

Roztroušená skleróza a její léčba v těhotenství z pohledu České teratologické informační služby: hodnocení rizika embryotoxicity farmakoterapie na základě dosavadních zkušeností

MUDr. Lucie Hubičková Heringová, Ph.D., MUDr. Eva Maňáková, Ph.D.

Česká teratologická informační služba, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění postihující centrální nervový systém, které často postihuje ženy v reprodukčním věku. Chronický charakter onemocnění vyžaduje v některých případech léčbu i v průběhu těhotenství. Pro RS a její léčbu v těhotenství se postupuje podle standardních doporučení: pacientkám se doporučuje těhotenství plánovat do období stabilizace onemocnění, kdy je možné chronickou léčbu přerušit. Pokud stav nebyl optimálně stabilizován a v případě klinické ataky se doporučují nízké dávky kortikoidů, případně intravenózní imunoglobuliny. Léčba dalšími preparáty, jako jsou imunomodulátory interferon beta a glatiramer acetát, které v období mimo těhotenství představují léky první volby, se během těhotenství nedoporučuje. Obavy panují z nedostatku informací o jejich riziku pro plod či z vyššího rizika abortů a růstové retardace plodu, které zaznamenaly některé studie. V práci nabízíme pohled na RS a zejména její léčbu v těhotenství na základě dosavadních zkušeností a výsledků studií tzv. teratologických informačních systémů (ENTIS), které se zabývají hodnocením rizika embryotoxicity. Podle ENTIS nepředstavuje glatiramer acetát a interferon beta v těhotenství významné riziko pro plod. Výsledky epidemiologických studií naznačují, že pro normální vývoj zárodku je důležité udržet onemocnění v remisi, a to i za cenu adekvátní léčby. Ve výběru preparátů je pak důležité upřednostnit preparáty s dobře známým a nízkým rizikem embryotoxicity, optimálně v monoterapii a v nejnižší dávce. Těhotenství je třeba sledovat podrobným sonografickým vyšetřením s ohledem na strukturální vady a intrauterinní růstovou retardaci. V následujícím přehledu jsou shrnuty všechny dostupné a recentní zkušenosti s preparáty používanými k léčbě RS během těhotenství s ohledem na jejich riziko embryotoxicity.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, těhotenství, léky první volby, teratologická poradenství, riziko embryotoxicity, Evropská síť teratologických informačních služeb (ENTIS), Česká teratologická informační služba (CZTIS).

Multiple sclerosis and its treatment in pregnancy from the viewpoint of the Czech Teratology Information Service: assessment of embryotoxicity risk of pharmacotherapy based on previous experience

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system; it commonly affects women of childbearing age. Due to the chronic nature of the condition, treatment may be required even during pregnancy in some cases. Standard recommendations are used for MS and its treatment in pregnancy: patients are advised to plan their pregnancy during a stable phase of their disease when it is possible to discontinue the long-term treatment. If the condition has not stabilized optimally and in the case of a clinical attack, low doses of corticoids and/or intravenous immunoglobulins are recommended. Treatment with other agents, such as immunomodulators interferon beta and glatiramer acetate that are first-choice drugs outside of pregnancy, is not recommended during pregnancy. There are concerns stemming from the lack of information on their risk for the fetus or from a higher risk of miscarriage and growth retardation of the fetus reported by some studies.

The paper provides an insight into MS and particularly its treatment in pregnancy based on previous experience and results of studies investigating teratology information services (ENTIS) that are concerned with embryotoxicity risk assessment. According to ENTIS, glatiramer acetate and interferon beta do not pose a significant risk to the fetus. The results of epidemiological studies suggest that, for normal fetal development, it is essential to keep the disease in remission, even at the expense of adequate treatment. When selecting medications, it is important to favor those with a well-known and low risk of embryotoxicity, ideally in monotherapy and at the lowest dose possible. The pregnancy has to be monitored closely by ultrasound with respect to structural defects and intrauterine growth retardation. The present review summarizes all available and recent experience with the agents used for the treatment of MS during pregnancy regarding their embryotoxicity risk.

Key words: multiple sclerosis, pregnancy, first-choice drugs, teratology counseling, embryotoxicity risk, European Network of Teratology Information Services (ENTIS), Czech Teratology Information Service (CZTIS).

