



UNIVERZITA KARLOVA  
V PRAZE  
**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

---



Ústav histologie a embryologie

**Jitka Matolová**

**Embryotoxicita nových psychofarmak  
(*mirtazapin a risperidon*) a metody jejího  
testování**

*Embryotoxicity of new psychotropic drugs  
(mirtazapin and risperidon) and methods of their  
testing*

*Diplomová práce*

Praha, leden 2007

Autor práce: Jitka Matolová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Eva Maňáková**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav histologie a embryologie 3. LF**

Datum a rok obhajoby: 31.01.2007

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15.ledna 2007

Jitka Matolová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své školitelce MUDr. Evě Maňákové PhD za trpělivou spolupráci, poskytnutí velkého množství materiálů včetně obrázků a samozřejmě také za předání neocenitelných rad a zkušeností.

# Obsah

<b>OBSAH</b> .....	5
<b>ÚVOD</b> .....	6
<b>1. HISTORIE TERATOLOGIE</b> .....	7
1.1. THALIDOMIDOVÁ EPIZODA.....	8
1.1.1. MECHANISMUS TERATOGENNÍHO PŮSOBNÍ THALIDOMIDU.....	8
1.1.2. THALIDOMIDOVÝ SYNDROM.....	9
<b>2. METODY TESTOVÁNÍ TERATOGENICITY A DETEKCE TERATOGENŮ</b> ..	10
2.1. CHEST.....	12
2.2. EPIDEMIOLOGICKÉ STUDIE.....	15
<b>3. CZTIS</b> .....	16
<b>4. KLASIFIKACE LÉKŮ PODLE TERATOGENNÍHO ÚČINKU</b> .....	18
4.1. US FDA klasifikace.....	19
<b>5. PSYCHIATRICKÁ ONEMOCNĚNÍ A PSYCHOFARMAKA V TĚHOTENSTVÍ</b> .....	20
5.1. STATISTICKÉ ÚDAJE.....	20
5.2. MIRTAZAPIN.....	21
5.3. RISPERIDON.....	23
<b>6. PACIENTKY REGISTROVANÉ V DATABÁZI CZTIS</b> .....	24
6.1. VÝBĚR SOUBORU PACIENTEK Z DATABÁZE.....	24
6.2. OBSAH SLOŽKY V DATABÁZI CZTIS.....	24
6.3. PROBLÉMY CZTIS A MOŽNOSTI JEJICH ŘEŠENÍ.....	28
6.4. CÍLE A VÝSLEDKY.....	29
<b>ZÁVĚR</b> .....	30
<b>SOUHRN</b> .....	32
<b>SUMARY</b> .....	33
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	34
<b>SEZNAM TABULEK, OBRÁZKŮ A GRAFŮ</b> .....	35

## Úvod

Téma své diplomové práce testování embryotoxicity nových psychofarmak (mirtazapin a risperidon) a metody jejího testování jsem si vybrala z mnoha důvodů. S rozvojem medicíny a farmakologie celosvětově narůstá počet nově registrovaných léků a zároveň úspěchů farmakoterapie. Narůstá také procento žen, kterým se podaří otěhotnět navzdory svému (těžkému) onemocnění, nebo které onemocní v průběhu těhotenství. Tyto stavy jsou příčinou stále častější potřeby medikace v průběhu gravidity a s tím související potřeby znalosti rizika embryotoxicity léků. Faktem však je, že pouhých 10% léků lze zařadit do skupiny s dostačující, velmi dobrou až vynikající znalostí vlivu na probíhající těhotenství. O zbylých 90% jsou údaje nedostačující, špatné, nebo žádné. Neznalost výše rizika poškození plodu a embryotoxicity omezuje preskripci v těhotenství. Nejednou se upozornění matky na riziko stane příčinou časného přerušení těhotenství z vůle matky, nebo vede k vysazení chronické medikace a vystavení plodu i matky negativnímu působení samotného onemocnění. Testování embryotoxicity a detekce nových teratogenů jsou důležitým přínosem nejen pro lékaře, kteří nesou odpovědnost za správnou indikaci léků, ale také pro širokou veřejnost, která si toto testování po nechvalně známé thalidomidové epizodě vyžaduje. Psychofarmakům se v této práci věnuji z důvodu vysokého zastoupení psychiatrických onemocnění v průběhu reprodukčního období ženy, a to od počátku těhotenství až po perinatální období.

# 1.HISTORIE TERATOLOGIE

Teratologie je nauka o vrozených vadách, jež vznikají v důsledku negativního působení zevních anebo genetických faktorů na individuální vývoj. Počátek teratologie jako samostatného vědního oboru se datuje do roku 1832, kdy zásluhou **Geoffroye Saint-Hilaira** přestala být vrozená vada považována za náhodný jev nepodléhající přírodním zákonům. Dalším pokrokem byla monografie **Camilla Daresta** z roku 1877 vycházející z výsledků experimentálního výzkumu na zárodcích kuřete. Již Daresta poznamenal, že stejné vývojové vady mohou být vyvolány působením různých vlivů, a že za identických podmínek vznikají v podstatě stejné vady. V jeho práci je již uvedeno, že výskyt vad je ovlivněn individuální citlivostí a dědičnými tendencemi. Příčinou vzniku jednoduchých vad je zástava vývoje zárodku či jeho částí a typ a závažnost vady závisí na intenzitě a době působení podnětu.

Roku 1906 byl **Schwalbem** zaveden pojem „teratogenetická terminační perioda“ a roku 1921 **Stockardem** pojem „kritický okamžik vývoje“.

Nově formuloval **J.G.Wilson** obecné principy teratologie (1977), které se od Darestových liší jen nepodstatně.

1. Vnímavost k teratogenu závisí na genotypu plodu a na způsobu, jakým interaguje se zevními faktory.
2. Vnímavost k teratogenesi se mění v závislosti na vývojovém stádiu zárodku v období expozice.
3. Konečnými projevy abnormálního vývoje jsou smrt, malformace, růstová retardace a funkční abnormita.
4. Dostupnost škodlivých vlivů prostředí k vyvíjejícím se tkáním závisí na povaze účinného agens.
5. Závažnost projevů se stupňuje v závislosti na dávce od nulového efektu ke stoprocentní mortalitě.

V průběhu těchto sta let se teratologie přeměnila z akademického izolovaného oboru na živou, klinickou disciplínu zasahující i do běžné klinické praxe. V současnosti se teratologie rozdělila na tři základní větve: epidemiologickou, klinickou a experimentální (2).

## **1.1 THALIDOMIDOVÁ EPIZODA**

O urychlení vědeckého a technického vývoje se leckdy zaslouží omyly, selhání a katastrofy. Takovýmto způsobem se na vývoji teratologie podílel právě **thalidomid**.

Byl objeven roku 1953 ve švýcarské Cibě a v následujícím roce byl prodán německé firmě Chemie Grünenthal. Původně byl neúspěšně zkoušen jako antiepileptikum a lokální anestetikum. V roce 1956 byl distribuován jako lék proti chřipce (Gripex) a tehdy byly objeveny jeho sedativní a hypnotické účinky. Byl považován za bezpečný trankvilizér bez projevů akutní toxicity i v obrovských dávkách, čímž bylo vyloučeno jeho zneužití ke suicidálním účelům. Stal se velice oblíbeným a masovým lékem, používaným mimo jiné i k odstranění běžných psychických obtíží v těhotenství a jako antiemetikum.

