

# Farmakoterapie v těhotenství z pohledu klinického genetika

MUDr. Věra Hořínová

## Úvod

V prostředí ve kterém žijeme a při současném životním stylu se žádný plod nevyhne kontaktu s celou řadou látek exogenní povahy. Patří sem léky, ale i další chemikálie, jejichž působení na plod je složité a komplexní.

„Je až překvapující, že přestože jsou plody po celou dobu gravidity ponořeny v chemické koupeli, většina novorozenců se rodí zdravých a dobře fungujících ( G.G.Briggs, Drugs in pregnancy, 2002)“.

V naší populaci se 3-5% novorozenců rodí s vrozenými vývojovými vadami. Dle literárních údajů 3% postižení mohou být způsobena medikací těhotné ženy. Užívání léků těhotnou ženou je tedy problematika, se kterou se setká každý porodník, neonatolog, ale i praktický gynekolog a praktický lékař.

V současné době jsme i u nás svědky obrovského nárůstu množství léků, které ženy mohou užívat a také užívají v těhotenství, zejména v I. trimestru, kdy o své graviditě ani neví. Narůstá i počet těhotných žen, které jsou chronicky nemocné, užívají trvale medikaci a díky lékařské péči jsou těhotné. Stále větší skupinu dále tvoří ženy starší než 35-37 let, které již také mohou mít interní zdravotní komplikace. Poradenství resp. zhodnocení, zda medikace mohla plod poškodit je vzhledem ke komplexnímu působení léků velmi složité. Zahrnuje jednak zhodnocení medikace, tedy užitý lék, dávku a dobu kdy byl užit. Důležité je také posoudit důvod - nemoc, pro kterou žena lék užívala. Medikace bývá často kombinovaná.

Působení léků na plod však nemusí mít vždy nežádoucí účinek. V některých případech můžeme transplacentárně plod i léčit. Vzhledem ke komplexnosti problematiky patří genetické poradenství ve vztahu k lékům do rukou erudovaného a zkušeného klinického genetika.

Článek by měl poskytnout informaci z pohledu klinického genetika o nejvýznamnějších účincích léků na plod a to jak nežádoucích tak i pozitivních. V článku samozřejmě nejsou zdaleka uvedeny všechny teratogenní léky a faktory, které mohou ovlivnit vývoj plodu. Jsou zde pouze vyzdvihnuty problémy, které řešíme nejčastěji.

## Nežádoucí působení léků na plod

Narodí-li se dítě s vrozenou vývojovou vadou, vždy zjišťujeme, zda se nejedná o prokazatelné dědičné postižení. Většina dětí s vrozenými vývojovými vadami se však rodí mladým zdravým nepříbuzným rodičům, bez jakékoliv zátěže v genealogii. Pokud tedy vyloučíme genetickou příčinu postižení, pátráme po zevních - exogenních rizikových faktorech - teratogenech. Teratogeny způsobují abnormální vývoj embrya a plodu. Mohou být fyzikální, biologické a chemické.

Teratogen může mutací ovlivnit expresi genu a tím porušit syntézu a funkci proteinů, může zasáhnout cestou enzymů do metabolismu včetně energetického. Může mít vliv na apoptosu, migraci nebo proliferaci buněk.

Některé teratogeny působí na plod přímo, některé přes mateřský metabolismus. Vždy je však třeba chápat matku i plod jako jeden celek.

Důležitou úlohu hraje i genetická vnímavost k teratogennímu efektu. Genotyp matky i plodu může ovlivnit transport, absorpci, metabolismus, distribuci a vazbu na receptory látky, která má teratogenní efekt. Tato interakce genové výbavy s teratogenem vysvětluje i širší projevů

teratogenního efektu. Existuje prokázáný rozdíl v účinku teratogenu nejen mezi jednotlivci, ale i mezi populacemi.