Neurol. pro praxi 2010; 11(6): 391–395

Seznam zkratk

CZTIS – Česká teratologická informační služba
ENTIS – Evropská síť teratologických informačních služeb
GA – glatiramer acetát

IFNB – interferon beta
IVIG – intravenózní imunoglobuliny
IUGR – intrauterinní růstová retardace
MM – mykofenolátmofetil
RS – roztroušená skleróza

Chronická onemocnění představují během těhotenství riziko, které je dáno onemocněním samotným a nutností trvalého užívání léků. Chronická onemocnění *autoimunitní*, zejména roztroušená skleróza a revmatoidní artritida,

mají oproti tomu během těhotenství obecně příznivější průběh, a to v důsledku přirozeného protektivního vlivu těhotenství, kdy imunitní systém mateřského organismu je nastaven tak, aby toleroval antigenu plodu. Podkladem pro tuto přirozenou imunotoleranci je přesměrování imunitního systému matky od imunity buněčné k imunitě humorální (tj. od imunitní odpovědi zprostředkované Th1 lymfocyty a prozánětlivými cytokiny (interleukin 2, tumor necrosis factor-beta, interferon- gama) k imunitní odpovědi zprostředkované Th2 lymfocyty a prozánětlivými cytokiny (zejména interleukiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-13). Experimentálně ověřeným mechanismem změněné imunoreaktivity mateřského organismu je ovlivnění imunitní reakce pohlavními hormony, některými prostaglandiny a interleukiny. Hladiny pohlavních hormonů se mění v průběhu celého života ženy (těhotenství, menstruační cyklus, menopauza), ale rozdílný je i jejich profil v porovnání mezi mužským a ženským pohlavím. Dokladem toho je tedy jednak příznivější stav choroby v těhotenství, stejně tak jako zhoršení klinického průběhu po porodu, respektive v menopauze a během menstruace. Dvojnásobně vyšší prevalence relaps-remitující formy RS u ženské populace je pak epidemiologicky ověřeným dokladem o pravděpodobné významné úloze pohlavních hormonů při vzniku i rozvoji onemocnění (van den Broek et al., 2005).

První ataka RS onemocnění často začíná v období mezi 20. a 40. rokem, což odpovídá reprodukčnímu období života ženy. Přístup lékařů k pacientkám s RS ve fertilním věku, zvažujícím těhotenství se v průběhu let změnil od naprostého zákazu těhotenství k jeho tolerování a racionálnímu přístupu vůbec. K tomu přispěly i výsledky řady epidemiologických studií zachycující stabilizaci onemocnění v průběhu těhotenství (Confavreux et al., 1998). U pacientek s relaps remitentní formou dochází dokonce ke snížení počtu atak během těhotenství (Damek a Schuster, 1997). Výsledky první velké prospektivní studie hodnotící vliv těhotenství a porodu na průběh onemocnění, The Pregnancy in Multiple Sclerosis (the PRIMS study), zaznamenaly snížení počtu relapsů v průběhu těhotenství, zejména pak ve třetím trimestru. Naopak v období po porodu, zejména v průběhu následných 3 měsíců, se počet relapsů významně zvýší, vše v porovnání s klinickým průběhem v průběhu jednoho roku před těhotenstvím (Vukusic et al., 2004). Z dlouhodobého hlediska těhotenství průběh onemocnění neovlivňuje. Ženám zvažujícím graviditu se te-