Později byl pod názvy Contergan a Neosedyn distribuován v obrovském množství do celého světa, kromě USA. Tam totiž tehdejší kontrolorka Úřadu pro potravinářské výrobky a léčiva (FDA), Francis Kelsyová, neudělila těmto lékům licenci. Z důvodu zánětu periferních nervů, které se řídce objevovaly jako nežádoucí vedlejší účinky, vyžadovala další a další dokumentaci. Tímto uchránila Spojené Státy Americké před epidemií vrozených defektů končetin, která se mezitím rozvíjela především v západní Evropě a Austrálii.

Koncem roku 1961 nezávisle na sobě lékaři Lenz z Německa a McBride z Austrálie vydali publikace, ve kterých upozornili na zvýšený výskyt malformací končetin novorozenců a možnou souvislost těchto s užíváním thalidomidu. Díky tomu byly rychle provedeny anamnestické analýzy a na jaře roku 1962 byl thalidomid stažen z trhu (2).

### **1.1.1 Mechanismus teratogenního působení thalidomidu**

Zkoumání mechanismu teratogenního působení thalidomidu bylo tehdy věnováno mnoho času i financí. Firma, která lék distribuovala, sice nechala ještě před uvedením na trh provést testy na potkanech, avšak v tu dobu ještě nikdo netušil, že teratogenní účinek thalidomidu je druhově specifický a laboratorní



potkani jsou vůči němu odolní. Ukázalo se, že z laboratorních savců jsou citlivé jen dvě linie králíků a primáti. Proto byla zavedena všeobecná povinnost testování vývojové toxicity na dvou druhích savců, z nichž jeden není hlodavec.

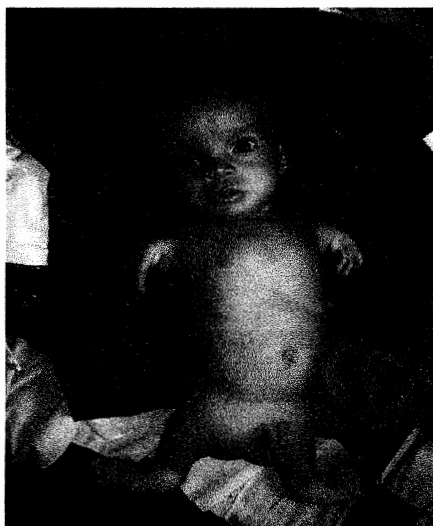
O mechanismu účinku thalidomidu bylo vysloveno mnoho hypotéz. Ta nejnovější se opírá o skutečnost, že snižuje expresi růstových faktorů (IGF 1, IGF 2) a tvorbu cév. Integrinové receptory jsou odpovědné za specifickou adhezi buněk k substrátu a v embryonální tkáni zprostředkují důležitý morfogenetický děj – integraci. Předpokládá se tedy, že narušená integrace a adheze mezenchymových buněk základů končetin je jednou z příčin jejich defektů (berlínská škola prof. Neuberta). Podobně tomu je i u růstových faktorů a cév (2).

### 1.1.2. Thalidomidový syndrom

Je klinicky prokázáno, že perioda, ve které thalidomid vyvolává vrozené vady, trvá od 24. do 36. dne. Tomu odpovídá 38. až 50. den po LNMP (poslední normální menstruační perioda). Naopak neexistuje důkaz o tom, že by byl schopen poškodit fétus po tomto období. Je to jeden z nejpotentnějších známých teratogenů. Po expozici v citlivé periodě je riziko poškození plodu okolo 20% (4), přičemž vliv mají genetické faktory, uteroplacentární faktory, a vzhledem k citlivosti thalidomidu na pH, i stav trávicího traktu.

Obr.č.1: „Thalidomidové dítě“

Charakteristickým rysem thalidomidového syndromu je meromelie, kdy místo končetin jsou vyvinuty jen rudimentární pahýly, např. fokomelie („tulení končetiny“). Anomálie končetin se však pohybovaly od amelií (úplné chybění končetiny), přes středně těžké defekty (rudimentární končetiny) až po mikromelie (abnormálně malé nebo krátké končetiny). Thalidomid vyvolává též anomálie jiných orgánů. Způsobuje například chybění



zevního či vnitřního ucha, hemangiomy čela, srdeční defekty a defekty močového a trávicího systému (10).

U žen v reprodukčním věku je tedy kvůli svým teratogenním účinkům absolutně kontraindikován. V současnosti však našel nové uplatnění v mnoha indikacích, mezi které patří lepra, těžká aftóza, Behçetova choroba a mnohočetný myelom. V ČR je také registrován a užívá se pod názvem Myrin jako cytostatikum a imunosupresivum při léčbě mnohočetného myelomu.

Thalidomidová epizoda byla sice přínosem pro vývoj teratologie, byla však hlavně katastrofou s těžkými následky pro společnost v podobě tisíců tragicky postižených dětí s těžkými malformacemi končetin a nenarušeným intelektem.

Navzdory tomu, jak moc se tato událost zdá proslulou a odstrašující, ještě dnes po tolika letech se narodilo „thalidomidové dítě“ (viz obr. č. 1). Jedná se o pětiměsíčního chlapce z Brazílie, který se narodil zdravé matce a otci, jenž se léčí thalidomidem pro erythema nodosum (podle kazuistiky od Dr Cullen z Brazílie). Jeho narozením se znovu otevřela otázka možnosti ovlivnění vývoje plodu po expozici otce. Vzhledem k nízké úrovni vzdělání lidí na brazilském venkově (oba rodiče jsou negramotní) však musíme zvážit i variantu, že otec nebyl svým lékařem o teratogenním působení léku poučen a jeho žena lék jednou či opakovaně užila, aniž by věděla o jeho riziku pro plod. Tento případ ukazuje na to, jak důležitou roli stále hraje edukace pacienta.

## **2. METODY TESTOVÁNÍ TERATOGENICITY A DETEKCE TERATOGENŮ**

V současné době musí každý nový lék projít baterií preklinických i klinických ověřování. Součástí preklinických testů jsou i toxikologické studie, mezi něž patří tzv. speciální toxikologické zkoušky, které ověřují účinky preparátu na reprodukci, jeho karcinogenitu a mutagenitu. V rámci testování reprodukční toxicity se testuje i embryotoxicita (teratogenicita).

Historie těchto testů se dá v zásadě rozdělit na dvě období. První, do roku 1962, tedy do thalidomidové epizody, je charakterizováno sledováním účinků zevních faktorů na březí samice potkana a třígeneračními reprodukčními studii zvířat (2). Rok 1962 byl počátkem velkých změn, které v roce 1966 vyústily ve vydání oficiálního návodu na testování pod názvem: **Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use**. Tento návod dodnes prodělal jen nepatrné změny. Podle doporučení WHO se k testování embryotoxicity běžně používají dva druhy laboratorních savců, z nichž jeden není hlodavec. Látka je aplikována cestou uvažovanou v klinické praxi ve vysoké (subtoxické), střední a nízké dávce, kdy nízká dávka přibližně odpovídá předpokládané dávce terapeutické. Poté se hodnotí počet resorpcí, počet živých a mrtvých plodů, jejich hmotnost a abnormality patrné zevně i ty, které lze zjistit na transversálních makrořezech barvených na skeleton (metoda podle Wilsona). Další úpravy těchto postupů proběhly v roce 1979 pomocí předpisu „FDA Bill 1979“ a podle pravidel pro testování v rámci OECD (Organisation for Economic Environmental Protection Agency). Novým cílem je nyní harmonizace postupů jednotlivých států (2).

