplikace bezpečná. Vybrat je možno z těchto účinných látek a jejich kombinací: **rutosid, diosmin, hesperidin, tribenosid i toxerutin**.

Analgetika

Asi nejvhodnější je užití **paracetamolu** (kategorie B). V prvním trimestru je ale preferována kyselina acetylosalicylová (kategorie D), která je v pozdější graviditě kontraindikována (22). **Ibuprofen** (kategorie B) je bezpečný v prvních dvou trimestrech. Jeho podávání ve třetím trimestru gravidity je však kontraindikované, protože inhibicí tvorby prostaglandinů má nepříznivý vliv na kardiovaskulární systém plodu (7).

Přehledně jsou FDA kategorie nejčastěji v dermatovenerologii užívaných léků spolu s jejich možnými nežádoucími účinky na fétus uvedeny v tabulce 3.

Ostatní místní léky kontraindikované v graviditě

**Pozor!** V těhotenství nesmí být kromě výše uvedených užity **soli rtuti, fluorouracil, kyselina salicylová, kyselina retinová, mentol a fenol** pro jejich resorpčně toxické účinky na plod při aplikaci na větší kožní plochy (20)!

Na závěr je nutno zdůraznit několik důležitých skutečností

1. Vždy je nutno respektovat uvedená základní pravidla léčby v graviditě. V prvním trimestru je vhodné ordinovat léky s obzvláštní opatrností. Užití je vždy nutné co nejmenší možnou dávkou léku po co nejkratší dobu.

2. Léčbu není nutné zavrhnout. Neléčené kožní projevy stresují matku a mají tak přímý i nepřímý vliv i na plod.
3. V případě většího rozsahu kožních projevů je lépe než lokální léčbu na velkou plochu užít vhodnou léčbu celkovou.
4. Při jakýchkoliv nejasnostech je nutné konzultovat raději více kolegů (včetně gynekologa) než žádného!

## Literatura

1. Shepard Th. Teratogenicity of therapeutic agents. *Curr Probl Pediatr* 1979; 10: 5–42.
2. Roztočil A. Léky v těhotenství. In: Roztočil A. Porodnictví. Vydání první, 2001. 106–108.
3. Council on Scientific Affairs. Effects of toxic chemicals on the reproductive system. *JAMA* 1985; 253: 3431–3437.
4. Suchopár J. Léky v těhotenství. *PANAX*, 13–70.
5. Donna L, Stockton MD, Paller AS. Drug administration to the pregnant or lactating woman: A reference guide for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(1): 87–103.
6. Nevoralová Z. Lokální léčba akné. Referátový výběr z dermatologie 2010; 52(Speciál I): 46–54.
7. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Letter. com* 2006; 11(4).
8. Navare-Belhanssen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, Sarada P, Blayac JP. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998; 32(4): 505–506.
9. Colley SM, Walpole I, Fabian VA, Kakulas BA. Topical tretinoin and fetal malformations. *Med J Aust* 1998; 168(9): 467.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yakke SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
11. Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(3): 431–433.
12. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20(2): 209–214.
13. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 2003; 17(3): 255–261.
14. Nevoralová Z. Zevní léčba v těhotenství. Referátový výběr z dermatovenerologie 2009; 51(1): 86–88.
15. Katz VL, Thorp JM Jr, Bowes WA Jr. Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of trimacinolone. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2): 396–397.
16. Ettler K. Zpráva z 13. mítingu Evropského dermatologického fóra, Lucern, 22.–23. 1. 2010. *Čes-slov Derm* 2010; 85(2): 116–118.
17. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(6): 561–570.
18. Gunnarskog JG, Kallen AJ, Lindelof BG, Sigurgeirsson B. Psoralen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch dermatol* 1991; 127(3): 347–350.
19. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127(3): 347–350.
20. Smith GH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161: 987–1019.
21. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumour necrosis factor antagonists during pregnancy. *Exp Opin Drug Saf* 2010; 9(3): 421–429.
22. Johnson DL, et al. Pregnancy outcomes for women exposed to adalimumab: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9 Suppl): Abstract 1388.
23. Johnson DL, et al. Pregnancy outcomes for women exposed to etanercept: OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9 Suppl): Abstract 1387.
24. Ettler K. Individualizace léčby zlepšuje výsledky (zpráva z kongresu „Pokrok a příslib“ v Madridu ve dnech 4.–6. 2. 2010. Referátový výběr z dermatovenerologie 2010; 52(1): 82–86.
25. Nevoralová Z. Kožní choroby v těhotenství. Referátový výběr z dermatovenerologie 2005; 47(2): 15–17.
26. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 242–244.
27. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998; 58(1): 2–5.
28. Nevoralová Z. Vulvární choroby v těhotenství. Referátový výběr z dermatovenerologie 2010; 52(1): 80–81.
29. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 201–207.
30. Diagnostika a terapie infekcí vyvolávaných viry herpes simplex a varicella-zoster, *Farmakoterapeutické informace* 2010; 7–8: 1–4.
31. Maw RD. Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report. *BJOG* 2004; 111(12): 1475.
32. Einarson A, Costel A, Kalra S, Rouleau M, Koren G. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1): 1–2.
33. Karol MD, Conner CS, Watanabe AS, Murphey KJ. Podophyllum: suspected teratogenicity from topical application. *Clin Toxicol* 1980; 16(3): 283–286.
34. Chamberlain MJ, Reynolds AL, Yeoman WB. Medical memoranda. Toxic effect of podophyllum application in pregnancy. *Br Med J* 1972; 3(823): 391–392.
35. Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, Andersens HF, Bartley JA. Fluconazol-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2): 336–340.
36. Štork J. Pohlavně přenosné infekce a nemoci genitálu. In: Štork J, a kol. *Dermatovenerologie*. 1. vydání. Galén 2008: 442.

### MUDr. Zuzana Nevoralová

Kožní oddělení nemocnice v Jihlavě  
Vrchlického 59, 586 33 Jihlava  
znevoralova@atlas.cz