Při zhodnocení působení teratogenu na embryo a plod je třeba si uvědomit, že plod se vyvíjí jako časoprostorová mozaika populací buněk, ze kterých se vyvinou různé tkáně a orgány. Jedná se o tzv. morfogenetické systémy, kdy každá funkčně nebo morfologicky diferencovaná tkáň vzniká u vyvíjejícího se plodu z populace buněk, která se k tomuto účelu oddělila od ostatních (diferencovala) tím, že aktivovala rozdílné skupiny společných genů. K tomu nedochází ve stejném čase (synchronně), ale každý orgán má svou specifickou dobu, kdy se diferencuje – specifickou vývojovou periodu. Vyvíjející se plod je tedy mozaikou diferencujících se a rostoucích tkání a orgánů, které jsou v daném okamžiku těhotenství v různém stadiu svého vývoje. Vzhledem k tomu, že k působení mutagenů a teratogenů jsou nejcitlivější dělicí se buňky, jsou tyto vývojové periody orgánů kritickým obdobím citlivosti k exogenním faktorům. Jako celek jsou tyto procesy soustředěny zejména do první třetiny těhotenství. V tomto období je tedy plod nejcitlivější k poškození konkrétních tkání a orgánů. Tento poznatek také vysvětluje různost a nespecifičnost vrozených vad vzniklých na základě exogenního působení. Z tohoto pohledu je tedy třeba při uvažování o vlivu teratogenu na plod zhodnotit dobu působení, délku působení a dávku.

### **Doba působení léku na plod**

Jedním z nejdůležitějších faktorů je doba po kterou byl lék v těhotenství užíván. Vždy je nutno mít délku těhotenství stanovenou přesně ultrazvukovým vyšetřením, protože málokterá žena zná přesné datum koncepce. Dále musíme mít informace i o farmakokinetice léku tj. metabolismu a délce jeho vylučování. Přesná délka těhotenství a doba přítomnosti léku v organizmu těhotné ženy je nutná k odhadu, kdy došlo ke kontaktu plodu s lékem. Jak bylo již řečeno výše, plod se vyvíjí jako časoprostorová mozaika morfogenetických systémů. Dostane-li se tedy embryo do kontaktu s chemickou látkou v době prvních 14-18 dní po koncepci (faktická gravidita), nedochází ke vzniku malformací. V tomto období se embryo nachází ve stadiu omnipotentních a posléze pluripotentních buněk. Pokud chemikálie některé buňky zničí, jsou schopny ostatní buňky zcela zničené buňky nahradit bez ovlivnění dalšího vývoje. Pokud však chemikálie zničí velké množství buněk, embryo není schopno další reparace a vývoje a hyne – dochází k samovolnému potratu. V nejčasnějších fázích gravidity dochází k samovolnému potratu i pod obrazem tzv. oddálené menstruace. Prvních 14-18 dní faktické gravidity tedy platí tzv. „pravidlo vše nebo nic“.

Je však třeba upozornit, že u některých mutagenních chemikálií byly prokázány malformace u hlodavců, které byly způsobeny i v tzv. preimplantační periodě. U lidí tento fakt zatím nebyl prokázán. Dále některé exogenní faktory včetně léků mohou být příčinou poruchy reparace DNA a mohou vést k zvýšenému procentu získaných chromozomálních aberací. Této problematice je věnován samostatný odstavec.

Nejvýznamnější periodou pro vznik malformací je období organogeneze, tedy období mezi 18. - 60. dnem po koncepci. Pro plody mužského pohlaví je nejcitlivější období prodlouženo až do 90. dne, kdy se vyvíjí mužské pohlavní orgány. Typ malformace je pak určen typem tkání a orgánů, které se v okamžiku vystavení teratogenu vyvíjely.

V období fetálním, tj. od 60. resp. 90. dne po koncepci do konce gravidity nastává perioda obrovského růstu a zrání plodu. Dochází k aktivnímu růstu již diferencovaných buněk, proliferaci a migraci a to zejména v nervové soustavě. Působení teratogenů v tomto období již nezpůsobí podstatné morfologické malformace, ale například poruchy energetického metabolismu tj. růstovou retardaci až úmrtí plodu. Poruchy migrace a proliferace způsobují dysfunkci zejména centrálního nervového systému, která může být patrná až v dětství.