dy doporučuje těhotenství plánovat do doby stabilizace onemocnění kdy není třeba léková intervence. Cytostatickou terapii se doporučuje vysadit 3–6 měsíců před koncepcí, léky první volby a imunoglobuliny vysadit při potvrzení gravidity. Pokud nedojde k dokonalé stabilizaci onemocnění, doporučují se nízké dávky kortikoidů, v případě akutní ataky terapie kortikoidy v dávkách až 500 mg denně (Havrdová, 2005). U ostatních léčiv, která se používají k terapii RS, panuje obava z jejich podávání během gravidity pro možnost jejich teratogenního působení. Zdrojem informací o potenciálním riziku užívání léků v těhotenství jsou nejčastěji údaje od výrobce případně tzv. FDA klasifikace léků. Podle této klasifikace amerického úřadu pro potravinářské výrobky a léčiva (Food and Drug Administration) se léčiva dělí do pěti kategorií dle míry rizika pro plod (kategorie A, B, C, D a X), a to na základě výsledků laboratorního testování embryotoxicity a epidemiologických studií. Nicméně v současnosti není FDA klasifikace, která je v zásadě obdobná jako předchozí verze z 80. let (FDA, 1980), jediným zdrojem poznání o embryotoxicitě jednotlivých preparátů a v souvislosti se zaváděním nových preparátů na trh ani nemůže být. Slouží jako užitečná obecná a základní orientace v hodnocení míry rizika embryotoxicity, zahrnující celou šíři rizika jejich užívání během těhotenství: od látek kategorie A, které prokazatelně u těhotných nevyvolaly poškození plodu, až po látky v těhotenství zásadně kontraindikované, poškozující plod, a to jak u zvířat, tak u lidí (kategorie X). Pro komplexní zhodnocení rizika jsou však k dispozici i další informační zdroje, jako jsou teratologické či lékové databáze Reprotox a Micromedex, jež jsou aktualizovány čtvrtletně. Výše zmíněné informační zdroje jsou užitečnými prameny, které využívají tzv. teratologické informační systémy, v České republice pak konkrétně Česká teratologická informační služba (CZTIS). Evropská síť teratologických informačních služeb (ENTIS), jejímž členem je i CZTIS, pracuje již 20 let a zpracovává dotazy odborných lékařů týkající se rizika konkrétní expozice (lék, záření, hypertermie aj.) pro vyvíjející se zárodek. Výsledkem jsou poměrně rozsáhlé databáze různých exponovaných těhotenství včetně jejich výsledků. Tím se tato poradenská služba stává významným informačním pramenem o riziku embryotoxicity jednotlivých preparátů a dalších expozic během těhotenství, ale i o výběru optimální terapie v jednotlivých indikacích.

V následujícím textu je podán přehled léků používaných v léčbě RS z hlediska jejich rizi-

ka embryotoxicity na základě recentních dat a dosavadních zkušeností (Micromedex, 2010; Schaefer, 2001; Briggs, 2005; Schardein, 2000).

U dlouhodobé léčby RS v remitentním stadiu jsou podle mezinárodních doporučení jako léky první volby uváděny **interferon beta a glatiramer acetát**, léky druhé volby **intra-venózní imunoglobuliny** a léky třetí volby **azatioprin**. Pokud tato terapie nemá žádoucí účinek a objeví se relaps, doporučuje se změna léčby (lék první volby vs. lék druhé volby) či perorální léčba v kombinaci: **metotrexát** (3x týdně 2,5 mg) a **mofetil mykofenolát** (2 x 1 g/d), které navíc zvyšují efekt IFNB. Další možností je pulzní terapie (1 g i.v. **metylprednisolonu**) či kombinovaná suprese s **cyklofosamidem** či s **mitoxantronem**. Léčba případně dalších forem onemocnění, jako je chronická či primární progresse, zahrnuje v zásadě shodné spektrum preparátů, často v pulzním léčebném schématu: pulzní terapie kortikosteroidy, cyklofosamidem, mitoxantronem, i v jejich vzájemné kombinaci. Dále se užívá metotrexát či z protizánětlivé terapie IFNB (Havrdová, 2005). Nově se testují některá cytostatika a monoklonální protilátky (Vachová, 2009).

1. Léky první volby, léky ovlivňující přirozený průběh onemocnění. Představují vyšší riziko intrauterinní růstové retardace, spontánních abortů a předčasného porodu, než je v běžné neexponované populaci (interferon beta, glatiramer acetát, metylprednisolon).