Tyto testy na laboratorních savcích mají bohužel i své nedostatky:

- a) Teratogenezi neberou jako prahový jev a popírají tím existenci neúčinného dávkového pásma. Díky tomu je za teratogen prohlášena jakákoliv látka, u které se na zvířeti prokáže teratogenní efekt, přestože tyto teratogenní dávky dalece přesahují možnou expoziční dávku u člověka.
- b) Výsledky testů na laboratorních savcích nelze na člověka spolehlivě přenášet kvůli druhové specifitě teratogenů. Příčinou mezidruhových rozdílů v reakci na zkoušenou látku jsou především farmakokinetické zvláštnosti organismů. K zárodku se tedy kromě testované látky dostávají i její metabolity, které u člověka vůbec nemusejí vznikat, nebo vznikají v menším nebo větším množství.

Proto vzniklo mnoho alternativních metod, které vylučují transport látky mateřským organismem. **Alternativní metody** zahrnují především systémy in

vitro, kdy je zárodek nebo jeho část pěstována v umělém výživném médiu, do kterého se přidává testovaná látka. Jinou možností obejití mateřského organismu je metoda přímé intraamniální aplikace látky u laboratorních savců. Mezi alternativní metody patří i metoda CHEST (Chick Embryotoxicity Screening Test).

## 2.1. CHEST

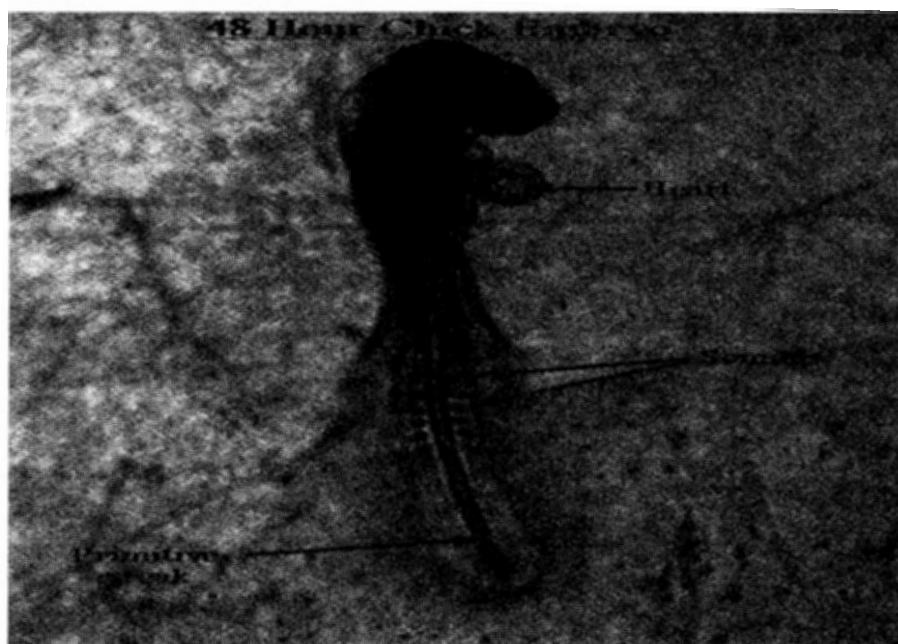
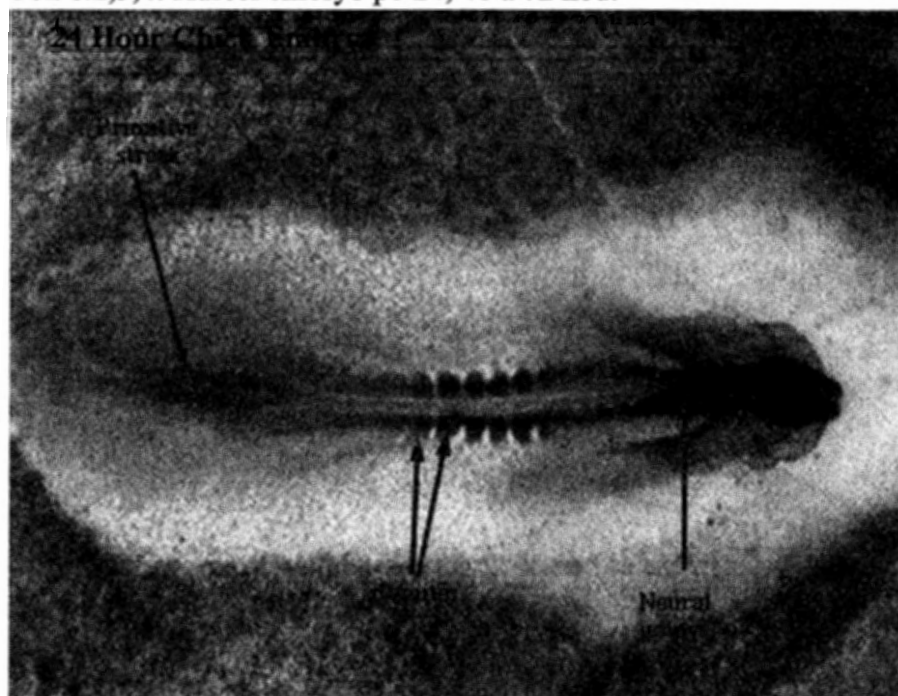
Metoda CHEST byla vyvinuta v Akademii věd ČR. Dřívější nerespektování obecných pravidel práce vedlo k zavržení kuřecích embryí jako nevhodného pokusného objektu, protože výsledky byly někdy nereprodukovatelné. V každé skupině vajec se běžně vyskytují vejce neoplozená, mrtvá a malformovaná zárodky nebo zárodky vývojově opožděné. Množství těchto ztrát je variabilní a závisí na teplotě a době skladování vajec před inkubací, na způsobu transportu, výživě slepic, sezónních vlivech a samozřejmě i na inkubační teplotě. Je tedy třeba zárodky před každým pokusem vytřídit s pomocí preparační lupy, což náleží oku zkušeného badatele.