Nedílnou součástí posuzování teratogenního účinku je dávka a délka působení látky na plod. Logicky vyplývá, že malé a jednorázové dávky napáchají menší škody než chronické, dlouhodobé užívání vysokých dávek tzv. prahový efekt.

Každá chemická látka má svou podstatou různou schopnost ovlivnit vývoj embrya. Teratogenita léků je tedy pojem relativní k dávce, době a režimu podávání, individualitě matky a plodu a dalším často neznámým faktorům. Nelze označit některý lék jako jednoznačně teratogenní nebo zcela neškodný i když teratogenní potenciál některých léků je samozřejmě vyšší. Léky jako např. talidomid a isoretinoin mají daleko větší teratogenní potenciál než ostatní.

## **Rozdělení léků pro praxi do kategorií A,B,C,D,X**

(Food and Drug Administration, 1980)

### **Skupina A**

V kontrolovaných studiích nebylo prokázáno riziko pro plod v I. trimestru ani ovlivnění plodu v dalším období gravidity. Přípravek se jeví jako bezpečný.

### **Skupina B**

Reprodukční studie na zvířatech neprokazují riziko pro plod, ale chybí kontrolované studie u žen.

Reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky, které však v kontrolovaných studiích u žen nebyly potvrzeny

### **Skupina C**

Studie na zvířatech potvrzují teratogenní, embryotoxický nebo jiný nežádoucí účinek na plod, ale kontrolované studie u žen nejsou.

Chybí však společné kontrolované studie na zvířatech a člověku.

V takovém případě se má přípravek podávat velmi opatrně a to pouze v případech, kdy užitek pro ženu z jeho podání převyšuje potenciální riziko pro plod.

### **Skupina D**

Je prokázané riziko pro lidský plod.

Lék se může podat v situaci, kdy je jeho podání pro ženu nezbytné, např. život zachraňující lék, kdy není jiný bezpečnější lék pro plod.

### **Skupina X**

Studie na zvířatech i člověku jednoznačně prokazují teratogenní účinek.

Jsou to léky kontraindikované v graviditě.

## **Nejčastější léky s prokázaným teratogenním účinkem na lidský plod**

ACE inhibitory, Amiodaron, Aminopterin, Antiepileptika, Kumarinové deriváty, Danazol, Diethylstilbesterol, Indomethacin, Lithium, Metylenová modř, Penicillamin, Quinnin, Radiojod, Retinoidy, Tetracyklinová ATB (od III. měsíce), Thalidomid, Metotrexat, Cyklofosfamid.

Představu o klinickém významu posouzení léků v graviditě si lze udělat na základě konkrétních příkladů uváděných v textu.

*Proband narozený 2004. Dítě mladých rodičů, vysokoškolsky vzdělaných s negativní zátěží v genealogii. Matka se léčí pro deprese. Po celou dobu gravidity užívala Efectin v dávce 150 mg/den. Gravidita probíhala bez komplikací. Prenatálním screeningem nebyly vrozené vady diagnostikovány. Spontánní porod v termínu, záhlavím. Po porodu zjištěna faciální stigmatizace s jednostrannou mikrophthalmií, asymetrie kalvy, mikrocephalie. Ve věku 3 měsíců již patrná psychomotorická retardace.*

*Antidepressivum Efectin patří do skupiny C. Dosud nebyly u člověka popsány vrozené vývojové vady po užívání tohoto léku v těhotenství. Vzhledem k negativní genetické zátěži i anamnese nelze vyloučit, že jsou vrozené vady u probanda způsobena touto medikací. Případ byl nahlášen do Teratologického a toxikologického centra.*

*Foto:*

## **Znamé syndromy, způsobené léky a některými častými škodlivinami**

### **Thalidomid (kritické období je od 27. do 40. dne faktické gravidity)**

Thalidomid má antiproliferační účinek zejména na cévy. Způsobuje známé poruchy organogeneze - redukční deformity končetin, orofaciální stigmatizaci, mikrocií, gastrointestinální a srdeční vady, vady urogenitálního traktu. V některých případech i vady centrální nervové soustavy. Pro svůj antiproliferační účinek je v současné době znovu užíván a to jako cytostatikum u hojně krvených solidních tumorů.