Interferon beta, je genovou technologií připravený preparát, relativně málo toxický protein, u něhož se využívá obecných vlastností přirozeně se vyskytujících cytokinů, resp. interferonů. Interferony účinkují virostaticky, antiproliferativně a imunomodulačně. Proto se užívají k léčbě chronických virových onemocnění a udržovací léčbě, např. u chronické myeloidní leukemie, esenciální trombocytopenie a dalších malignit. IFNB se užívá k léčbě RS. Pro jeho antiproliferační aktivitu se uvažuje o jeho možném vlivu na vývoj plodu. Systémové podávání interferonů je zatíženo *chřipkovými projevy s horečkami*, leukopenií, hypotenzí, únavou a anorexií. Zejména hypertermie v kombinaci se základním onemocněním představuje embryotoxické riziko. Pro antiproliferační aktivitu se uvažuje o jeho možném vlivu na vývoj plodu. Podle výrobce vyvolával IFNB u opic aborty v dávkách 2,8 až 40x vyšších než je terapeutická dávka. U myši ovlivňoval negativně hemopoézu, zvyšoval fetální ztráty a vyvolával krvácení do CNS. U potkanů vedl

k IUGR a glomerulonefritidě. Užití IFNB v těhotenství pro léčbu leukemií bylo spojeno s IUGR. Zdá se, že ženy s RS užívající IFNB mohou mít vyšší riziko abortů, předčasného porodu (15 %) a intrauterinní růstové retardace 22 %. Výsledky ze sledování více než stovky kazuistik ukazují, že podávání IFNB během prvního trimestru či celé gestace nevedlo k malformacím.

Hypertermie je po řadu let experimentálně ověřeným teratogenem. V lidské populaci má pravděpodobně stejný účinek, který může vyústit ve spontánní abort či vyvolat strukturální či funkční defekty. Všeobecně je zvýšení tělesné teploty o 2 °C, které trvá déle než 24 hodin (38,9 °C), spojeno s vyšším rizikem embryotoxicity. Proto by horečka (zde jako vedlejší účinek terapie interferonem) měla být v těhotenství adekvátně kontrolována (např. paracetamolem).

Glatiramer je acetatová sůl syntetických polypeptidů obsahujících čtyři přirozeně se vyskytující aminokyseliny: L-glutamovou kyselinu, L-alanin, L-tyrosin a L-lysin. Molekulová hmotnost GA je v rozmezí 5,000–9,000 daltonů. Je indikován ke snížení frekvence relapsů u ambulantních pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. Mechanismus účinku, kterým glatiramer působí u pacientů s RS není zcela objasněn. Studie u zvířat i u pacientů s RS naznačují, že po aplikaci GA dochází k indukci specifických supresorových T-buněk a k jejich aktivaci na periférii. Preklinické údaje neodhalily riziko pro člověka. V pokuse na zvířeti (králík, potkan) nebyl embryotoxický ani v dávkách o dva řády vyšších, než je terapeutická. Prospektivní studie berlínské teratologické informační služby (Berlin TIS) porovnávající 4 skupiny pacientek: pacientky v těhotenství léčené GA (n = 31), IFNB (n = 69), neléčených s RS (n = 64) a neexponované kontroly (n = 1 556), zaznamenala 2 případy vrozených vývojových vad (v jednom případě talipes „koňská noha“ a jeden případ defektu srdečního septa) ve skupině GA. Počet předčasných porodů a porodní hmotnost novorozenců se mezi jednotlivými skupinami nelišily (> 3 200 g), s výjimkou IFNB, kde měli novorozenci výrazně nižší porodní hmotnost. Počet spontánních abortů se mezi jednotlivými skupinami nelišil, s výjimkou IFNB (n = 28) (Weber-Schoendorfer a Schaefer, 2009). Není jasné, zda je GA vůbec schopen přejít přes placentární bariéru, jeho molekulová váha však svědčí o tom, že toho pravděpodobně schopen není. Jeho schopnost snižovat výskyt atak RS převažuje nad možným rizikem pro plod.