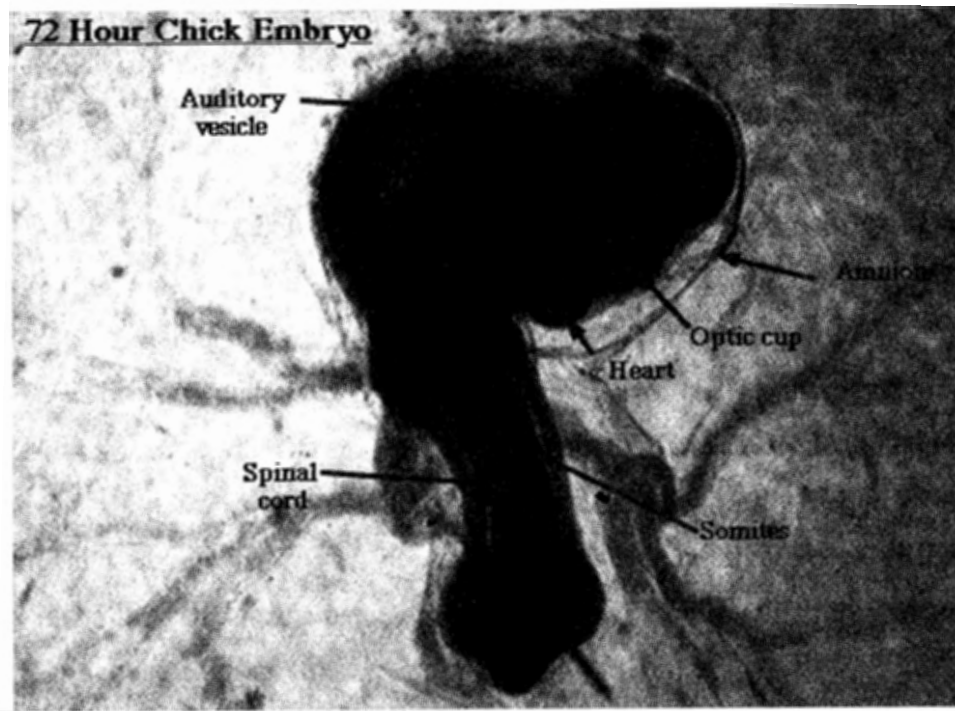
Běžně je do pokusu zařazeno asi 50-70% zárodků, ale v extrémních případech také 1-2%. Proto je nutné používat okénkovou metodu. Prosvícením vejce zjistíme polohu zárodku a přímo nad ním pilkou nebo kotoučem malé elektrické brusky vyřízneme okénko ve skořápce. To nám umožní jednak zhodnotit stav a stáří zárodku, jednak slouží k přímé intraamniální, subgerminální nebo intravenózní aplikaci testované látky (2). K hodnocení vývojového stádia zárodku se užívá „určení vývojového stádia podle Hamburgera a Hamiltona“, pro které je stěžejní hodnocení počtu somitů a přítomnost a velikost končetinových pupenů.

Testovanou látku lze k zárodku přidat 2., 3., nebo 4. inkubační den (viz obr. č. 2,3,4 a 5). Poté, aby vejce nevysychalo, je nutné okénko překrýt sterilním sklíčkem, které je posazeno do parafinového rámečku. Důležité je, aby při manipulaci s vejci i nástroji byla dodržena pravidla zachování sterility. Naopak není vhodné skořápku vejce čistit ani desinfikovat, protože skořápka sama

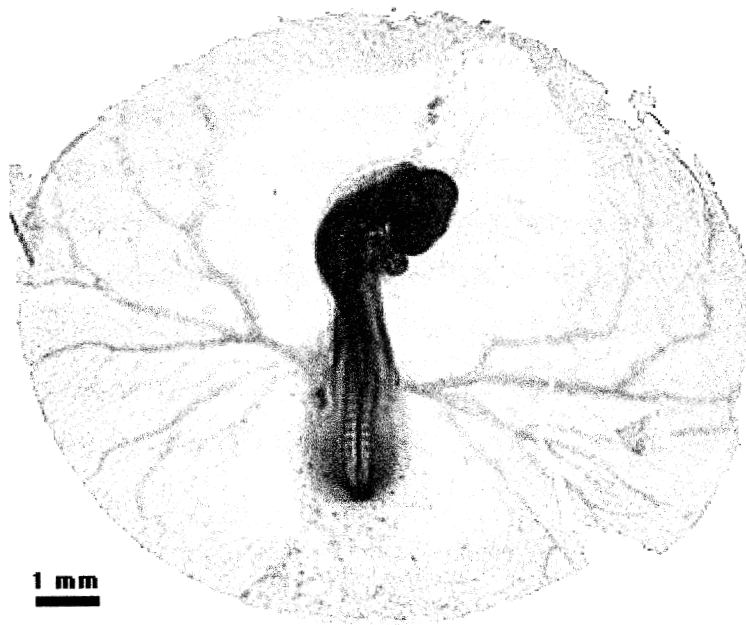
představuje bezpečnostní bariéru bránící průniku bakterií do vejce. Při inkubaci jsou vejce v termostatu ve vodorovné poloze a je nutné s nimi pravidelně otáčet, aby se cévy zárodku nepřilepily na membrana papyracea. Po vytvoření okénka se naopak již otáčet nesmějí. Zárodky jsou po aplikaci testované látky denně kontrolovány, zda nedošlo ke smrti některého ze zárodků. Osmý den je testování pravidelně ukončeno, protože všechny důležité struktury jsou již vyvinuté. Lze tedy již spolehlivě zhodnotit, zda došlo nebo nedošlo k abnormálnímu vývoji.

Obr. č.2,3,4: Kuřecí embryo po 24, 48 a 72 hod.





Obr.č.5: Velikost 48 hodin starého kuřecího embrya



určitým způsobem. Výsledky jsou porovnávány se skupinou rodičů neexponovaných nebo s výskytem sledované charakteristiky v celé populaci. Rozlišujeme kohortové studie **prospektivní**, kde po zjištění určité expozice následuje sledování průběhu těhotenství, porodu, vývoje dítěte a výskytu vrozených vad, a **retrospektivní**, kde se po výskytu výše zmíněných patologií doptáváme na možnou expozici rodičů (hlavně matky). Další možné (a zároveň méně časté) typy studií jsou: Párová kontrolní studie, ekologická studie a kazuistika (2).

### 3.CZTIS

**Česká teratologická informační služba (CZTIS)** byla založena 10.června 1997 na 3. lékařské fakultě UK v Praze. Jejím úkolem je poradenství v jednotlivých případech expozice lékům nebo jiným exogenním faktorům během těhotenství s ohledem na riziko reprodukční toxicity. Tato služba je poskytována zcela bezplatně a východiskem pro informace je analýza současných vědeckých databází a získaná data se naopak užívají pro prospektivní studie. Nejčastěji tuto službu využívají genetici, dále pak gynekologové a praktičtí lékaři. Služba není určena pro širokou veřejnost (1).

Dotazy se týkají rizika podaných léků nebo vyšetřovacích metod, výběru méně rizikového léku, rizika vakcinace, fyzikální expozice, expozice chemikáliím, rizika mateřské infekce, kojení a vlivu expozice otce na fertilizaci a vývoj plodu. Mezi nejčastější témata dotazů statisticky patří psychiatrická onemocnění a jejich léčba, antibiotika, alergie a imunosuprese (viz tab.č.1).

Tab.č. 1: Dotazy na CZTIS v roce 2004 (celkově 130)

Psychiatrické 22	Onemocnění thyroidey 4
Antibiotika 21	Analgetika 4
Jiné 14	Profesionální expozice 4
Alergie, imunosuprese 12	Epilepsie 3

horečky nad 38°C a jiné negativní faktory, jako je kouření, alkohol, drogy a některá zaměstnání.