### **Antiepileptika (kritické období je mezi 18. až 60. dnem faktické gravidity)**

**Hydantoinátová antiepileptika** způsobují tzv. **hydantoinátový syndrom**, pro který je charakteristická mírná faciální stigmatizace s hypoplasíí střední části obličeje, růstová retardace, poruchy chování, mírná psychomotorická retardace, hypoplasie nehtů resp. Prstů.

**Obecně antiepileptika** zvyšují riziko vrozené vývojové vady trojnásobně. Protože působí na organogenezi, jsou nejčastěji popisovány rozštěpové vady obličeje, mikrognathia, dysplasia uší, oční anomálie, vady CNS, hypoplasie thymu, defekty končetin. Riziko pro plod je až desetinásobně vyšší u kombinované terapie. Je však třeba vědět, že i riziko samotného epileptického záchvatu výskyt vrozených vývojových vad také zvyšuje a to zpravidla více než samotné léky. Proto vhodná terapie (co nejmenší dávka a pokud možno monoterapie, vitamínová prevence) je pro plod bezpečnější než úplné vysazení léků. Jako prevence vrozených vývojových vad způsobených antiepileptiky se doporučuje zvýšená dávka kyseliny listové – Acidum folicum 5-10 mg/den. Byla prokázána genetická predispozice pro vrozené vady způsobené antiepileptiky u žen s mutací v genu MTHFR a C677T.

*V dalším příkladu novorozence narozeného 2004, byly anamnestické údaje stejné jako v předchozím případě. Matka se léčila po celou dobu gravidity pro epilepsii. Užívala dvojkombinaci Neurotop a Orfiril. Prevence kyselinou listovou nebyla zajištěna. U probanda byla po porodu zjištěna mírná faciální stigmatizace, srdeční vada – stenosa plicnice a neprůchodnost trávicího traktu.*

*Foto*

### **Retinoidy (kritické období je stejné tj. 18. až 60. den)**

Retinoidy působí rovněž na organogenezi. Byly popsány malformace ušního boltce, mikrognathie, rozštěpové vady obličeje, oční vady, srdeční vady, hypoplasie thymu, defekty urogenitálního traktu a končetin.

*Uvádíme příklad prenatálního záchyty závažné vrozené vývojové vady po užívání vysoké dávky A vitamínu v těhotenství. Ve 20. týdnu byla u plodu ultrazvukovým vyšetřením diagnostikována sirenómie s agenezí ledvin. Těhotenství bylo pro infaustní prognosu na žádost rodičů ukončeno. Rodiče studovali vysokou školu, zdraví, rodina bez zátěže. Těhotná*

*následně uvedla, že užívala do konce I. trimestru A vitamín 1x1 tobolku. Vitamín byl doporučen oční lékařkou na krátkozrakost! O nevhodnosti užívání v graviditě nebyla těhotná poučena.*

*Foto probanda se sirenomelií (jiný případ)*

### **Fetální alkoholový syndrom**

Alkohol způsobuje fetální alkoholový syndrom (FAS). **Kritické období je od 18 dne těhotenství po celou graviditu.** Alkohol působí také na energetický metabolismus a proto je charakteristická hypotrofie plodu i pozdější růstová retardace, faciální dysmorfie (úzký horní ret, dlouhé vyhlazené philtrum, hypertelorismus a naznačeným antimongoloidním postavením očních štěrbin), poruchy chování až psychomotorická retardace. Typický FAS se vyvíjí při abusu 60g čistého etanolu/ den. Při vývoji FAS hraje velkou úlohu genetická predispozice. Ethanol je metabolizován alcohol dehydrogenasou (ADH) a cytochromem P4502E1(CYP2E1) na acetaldehyd, který je oxidován na acetát acetaldehyd-dehydrogenasou (ALDH). U všech těchto enzymů byly prokázány genetické varianty. Byla např. potvrzena protektivní úloha varianty ADH2 na rozvoj FAS u Afro – Američanek, které v těhotenství pily alkohol.