Prednison, metylprednisolon jsou nejčastěji užívané glukokortikoidy v protizánětlivé léčbě RS. Prednison je syntetický biologicky in-

aktivní kortikoid, který se v játrech konvertuje na prednisolon. Metylprednisolon je kongener prednisolonu, jenž je aktivním metabolitem prednisolonu. Jako všechny kortikoidy vyvolává u myši a některých jiných druhů laboratorních zvířat obličejové rozštěpy. Výsledky epidemiologických studií nejsou konzistentní. Určitou možnost zvýšení rizika obličejových rozštěpů nelze zcela vyloučit, podobně jako IUGR a předčasnou rupturu obalů. Absolutní riziko rozštěpů však nepřesahuje 1 % a týká se zejména vysokých dávek. Vysoké dávky metylprednisolonu užívané k léčbě akutní ataky jsou 3 000–5 000 mg intravenózně, rozložen do 3–5 dnů s maximální denní dávkou do 1 g. Upozornění: terapeutické dávky metylprednisolonu mohou zvyšovat sérovou hladinu alfa-fetoproteinu bez přítomnosti malformací. Uvedená rizika jsou dokumentována pro celkové podání.

2. Intravenózní imunoglobuliny obsahují normální polyvalentní purifikované imunoglobuliny získané ze směsi zdravých dárců. Indikací je substituční terapie imunodeficiencí a imunomodulace a terapie zánětu. Imunoglobuliny přecházejí přes placentu. Žádné negativní účinky na těhotenství nebyly pozorovány. Jedinou kontraindikací a možnou komplikací je alergická reakce.

3. Cytostatika, resp. lymfostatické zásahy. *Imunosuprese dosahována v nižších dávkách než u protinádorové terapie, užívají se níže uvedené preparáty. Přesto některé z nich jsou považovány za prokázané či potenciální teratogeny anebo jsou spojeny s rizikem IUGR.*

Metotrexát je antagonist kyseliny listové snižující v embryonálních a jiných rychle proliferujících tkáních aktivitu dihydrofolát reduktázy. Proto má embryotoxické a teratogenní účinky a v testech na mutagenitu vyvolává chromozomové aberace. Metotrexát tedy představuje teratogenní riziko. Spektrum vývojových vad po expozici metotrexátu v těhotenství je široké: CNS malformace, defekty osifikace, obličejová dysmorfie, končetinové defekty, opožděný intrauterinní i postnatální růst. Všechny tyto zaznamenané vady jsou však nálezy jednotlivě dokumentovaných případů či retrospektivních studií. Prospektivní studie, která by standardizovala indikaci léčby, dávku nebo statistickou významnost nalezených defektů není k dispozici. Přestože bezpečná dávka nemůže být definována, výsledky dostupných nevykazují teratogenicitu v dávkách nižších než 10 mg/týden. Rovněž

u mužů tato dávka způsobila reverzibilní sterilitu, která se po vysazení upravila.

Azatioprin je anti-metabolit užívaný v kombinaci s kortikoidy k imunosupresi. Je metabolizován na 6-merkaptopurin. Jak mateřská látka, tak i metabolit jsou obecně cytotoxická purinová analoga, která v experimentu vykazují silný embryotoxický efekt. Přesto se u člověka genotoxicita nepředpokládá a riziko se označuje jako malé až minimální. Kontrolovaná epidemiologická studie zatím není k dispozici, protože účinek azatioprinu je komplikován základním onemocněním a kombinací s ostatními imunosupresivy. Výsledky celé řady studií, zahrnující celkem více než 650 exponovaných těhotenství naznačují, že expozice azatioprinu v obvyklých dávkách (1–2 mg/kg/den) není spojena s výskytem klasických strukturálních defektů, avšak významně zvyšuje riziko předčasného porodu, nezralosti a nízké porodní váhy (až ve 40 % případů). Možnost vzniku chromozomálních aberací u plodu se nepředpokládá.

Mykofenolátmofetil (MM), je inhibitor proliferace se specifickou afinitou k lymfocytům. Užívá se jako imunosupresivum u orgánových transplantací, revmatoidní artritidy a systémového lupus erytematodes. Po perorálním vstřebání se rychle metabolizuje na účinnou formu, kys. mykofenolovou, která inhibuje syntézu purinů. V experimentu vyvolával malformace a fetální ztráty v dávkách, které nebyly toxické pro matku. Zkušenosti s expozicí MM v lidské populaci se omezují na jednotlivé případy užívání preparátu během těhotenství a jediné dostupné údaje, které vycházejí ze dvou registrů transplantovaných těhotných matek, uvádějí zvýšený počet abortů, IUGR a zvýšený počet malformací, a to zejména orofaciální krajiny. U těchto nálezů je však nutno uvážit i expozici dalším preparátům a základnímu onemocnění matky. V současné době však jedna malá studie prospektivně sledovaných těhotenství exponovaných MM, zaznamenala jak malformace v orofaciální krajině (defekty ucha a rozštěpy rtu a patra) tak fetální ztráty, a znovu otevřela otázku MM jako potenciálního teratogenu. V případě léčby MM se tedy doporučuje detailní sonografické vyšetření s ohledem na orofaciální krajinu a srdeční defekty.

