

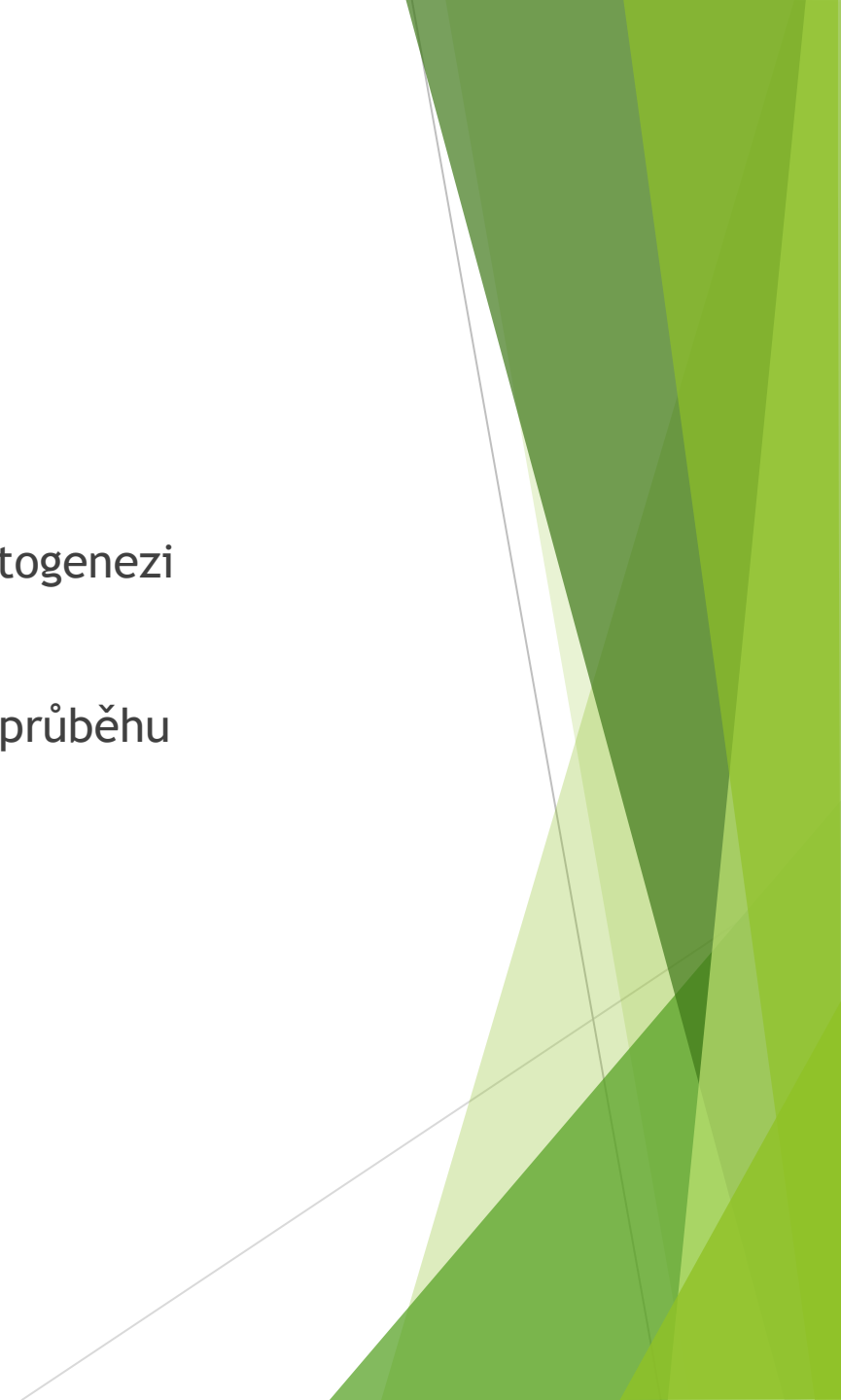


# Drogy s teratogenními účinky

doc. PharmDr. Lenka Tůmová, CSc.  
Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové



# Teratogeneze

- ▶ Definice
  - ▶ Faktory ovlivňující teratogenezi
  - ▶ Rozdělení teratogenů
  - ▶ Klasifikace medikace v průběhu těhotenství
  - ▶ Studie teratogenity
- 

**Teratogen je jakýkoli faktor působící v prenatálním životě způsobující abnormální vývoj plodu s trvalými fyzickými nebo psychickými následky**

**Aby látka mohla být klasifikována jako teratogen, musí splnit následující kritéria:**

- musí způsobovat nežádoucí účinky u plodu, ale v dávce, která nepoškozuje matku;
- shodné výsledky dvou nebo více epidemiologických studií vysoké kvality;
- prokázání kritické doby, ve které teratogenní látka působí;
- vymezení defektů a syndromů, které teratogen způsobuje;
- potvrzení teratogenity u experimentálních zvířat je důležité, ale není nezbytné.