*Naším příkladem je dítě určeno do náhradní rodinné péče. Matka potvrzená alkoholička. Dítě má růstovou retardaci, typickou faciální stigmatizaci a mírnou psychomotorickou retardaci.*

*Foto:*

### **Kouření**

Za významný faktor ovlivňující vývoj plodu lze považovat kouření cigaret – i když nepatří mezi léky. U žen kuřaček je již dlouho známa hypotrofie plodu a zvýšená dráždivost novorozence. V poslední době bylo však také vysloveno podezření na vývoj vrozených vývojových vad. Byly popsány rozštěpové vady obličeje, redukční deformity končetin, deformity dolních končetin, vrozené vývojové vady urogenitálního traktu a kraniosynostomy. Vznik vrozených vad je popisován u geneticky predisponovaných žen s variantou CYP1A1 genu a prokázáným trombofilním stavem. K potvrzení teratogenity kouření jsou nutné další studie.

### **Bylinky a přírodní produkty v těhotenství**

Samozřejmě léky a chemikálie nejsou jedinými exogenními škodlivinami, které těhotné konzumují. Bylo publikováno, že 15% až 55% !!! těhotných žen užívá přírodní preparáty vyrobené z nejrůznějších bylinek s vírou, že dělají pro své dítě to nejlepší. Jak plyne z několika prací věnovaných této problematice, nejsou tyto preparáty vždy bezpečné (Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe?, Prof.E.Ernst, BJOG, 2002.)

*Jako příklad lze uvést publikovaný případ kojence s veno-okluzivní chorobou a jeterním selháním. Sekčně byly v jaterní tkáni dítěte prokázány pyrrolizidinové alkaloidy. Cíleným pátráním po zdroji, byly tyto alkaloidy prokázány v čaji z Turecka, který těhotná žena po celou dobu gravidity popíjela.*

### **Pozitivní účinky léků v těhotenství**

Po výčtu všech negativních důsledků terapie v graviditě nelze zapomenout i na pozitivní účinky léků na plod. Známý je protektivní vliv kyseliny listové, kdy preventivní užívání před koncepcí a dále v I. trimestru dokáže zabránit až v 80% vzniku závažných rozštěpových vad u plodu, včetně rozštěpů obličeje. Doporučovaná dávka Acidum folicum je 0,4 mg/den. Tuto dávku obsahují všechny polyvitaminosní přípravky pro těhotné. O preventivním významu

kyseliny listové v těhotenství svědčí i to, že např. v USA jsou tímto vitamínem obohacovány některé základní potraviny. V případě výskytu rozštěpové vady v rodině, se doporučuje zvýšit dávku na 5-10 mg/den, stejně jako u žen s prokázanou mutací v genu MTHFR a léčených epileptiček.

Nepříliš známé je to, že plod lze i cíleně medikamentózně léčit. Běžně se provádí fetální terapie kortikoidy u adrenogenitálního syndromu, terapie antiarytmiky u poruch srdečního rytmu se srdečním selháváním plodu. Byla popsána i úspěšná léčba plodu kortikoidy a etoposidem u hemofagocytující lymfohistiocytosy prenatálně s transplantací krvetvorných buněk po porodu. Fetální terapie je novým slibně se rozvíjejícím oborem.

## **Genetické poradenství**

Jedním z nejčastějších dotazů bývá např. jednorázové užití alkoholu v době, kdy těhotná ještě o graviditě nevěděla. Tento problém krásně charakterizoval prof. J. Burns v přednášce o vzniku srdečních vad u plodu v úvodní větě: „Nebyl prokázán jednoznačně vliv alkoholu na vznik srdečních vad u plodu, ale byl jednoznačně prokázán vliv alkoholu na vznik těhotenství“.