Poté následuje zpracování dotazu, které vychází z poznatků získávaných z databází Reprotox, Micromedex, Shepard a Teris, z aktuálních rešerší Medline a CC (Current Content), dále pak z monografií a registru CZTIS a ENTIS (1c). Pomocí těchto poznatků a anamnézy pacienta se zhodnotí riziko, vysloví se závěr, zda se tento případ má, nebo nemá sledovat, a to vše se zařadí do registru CZTISu. Odpověď se zpracovaným rizikem, eventuelním návrhem na změnu medikace, nebo dokonce s doporučením UPT dotazující obdrží do 24 hodin. Je-li rozhodnuto, že se má případ dále sledovat, následuje přibližně měsíc po porodu zpětný dotaz na průběh těhotenství, průběh porodu a na zdravotní stav novorozence. Praxe probíhá tak, že jednou za čtvrt roku se vyberou ty pacientky, které by měly být teoreticky po porodu, a pracovník CZTIS iniciuje zpětný dotaz. Problémy nastávají, když se pacientka např. odstěhuje a informace o ní jsou nedostupné (viz níže). Takové případy nelze vyhodnotit a přínos pro teratologii jako takovou je bohužel nulový.

Tato služba, fungující v České Republice, samozřejmě není něčím výjimečným a existuje ve většině vyspělých zemí. ENTIS (European Network of Teratology Information Services), organizace založená v Miláně v roce 1990 koordinuje spolupráci jednotlivých TIS, sbírá a vyhodnocuje data s cílem přispět k primární prevenci vrozených vad a poruch vývoje plodu (1). Mezi členské státy ENTIS patří většina států Evropy, Izrael, Brazílie a Argentina. Obdobná organizace sjednocující TIS Severní Ameriky je OTIS (Organization of Teratology Information Services).

#### **4. KLASIFIKACE LÉKŮ PODLE TERATOGENNÍHO ÚČINKU**

Farmakologická terapie těhotných je komplikována faktem, že kromě samotné pacientky je lékem přímo nebo nepřímo ovlivněn i plod. Abychom zabránili, nebo alespoň omezili teratogenní působení farmak na plod, je nutné pečlivě zvážit, který lék je pro těhotnou pacientku vhodný. Za tímto účelem byly



vytvořeny klasifikace léků podle jejich teratogenního rizika pro plod, které mají sloužit jako vodítko pro lékaře. Látky se dělí do kategorií na základě konfrontace výsledků testování embryotoxicity na laboratorních savcích a výsledků epidemiologických studií.

První takováto klasifikace vznikla v roce 1978 ve Švédsku. FASS (Swedish System of Approved Drugs) tehdy rozdělila léky do čtyř kategorií: A – nejbezpečnější léky, B – léky u těhotných užívané jen omezeně, ale bez reprodukční toxicity u zvířat, C a D – léky s různě vysokým rizikem pro plod. O rok později si společnost US FDA (Food and Drug Administration) vytvořila vlastní klasifikaci o pěti skupinách, kde ke skupinám A – D připojila skupinu X pro ověřeně teratogenní léky (viz tab.č. ) (9). Vedle této klasifikace vznikaly ještě další (např. v roce 1989 v Austrálii klasifikace ADEC).

#### **4.1. US FDA klasifikace**

A – Adekvátní, dobře kontrolované studie na těhotných ženách ukázaly, že riziko pro plod a možnost poškození plodu po užívání léku v prvním, druhém, třetím, nebo všech trimestrech se zdá minimální nebo žádné.

B – Studie na zvířatech neukázaly rizika pro plod, ale nejsou adekvátní studie na těhotných ženách.

NEBO

- Studie na zvířatech ukázaly škodlivé účinky pro plod, ale adekvátní, dobře kontrolované studie na těhotných ženách rizika pro lidský plod nepotvrdily. Přes výsledky studií na zvířatech se možnost poškození plodu jeví nepravděpodobná.

C – Studie na zvířatech ukázaly, že tyto léky mají teratogenní nebo embryocidní efekt, ale nejsou adekvátní, dobře kontrolované studie na těhotných ženách.

NEBO

- Neexistují dostupné studie ani na zvířatech ani na těhotných ženách.

D – Existují určitá rizika pro plod, ale benefit v jistých situacích (život ohrožující situace nebo závažná onemocnění, na která není jiná, bezpečnější léčba...) dovoluje užít tento lék navzdory těmto rizikům.

X – Studie na zvířatech nebo těhotných ženách demonstrovaly rizika pro plod a tyto rizika jasně převažují nad benefitem z léčby takovýmto lékem.

S těmito klasifikacemi léků souvisí i nově vypracovaný systém, který slouží jako vodítko pro lékaře, jak postupovat při rozhodování se o terapii deprese u těhotné (Model for Decisions Regarding Treatment of Depression During Pregnancy). Byl vypracován Americkou psychiatrickou asociací roku 2000 a pomáhá lékařům při rozhodování, zda těhotné pacientce naordinovat elektrokonvulzivní léčbu, psychoterapii, farmakoterapii, nebo ji ponechat bez léčby (5).

## **5. PSYCHIATRICKÁ ONEMOCNĚNÍ A PSYCHOFARMAKA V TĚHOTENSTVÍ**

Farmakoterapie psychiatricky nemocných pacientek v graviditě je závažný a komplexní mezioborový problém. Jeho řešením se kromě genetiků, gynekologů a praktiků (ve spolupráci s CZTIS) zabývají i psychiatři. V Psychiatrickém centru Praha (PCP) je v rámci ambulance vedené MUDr. Strunzovou nově nabízena konziliární služba pro pacientky, u kterých vyvstane potřeba psychiatrické intervence v období gravidity a laktace.

V podmínkách PCP je možné ambulantní konziliární vyšetření i krátkodobá hospitalizace pacientek. Cílem je navržení nejméně rizikové terapie a samozřejmě sběr co největšího množství dat, která po zpracování povedou ke zkvalitnění péče o pacientky.

### **5.1. STATISTICKÉ ÚDAJE**

Ze statistiky údajů CZTIS vyplývá, že z celkového počtu dotazů se každoročně přibližně 30% dotazů týká psychofarmak nebo psychiatrie v širším slova smyslu (3). Podobně je tomu i v ostatních státech Evropy. Příčinou toho je vysoká prevalence deprese a ostatních psychiatrických onemocnění u žen

v reprodukčním věku, zvláště pak v graviditě a v období po porodu. Ta se odhaduje mezi 4 a 17,6% pro evropské státy (Hemels et al, 2005). Některé americké zdroje uvádějí prevalenci až 50%, což je zřejmě důsledkem zcela odlišného pohledu na psychiatrická onemocnění vůbec. Celosvětově však platí to, že počet psychofarmakům exponovaných pacientek je stále příliš nízký na jejich statistické vyhodnocení. Často totiž pacientky žijí v mylném domnění, že se musí rozhodnout mezi zdravím dítěte a léčbou deprese. Z tohoto omylu by je měli vyvést právě jejich lékaři, kteří by měli těhotným pacientkám vysvětlit, že tato problematika zdaleka není tak černobílá, jak se zdá. Bylo totiž dokázáno, že například neléčená deprese má negativní vliv na vývoj plodu, je častěji spojena s dalšími onemocněními matky, a navíc je zde zvýšené riziko suicidálních myšlenek nebo pokusů a poporodní deprese. Zvýšené (až na 75%) je také riziko relapsu deprese, je-li při koncepci antidepressivní terapie náhle přerušena (8). Depresivní těhotné mají sklon ke kouření, abusu alkoholu a jiných látek ohrožujících plod a je snížena i jejich compliance co se týče užívání vitamínů a docházení ke kontrolám. Neléčená deprese v těhotenství může být příčinou nízké porodní váhy, předčasného porodu, nízkého APGAR skóre, nebo spontánního potratu. Častější jsou také u těchto pacientek operativní porody a epidurální analgesie (uváděno v americké literatuře) (7).