Cyklofosamid je obecně cytotoxická látka a univerzální teratogen, který vyvolává projevy embryotoxicity u všech druhů, které mu byly vystaveny a malformuje v závislosti na kritické periodě všechny orgánové základy. Proto je v experimentu užíván jako modelový teratogen. U člověka byly po expozici cyklofosamidu v pr-

vém trimestru popsány skeletální defekty a rozštěpy patra, malformace končetin a očí. Naproti tomu byly popsány i případy narození normálních dětí, což je z principů teratogeneze snadno vysvětlitelné. Riziko teratogeneze je v každém případě vysoké. I při absenci strukturálních jsou časté funkční vady a poruchy chování.

Mitoxantron je cytostatikum, derivát antrachinonu, strukturálně podobný doxorubicinu který vytváří nekovalentní vazby mezi řetězci DNA a inhibuje topoizomerázu II, což vede k rozštěpení DNA. Největší účinnost vykazuje v S-fázi buněčného cyklu, a proto je cytotoxický především pro rychle proliferující buňky. Vykazuje též imunomodulační efekt, který se využívá v terapii RS. V experimentu jsou k dispozici pouze data od výrobce vypovídající o opožděném intrauterinním růstu a opožděném vývoji ledviny u hlodavců, kterým byla podána dávka odpovídající 0,05x doporučené denní dávky u člověka. Z humánních dat se popisuje pouze jeden případ ženy trpící RS, která otěhotněla během terapie a léčbu nepřerušila až do 29 týdne. Porod byl v termínu, novorozenec s nízkou porodní váhou, ale bez zjevných malformací. Další několik případů je z onkologické indikace a jedná se o expozice během 2. trimestru, většinou v kombinaci s dalším cytostatikem. Výsledky těhotenství zahrnují zdravé novorozence s normální porodní hmotností, tak i mrtvorozený plod. Vrozené vady nebyly nalezeny.

4. Monoklonální protilátky

Obecně jsou kontraindikovány. Nicméně jejich užití v I. trimestru nepředstavuje okamžité ukončení těhotenství, doporučuje se přísné sledování plodu sonograficky s ohledem na strukturální vady.

Natalizumab je lidská monoklonální protilátka proti integrinům. Natalizumab je indikován v případech RS a Crohnovy choroby. V experimentu snižoval fetální životnost v dávce 30 mg/kg i. v., ale nezvyšoval počet malformací. Jedna studie na primátech exponovaných sedminásobné dávkou lidské (30 mg i. v.) rovněž nezaznamenala embryotoxicitu. Novorozená mláďata měla zvýšený počet neutrofilů, lymfocytů a jaderých erytrocytů.

Monoklonální protilátky nově testované v léčbě RS (Vachová, 2009).

Alemtuzumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD52. Vyvinuta a schválená pro léčbu chronické lymfatické leukemie, se od roku 1991 se zkouší u RS. Nyní se zkouší proti Rebifu 44. Typicky se vyskytují poinfuzní

reakce se zhoršením stavu a s horečkou. Dosud však nebyly publikovány ani experimentální ani epidemiologické studie, které by zaznamenaly výskyt vrozených vad u prenatalních expozic.