Genetické poradenství v případě užívání léků těhotnou ženou však není vůbec tak jednoduché. Posouzení vlivu léku nebo jiného teratogenu na plod patří k nejsložitějším úkolům klinického genetika. Proto musí takovou poradnu provádět skutečně zkušený genetik.

### **Prekoncepční konzultace**

V případě, že žena užívá dlouhodobě léky, je důležitá genetická konzultace ještě před graviditou. Genetik ve spolupráci s ošetřujícím lékařem doporučí preventivní opatření, která sníží vliv medikace na minimum.

Někdy samotná choroba těhotné ženy plod ohrožuje více, než užívaný lék. Týká se to např. známých infekcí s teratogenním vlivem na plod (toxoplasmosa, cytomegalovirus..). I neléčené infekty s dlouhodobými vysokými teplotami mohou pro plod znamenat větší riziko např., rozštěpových vad. Stejně tak nestabilní a neléčené chronické onemocnění těhotné ženy znamená pro plod větší riziko než samotná terapie (diabetes mellitus, epilepsie, asthma).

Vliv některých léků na vznik získaných chromozomálních aberace (ZCHA) znamená také specifický problém. Zejména cytostatika mají vliv na reparaci DNA. Pokud žena, ale i muž před graviditou takové léky užívají, je nutné vyšetřit karyotyp a to speciálně na získané chromozomální aberace. Převyšuje-li množství ZCHA 5% v lymfocytech periferní krve, předpokládáme toto procento i v zárodečných buňkách (spermie, oocyty). V takovém případě doporučujeme prenatální stanovení karyotypu. U mužů je také možné vyšetření tzv. fertilizačního potenciálu (procentuální zastoupení aberantních spermatocytů). Na základě patologického nálezu lze pak také doporučit preimplantační diagnostiku.

### **Konzultace v graviditě**

V případě, že přichází do genetické poradny těhotná žena, užívající léky, vyptá se genetik na anamnézu, genealogii, užívaný lék, diagnózu, dávku dobu a čas působení, individuální reakci na léky. S využitím literatury a dalších informačních zdrojů pak stanoví individuální riziko pro plod a doporučí prenatální vyšetření, která mohou případné postižení včas odhalit. Jedná se zejména o ultrazvukové vyšetření specialistou. V nejkrajnějším případě – pokud riziko pro plod převyšuje 10%, lze dle stávající legislativy doporučit ukončení těhotenství do 24. týdne gravidity.

### **Jak tedy efektivně předejít vzniku vrozených vývojových vad u plodu. Jak zajistit včasnou diagnostiku možného postižení?**

Důležitá jsou preventivní opatření, mezi které patří úprava životního stylu a preventivní dodávka kyseliny listové, úprava event. vysazení medikace. V těhotenství pak známá screeningová vyšetření. Mezi důležitá preventivní opatření patří v indikovaných případech genetická konzultace.

Cílem genetické konzultace není pouze stanovení rizika pro plod. Nedílnou součástí ne-li nejdůležitější, je podrobné vysvětlení celého problému těhotné ženě a partnerovi .

V mnoha případech jde i o zbavení neoprávněného strachu z postižení plodu nebo i z další reprodukce.

### **Použitá literatura:**

Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY. Drugs in lactation and pregnancy. 6 th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2002

Davies DP, Evans DJR. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. Current Paediatrics 2003, 13, 288-297

Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? BJOG, 2002, Vol. 109, 227-235

Meador KJ. Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs. Curr Neurol Neurosci Rep. 2002 Jul, 2(4), 373-378

Polifka JE, Freidman JM. Medical geneticd: 1. Clinical teratology in age of genomics. CMAJ 2002, 167(3),265-73

Roulet M, Laurini R, River L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in newborn infant of a woman drinking herbal tea. J Pediatr 1988, 112, 433-436

Shepard TH. Catalog of teratogenic agents. 10th ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 2001

Starý J a spol. Hemofagocytující lymfohistiocytóza – diagnostické a léčebné dilema. Čes.-slov. Pediat., 2004, roč. 59, č.2, s.70-78