Mirtazapin a risperidon patří mezi zástupce novější generace psychofarmak, u které se očekává nižší pravděpodobnost teratogenního působení. Existuje naděje, že právě tyto budou patřit do skupiny léků bezpečných i v těhotenství, a proto je testování jejich teratogenicity věnována taková pozornost. Pravdou ale zůstává, že na výsledky epidemiologických studií si budeme muset ještě nějaký čas počkat.

## 5.2. MIRTAZAPIN

Remeron je známý firemní název antidepressiva 4. generace obsahujícího účinnou látku *mirtazapin*. Patří do skupiny NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants) a je tedy noradrenergní a specificky serotonergní antidepressivum. Jeho specifická spočívá v selektivním mimetickém účinku 5-

HT<sub>1A</sub> receptory a blokádě 5-HT<sub>2</sub> a 5-HT<sub>3</sub> receptorů. Je také potentním inhibitelem histaminových H<sub>1</sub> receptorů, což vysvětluje jeho nežádoucí sedativní působení.

Užívá se perorálně v podobě tablet běžně v dávce 15mg denně – většinou na noc, tuto dávku lze postupně v intervalu 1 – 2 týdnů zvyšovat až na maximálních 45mg denně. Pomalé a postupné zvyšování dávky podle individuální tolerance je kvůli snížené clearance zvláště důležité u pacientů geriatrických a s renálním nebo jaterním onemocněním. U pacientů by měl být průběžně sledován krevní obraz a v případě rozvíjející se infekce se současným snížením počtu leukocytů, je nutné Remeron vysadit. Kontraindikacemi jeho podání je hypersenzitivita na mirtazapin, současná terapie IMAO a interval menší než 14 dní po jejich vysazení. Mezi běžné nežádoucí účinky mirtazapinu patří zvýšená chuť k jídlu (15%), vzestup hladiny cholesterolu a triacylglycerolů (8%), ospalost (36%), zvýšení hmotnosti, zácpa, vzestup jaterních testů, závrať a zhoršení kognitivních funkcí. Vážnými nežádoucími účinky jsou agranulocytóza, neutropenie, epileptické záchvaty a paradoxně zhoršení psychiatrického onemocnění. Kvůli jeho četným lékovým interakcím je nutné vždy u pacienta zkontrolovat dosavadní preskripci (4).

V klasifikaci FDA podle teratogenního účinku spadá do kategorie C a při užívání v době laktace nelze vzhledem k nízké molekulární váze (okolo 265 kD) vyloučit vliv na plod. K tomuto zařazení se dospělo po důkladném testování léku na laboratorních potkanech a králících. Při těchto pokusech byly březím samicím podávány dávky od nejnižších až po 17-ti a 20-ti násobek maximální doporučené dávky pro člověka (samozřejmě přepočtené vzhledem k váze). Při těchto maximálních dávkách (ne však při dávkách odpovídajících dávkování u člověka) byla pozorována embryotoxicita, která se projevovala častějšími časnými potraty, zvýšenou četností úmrtí mláďat během prvních tří dnů po narození a nižší porodní váhou.. FDA tedy v červnu 1996 lék schválilo k užívání i během gravidity a nyní je na řadě sběr dat a zpracování epidemiologické studie (9).

### 5.3. RISPERIDON

Rispen a Risperdal jsou léky se společnou účinnou látkou – *risperidonem*. Toto antipsychotikum 2. generace (atypické) patří do skupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů (SDA), které působí selektivně jako antagonisté 5-HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub> receptorů. Úspěšně se užívá u schizofrenií s pozitivní i negativní symptomatologií a u pacientů rezistentních na ostatní antipsychotika. Podání je kontraindikováno u pacientů přecitlivělých na risperidon, u intoxikací léčivy tlumícími CNS, u intoxikace alkoholem, v graviditě a laktaci (AISLP). Opatrnosti je třeba při podání léku dětem mladším 15 let a pacientům s onemocněním jater nebo ledvin. Dávkování je samozřejmě individuální, ale standardní počáteční dávka je 2mg denně ve dvou denních dávkách a lze zvyšovat až na 6 – 8mg denně opět ve dvou denních dávkách. Z nežádoucích účinků se na začátku terapie objevuje ortostatická hypotenze, ospalost a únava. Při dávkách vyšších jak 6mg denně se mohou objevit mírné extrapyramidové příznaky (třes, rigidita, hypokinéza) a hyperprolaktinémie (4).

Mezi kontraindikace v databázi AISLP je zahrnuta i gravidita a laktace. Naproti tomu FDA se ještě stále definitivně nevyjádřila k bezpečnosti tohoto léku, protože výsledky pokusů na laboratorních potkanech a králících jsou rozpačité. Testování se provádělo s dávkami odpovídajícími 0,1 až 6-ti násobku maximální doporučené dávky u člověka a při těchto nebyl zvýšen výskyt vrozených malformací. Při 1,5 násobku lidské doporučené dávky byl zvýšený počet potratů a při jakýchkoliv dávkách (tedy i těch nejnižších) se zvýšil počet úmrtí mláďat do 4. dne po narození. Závěr FDA je, že risperidon nepůsobí na zvířecí modely přímo teratogenně nebo toxicky, ale zvýšená úmrtnost novorozených mláďat a četnější potraty se vyskytují při dávkách blízkých dávkám lidským. Z toho důvodu není risperidon kvůli nedostatku dat doporučován v těhotství (9).

## 6. PACIENTKY REGISTROVANÉ V DATABÁZI CZTIS

### 6.1. VÝBĚR SOUBORU PACIENTEK Z DATABÁZE

Kritériem mého výběru pacientek v databázi CZTIS bylo užívání mirtazapinu nebo risperidonu. Našla jsem pouze 6 dotazů, které se nějakým způsobem týkaly výše zmíněných léků. V pěti případech léky užívala sama matka, jednou Risperdal užíval partner (otec) a matka užívala Sertindol 8 mg denně (antagonista 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> a alfa-1-adrenergických receptorů). Z těchto pěti případů se třikrát jednalo o přípravek Remeron a dvakrát o Risperdal. Dotaz ve třech případech učinil genetik, ve dvou psychiatr a jednou pediater. Jako kontrola se standardně užívá skupina pacientek z databáze, u kterých je však vyloučena expozice jakémukoliv jasně teratogennímu léku, horečky v prvním trimestru atd. Rovněž je možno srovnávat výsledky s daty získanými sledováním celé populace na základě povinných hlášení. Tato možnost však při studiích TIS nebyvá užívána. Ženy kontaktující TIS jsou selektovaná populace, a proto se i jako kontrola užívají tyto pacientky.