Závěr

Výše uvedená data o riziku embryotoxicity jednotlivých preparátů užívaných k terapii RS vycházejí z dosavadních zkušeností při jejich užívání během těhotenství. U léků 1. volby, které jsou v léčebném schématu již dlouhodobě, je zkušenost s jejich užíváním v těhotenství daleko větší než u léků nově testovaných. Podle prospektivních studií ENTIS, ve kterých byly porovnávány výsledky těhotenství u léčených pacientek s RS a pacientek bez léčby, nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi oběma skupinami. Jako nejčastější projevy embryotoxicity byly sledovány: spontánní abort, intrauterinní růstová retardace plodu a vývojové vady. Porody byly v termínu s porodní hmotností nad 3000 g. Ve většině případů se jednalo o léčbu interferonem beta a glatiramer acetátem, ale stejné výsledky jsme zaznamenali i v malém souboru pacientek léčených azatioprinem. Těhotenství, která skončila spontánním abortem, předčasným porodem či porodem novorozence s nízkou porodní hmotností byla těhotenství zatížená horším průběhem onemocnění. Ačkoliv se nejedná o rozsáhlé sledované soubory pacientek, tyto výsledky prospektivně sledovaných těhotenství jsou zaznamenány nezávisle několika informačními teratologickými centry. Naznačují, že pro normální vývoj zárodku je důležité udržet onemocnění v remisi a to i za cenu adekvátní léčby. Ve výběru preparátů je pak důležité upřednostnit preparáty s dobře známým a nízkým rizikem embryotoxicity, optimálně v monoterapii a v co nejnížší dávce. Léčbu, pokud možno, neměnit během těhotenství. Pokud se nejedná o preparáty vyloženě kontraindikované, jako jsou cytostatika (cyklofosfamid, methotrexat), je pravděpodobně dobré zvážit nutnost vysazení léků na začátku těhotenství, které může vést ke zhoršení stavu s následnou terapií vyššími dávkami. Na druhé straně je nutné léčit i nežádoucí účinky léčby, které mohou být samy o sobě embryotoxické (hypertermie po IFNB). Na tato obecná pravidla embryonální expozice je třeba myslet především v embryonálním období (1. trimestru), které začíná ve 3. týdnu vývojem CNS a srdce a končí ve 12. týdnu vývojem sekundárního patra. Těhotenství se vždy doporučuje sledovat podrobným sonografickým vyšetřením s ohledem na strukturální vady a růstovou retardaci plodu. Přestože většina žen

s RS těhotenství plánuje, k otěhotnění může dojít i neplánovaně. Proto je pravděpodobně velmi užitečné na tuto okolnost myslet a rovněž uvážit všechny dostupné informace o riziku podání léku v těhotenství.

V případě potřeby informace o riziku užívání léků v těhotenství či jiných embryonálních expozic je možné kontaktovat Českou teratologickou informační službu:

- Telefonní linka: 267102310, 267102520.
- e-mail: cztis@lf3.cuni.cz.

*Práce byla podporována grantem
Ministerstva školství České Republiky
INGO LA 08034.*

Literatura

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs during pregnancy and lactation. 17. vyd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2005: 1858.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med 1998; 339: 285–291.
3. Damek DM, Schuster EA. Pregnancy and multiple sclerosis. Mayo Clinic Proc 1997; 72: 977–989.
4. FDA, Food and Drug Administration, Federal Register 1980; 44: 37434–3767.
5. Havrdová E. Roztroušená skleróza. Praha: Maxdorf 2005: 89.
6. Horáková D. Roztroušená skleróza a mateřství. Neurol. pro praxi 2007; 1: 32–34.
7. Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, 2010.
8. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Eds. Drugs during pregnancy and lactation. Amsterdam: Elsevier 2001: 875.
9. Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3ed. WIL Research laboratories, Inc. Ashland, Ohio, 2000: 1109.
10. Taylor DD, Akyol S, Gercel-Taylor C. Pregnancy-associated exosomes and their modulation of T cell signaling. J Immunol 2006; 176: 1534–1542.
11. Vachová M. Éra nových léků v terapii roztroušené sklerózy. Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 305–308.
12. Van den Broek H, Damoiseaux J, De Baets M, Hupperts R. The influence of sex hormones on cytokines in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: a review. Mult Scler 2005; 11: 349–359.
13. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adelaide P, Confavreux C. The Pregnancy in Multiple Sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of postpartum relapse. Brain 2004; 127: 1353–1360.
14. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. Mult Scler 2009; 15(9): 1037–1042.

**MUDr. Lucie Hubičková
Heringová, Ph.D.**

Česká teratologická informační služba
3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
Ruská 87, 100 00 Praha 10
lucie.hubickova@seznam.cz