### 6.2. OBSAH SLOŽKY V DATABÁZI CZTIS

Nová složka souboru CZTIS vzniká vznesením dotazu některého z uvedených odborníků (genetik, pediater, gynekolog, psychiatr atd.). Formulář, do kterého se údaje zaznamenávají se skládá z několika částí:

1. Část týkající se tazatele obsahuje jeho jméno a odbornost, zdravotnické zařízení, ve kterém pracuje, datum dotazu a kontaktní telefon a adresu kvůli odpovědi a pozdějšímu zpětnému dotazu. Také se zde vyznačuje, co je cílem konzultace: určení rizika pro plod (R)

doporučení jiné medikace (T)

pozdní dotaz na riziko již po narození dítěte s VVV (C)

určení rizika pro plod při expozici otce (Y)

určení bezpečnosti kojení při užívání některých léků (L).

Tabulka č. 2: Vybrané pacientky z databáze

	Pacientka č. 1	Pacientka č. 2	Pacientka č. 3	Pacientka č. 4	Pacientka č. 5	Pacientka č. 6
<b>Cíl dotazu</b>	Riziko	Riziko	Změna medikace	Změna medikace	Riziko	Riziko
<b>Tazatel,</b>	Psychiatr	Psychiatr	Pediatr	Genetik	Genetik	Genetik
<b>Gynekologicko - porodnická anamnéza</b>	I. gravidita	II. gravidita, 1x UPT,	I. gravidita	I. gravidita	I. gravidita	VIII. gravidita, zdravý 1 syn a 1 dcera, 5x UPT
<b>Jiné významné anamnestické údaje</b>	Nezaměstnaná (vyučená prodavačka), chron. nikotinismus	ID – z důvodu schizofrenie, manžel užívá Risperdal ze stejně indikace	Na konci 4. týdne gravidity Remeron vysazen, CZTISem doporučen Deprex (fluoxetin)	Hraniční porucha osobnosti s psychotickými příznaky, úzkostným syndromem a sebevražednými sklony	v 5-6 týdnu gravidity užila větší množství alkoholu => riziková gravidita	koncepce znásilněním, v průběhu gravidity CZTISem změněna medikace z Remeronu na Deprex a doporučeny co nejnižší dávky diazepinů
<b>Věk pacientky</b>	18 let	28 let	28 let	32 let	40 let	35 let

### 6.3. PROBLÉMY CZTIS A MOŽNOSTI JEJICH ŘEŠENÍ

I v takto malém souboru se projevily nedostatky systému. U dvou pacientek informace o průběhu těhotenství, porodu a o plodu v databázi scházejí (buď z neznámého důvodu, nebo protože se pacientka odstěhovala). **Návratnost** informací v databázi CZTIS je totiž přibližně **60%**, přičemž u psychiatrických pacientek je vzhledem k jejich onemocnění většinou ještě nižší. Vliv na kvalitu informací má několik faktorů. Jistě budou spolehlivější a podrobnější informace o předchozí gynekologicko-porodnické anamnéze a o průběhu porodu, jestliže tazatelem bude gynekolog (porodník) a totéž platí o informacích o zdravotním stavu a poporodním vývoji plodu v případě pediatra jako tazatele. Také dotazník CZTISu by mohl být rozšířen např. o vývoj Apgar skóre plodu po porodu, o množství plodové vody dle UZ a o přesnější stanovení období expozice léku podle týdne gravidity, ale tyto informace by bylo o to těžší od lékařů (tazatelů) a potažmo i pacientek získat.

Jedním z možných řešení, jak zlepšit dostupnost dat, by bylo vytvoření databázi, ze kterých by právě například CZTIS čerpala. Takový systém funguje například ve Finsku. Jsou to databáze gynekologicko-porodnické, farmaceutické a další, ze kterých tamní pracovníci TIS mohou čerpat a jejich práce má pak jasně pozitivní výsledky (snížení novorozenecké úmrtnosti a snížení výskytu VVV). Vybudování takového systému je však velmi náročné, a to jak po stránce finanční (ekonomické), tak personální a legislativní. V tomto ohledu naši republiku zřejmě čeká ještě dlouhá cesta.

Jinou, u nás spíše uskutečnitelnou možností řešení nízké návratnosti údajů o pacientkách, je neustálá edukace právě těch odborníků, se kterými TIS spolupracuje. Nejčastěji jsou s CZTIS v kontaktu genetici. Zajímavé ale je, že ačkoliv dotazů týkajících se pacientek s psychiatrickou medikací je velké množství, psychiatrů, kteří kontaktují CZTIS je relativně málo.

Dalším problémem je, že studie na souborech psychiatrických pacientek jsou navíc složitější o to, že málokterá pacientka je léčena monoterapií. Většinou se jedná o dvoj- troj- i více kombinaci léků a pak lze jen těžko zjistit/určit, který z léků je za eventuelně vzniklou VVV odpovědný. Jejich působení se navíc může



navzájem potencovat. Nehledě na to, že i u psychiatrických onemocnění je prokázáný vliv samotné neléčené nebo nedostatečně či nesprávně léčené nemoci na negativní vývoj plodu. neléčená deprese je navíc spojena s abusem alkoholu a kouřením, což jsou rovněž negativní faktory.

#### **6.4. CÍLE A VÝSLEDKY**

Cílem a náplní CZTIS je poradenství o riziku, které může představovat expozice nepříznivým faktorům v průběhu těhotenství. Dalším produktem práce CZTIS kromě poradenství mohou být epidemiologické studie, které ovšem v mnoha případech nelze vytvořit pro nedostatek případů. Taková situace panuje i u zde zmíněných léků mirtazapinu a risperidonu. Bohužel musíme prozatím konstatovat, že soubory pacientek exponovaných během těhotenství mirtazapinu (2 pacientky) nebo risperidonu (3 pacientky) jsou prozatím zcela nedostačující pro jakékoliv studie a závěry. Jedinou (ale ne příliš přínosnou) možností tedy je prezentace jednotlivých případů formou "case report".

Tento problém se netýká pouze ČR, ale týká se celého světa. TIS jednotlivých zemí nejsou schopné získat dostatečně velký soubor pacientek pro studii. V tuto chvíli však na řadu přicházejí již zmíněné koordinující a sdružující organizace ENTIS a OTIS, které vybírají do souborů pacientky z celoevropské nebo severoamerické databáze a mohou zpracovávat kolaborativní studie. Tyto jsou pak zdrojem poznatků a závěrů o rizicích plynoucích z nových léků.

## Závěr

Teratologie je lékařský obor, který se zabývá vlivem prostředí na vývoj plodu. Obor je to velice důležitý, ale bohužel v dnešní době všeobecně ne příliš atraktivní. Faktem ale je, že v rozvinutých zemích jsou vrozené vývojové vady hlavní příčinou novorozenecké úmrtnosti. Potenciální riziko prostředí představují léky, chemikálie, infekce či fyzikální agens. Dále se mezi rizikovými faktory pro plod stále častěji objevuje onemocnění matky (např. diabetes mellitus, autoimunitní choroby, stavy vyžadující transplantaci orgánů a imunosupresi a dnes i psychiatrická onemocnění). Tyto nemoci jsou dnes díky pokroku relativně snadno léčitelné a těhotenství přestává pro takto nemocné matky být život ohrožujícím stavem. Zato zárodek je většinou vystaven riziku a je nutné objektivně zhodnotit, jak veliké toto riziko je, a zda ho ten či onen způsob léčby snižuje, nebo naopak.

Výskyt strukturálních vývojových vad rozpoznávaných u novorozenců se dlouhodobě nemění a zůstává okolo 3%. V 50% je příčina neznámá, ve 25% multifaktoriální, v 15% jsou příčinou genetické defekty a v 10% zevní faktory, neboli teratogeny (1). Důležité je však vědět, že výskytu právě těchto 10% lze aktivně předcházet. Prostřednictvím experimentální, klinické a populační teratologie směřuje preventivní medicína ke snižování množství teratogenů v prostředí, přispívá k prevenci vrozených vývojových vad a defektů a tím se snaží i o snížení novorozenecké úmrtnosti u nás. Znalosti jsou získávány prostřednictvím laboratorních testů, epidemiologických studií a dalších alternativních metod a jsou pak předávány odborníkům, kterých se tato problematika týká, tedy genetikům, gynekologům, pediatrům atd. Způsoby předávání těchto znalostí nejsou u nás vůbec systematizované a tak prozatím bohužel nelze spolehlivě zajistit, že budou informováni všichni, ačkoliv se bude možná jednat o velice zásadní sdělení.

Závěrem bych chtěla upozornit na to, že teratologie je v současnosti oborem velmi nedoceneným, což by se jistě v budoucnosti mělo změnit vzhledem k tomu, co všechno nám jako společnosti výsledky své činnosti nabízí. Tyto změny bych viděla ve větším zájmu a informovanosti nejen široké veřejnosti, ale

hlavně zdravotníků a státu, který by měl tomuto oboru zajistit dostatečnou finanční podporu a kvalitní zázemí.

## Souhrn

Práce o testování embryotoxicity nových psychofarmak (mirtazapinu a risperidonu) se snaží přiblížit obor teratologie. Popisuje historii teratologie od období jejího vzniku až do současnosti a zvláště pak období velkého zlomu v teratologii jako následku thalidomidové epizody. Součástí tohoto oboru jsou různé metody testování embryotoxicity na laboratorních zvířatech a epidemiologické studie. Patří sem i alternativní metody testování, mezi které řadíme i metodu CHEST (Chick Embryotoxicity Screening Test), která má úzký vztah k místnímu Ústavu histologie a embryologie na 3. lékařské fakultě UK. Česká teratologická informační služba (CZTIS) založená v Praze roku 1997 slouží odborníkům jako jsou genetici, gynekologové, pediatři a psychiatři a jejím úkolem je poradenství v oblasti rizika teratogenního působení faktorů zevního prostředí, především léků (/, které jsou v dnešní době zastoupeny především léky.). Z databáze CZTIS byly vybrány pacientky užívající během těhotenství mirtazapin nebo risperidon, ale v obou případech byly soubory pacientek tak malé, že nebylo možné zpracovat validní studie. Tomuto problému i dalším (např. nízké návratnosti informací) je potřeba se věnovat a hledat možná řešení. Antidepresivum mirtazapin i antipsychotikum risperidon jsou v tomto ohledu tak nové léky, že u nich nelze s jistotou určit, jaké riziko pro plod v průběhu těhotenství představují (podle FDA klasifikace jsou oba řazeny do skupiny "C"). Vzhledem k množství jiných přípravků v psychiatrii, nízkému výskytu těchto dvou léků v databázi CZTIS a častému užívání psychofarmak v kombinaci s jinými, bude zřejmě ještě chvíli trvat, než se o jejich teratogenním riziku dovíme víc.

## Summary

This thesis describes possible embryotoxicity of new psychotropic drugs and gives a survey of the teratology. It refers the history of teratology from the period of its inception till the present and mainly the period of a big break as a consequence of the thalidomid episode. Different methods of testing embryotoxicity on laboratory animals and epidemiologic studies are used for the estimation of risk. Teratology implies also alternative methods of testing, such as CHEST (Chick Embryotoxicity Screening Test), which has a close relationship to our Division of histology and embryology of the 3<sup>rd</sup> Faculty of Medicine of Charles University. Czech Teratology Information Service ( CZTIS) established 1997 in Prague serves specialists, such as genetics, obstetrics, pediatrics and psychiatrics. Its task is to give an information about the risks of the teratogenic effects of the external environment factors, mainly drugs. Patients using mirtazapin or risperidon during pregnancy were chosen from the CZTIS database. However these groups were so small, in both cases it was impossible to elaborate valid epidemiological studies. It is very important to solve this and some other problems (for example lower follow up of cases) and to search possible ways. Antidepressant mirtazapin and antipsychotic risperidon are new drugs, and we can't be sure, how high risk they represent for the fetus during pregnancy (in FDA classification they are in class „C“). In regards to number of other drugs in psychiatry, low occurrence of risperidon and mirtazapin in the CZTIS database and frequent usage of psychotropic drugs in a combination with other drugs, it will take a long time, till we get more accurate information about their teratologic risks.

## Seznam použité literatury

1. HUBIČKOVÁ-HERINGOVÁ, L. a MAŇÁKOVÁ, E.  
Česká teratologická informační služba. Sanquis, 2004, č.33, s. 30-31
2. JELÍNEK, R., DOSTÁL, M., PETERKA, M. Základy vývojové toxikologie a teratologie. Ostrava: Vysoká škola báňská, 1996, s. 112. ISBN 80-7078-364-8.
3. MAŇÁKOVÁ, E. Exposure to psychotropic drugs during pregnancy in the Czech Republic. 33<sup>rd</sup> Annual Conference of European Teratology Society, Haarlem, 3.-7.9.2005
4. MICROMEDEX ® HEALTHCARE SERIES: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [12/2005])
5. WISNER, K.L. Risk-Benefit Decision Making for Treatment of Depression During Pregnancy. Am J Psychiatry, 2004, roč. 157, č. 12, s. 1933-1940
6. JELÍNEK, R. and MARHAN, O. Validation of the Chick Embryotoxicity Screening Test (CHEST). A Comparative study. Functional and developmental Morphology, 1994, roč. 4, č. 4, s. 1-5
7. MAC QUEEN, G. and CHOKKA, P. Special Issues in the Management of Depression in Women. Can. J Psychiatry, 2004, roč. 49, suppl. 1, s.27S-41S
8. BONARI, L. et al. Motherisk Update: Risk of untreated depression during pregnancy. Canadian Family Physician, 2004, roč. 50, č. 1, s. 37-39
9. BRIGGS, G.G., FREEMAN, R. and YAFFE, J.S. Drugs in Pregnancy and Lactation. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2004, s.1858, ISBN 0-7818-5651-0
10. SEVER, L.J., BRENT, L.R. Teratogen update. Environmentally induced birth defect risks. New York. Alan Erliss inc., 1986, s. 248, ISBN 0-8451-4208-9