Čas expozice teratogenem ve vztahu ke stádiu vývoje plodu je rozhodující pro určení rozsahu a typu poškození. Nejkritičtější je první trimestr.

V období blastogeneze nevznikají vývojové vady, protože embryo buď zanikne, nebo se málo diferencované buňky nahradí novými a embryo zůstane neporušeno.

V období organogeneze se mohou objevit malformace, pokud dávka teratogenu není letální.

Nejčastější vrozenou vývojovou vadou jsou vady srdce, patří polydaktylie, syndaktylie, rozštěp rtu a patra.

# Klasifikace medikace v průběhu těhotenství

Celosvětově je nejvíc využívána klasifikace americké společnosti FDA zahrnující 5 kategorií na základě teratogenického potenciálu:

**KATEGORIE A** – kontrolované studie těhotných žen nevykázaly jakékoliv riziko pro plod

**KATEGORIE B** – kontrolované studie na laboratorních zvířatech nevykázaly jakékoliv riziko pro plod, ale nebyly provedeny žádné na těhotných NEBO kontrolované studie na laboratorních zvířatech vykázaly určité riziko pro plod, ale tyto výsledky se nepotvrdily ve studiích na těhotných ženách

**KATEGORIE C** - kontrolované studie na laboratorních zvířatech vykázaly určité riziko pro plod, ale neexistují studie na těhotných NEBO nejsou dostupné žádné studie na lidech nebo zvířatech, přínos z podání však převažuje riziko nežádoucích účinků

**KATEGORIE D** – Kontrolované studie na lidech vykazují nepříznivé účinky na plod, lze použít pouze v život zachraňujících situacích

**KATEGORIE X** – Kontrolované studie na zvířatech a lidech vykázaly nepříznivé účinky na plod nebo existují důkazy rizika pro plod na základě zkušeností. Riziko užívání těchto drog převyšuje jakýkoli možný přínos. Droga je absolutně kontraindikována v těhotenství.

## **Arnicae flos**

### *Arnica montana*

**Obsahové látky**- flavonoidy, hořčiny, třísloviny, seskviterpenové laktony arnifolin a helenalin. Arnifolin zvyšuje tonus dělohy a způsobuje její kontrakce.

**Účinky** - protizánětlivé, analgetické a dezinfekční účinky, gely a masti vyráběné z této rostliny se používají pro ulevení pocitu těžkých nohou a při bolestech pohybového ústrojí,

Arnika by neměla být užívána vnitřně (kromě homeopatických preparátů), protože vyšší dávky způsobují závažnou intoxikaci (zvracení, průjem, poruchy srdečního rytmu, zástava dýchání až smrt).

Odvar nebo nálev z arniky už v malých dávkách má abortivní účinky.

### **KATEGORIE X**



# Absinthii herba

## *Artemisia absinthium*

**Droga-** vrchní části natě

**Obsahové látky** - terpeny obsažené v silici (thujon, thujol), hořčiny (absinthin), flavonoidy, třísloviny a organické kyseliny.

**Účinky-** příprava alkoholických nápojů, které při častějším požití zapříčiňují otravu (absintismus), zánět žaludku, nadýmání, zácpu, zvracení, nechutenství

- Droga je kontraindikována v těhotenství. Toxický thujon může ve větším množství způsobit epileptické křeče až potrat.
- Ve studii byl etanolový extrakt podáván potkanům a byl prokázán negativní účinek na implantaci vajíčka. Větší dávky mohou způsobit vývojové vady.

Podobné účinky má *Artemisia vulgaris* (pelyněk černobýl), který kromě alergické reakce může způsobit potrat, předčasný porod a abnormality plodu

**KATEGORIE X**



# **Echinaceae angustifoliae radix**

*Echinacea angustifolia* (třapatka úzkolistá)

**Obsahové látky**- silice, polysacharidy, echinakosid, estery k. kávové

**Účinky** - extrakt z kořenů používán hlavně pro své imunomodulační, antioxidantní a protizánětlivé účinky. Echinacea je jedním z nejúčinnějších prostředků proti mnoha druhům bakteriálních a virových infekcí.

Přípravky s třapatkou jsou představovány jako bezpečné a neškodné taky během těhotenství.

V nedávné době bylo zjištěno, že alkoholový extrakt drogy má inhibiční účinek na angiogenezi některých tumorů.

Pro zhodnocení možných nežádoucích účinků na plod byl extrakt podáván těhotným myším. Kromě snížení počtů živě narozených zvířat, u všech plodů byl zaznamenán pokles hladiny cévního endoteliálního růstového faktoru a fibroblastového růstového faktoru.

Proto autoři této studie nedoporučují konzumaci přípravků s třapatkou těhotným ženám.

**KATEGORIE A**



# **Juniperi fructus**

## ***Juniperus communis***

**Droga** - kulaté bobule, fialovomodré až černé.

**Obsahové látky** - silice, hořčiny, trísloviny, flavonoidy a organické kyseliny.

**Účinky** - Pro své vlastnosti se droga používá v likérnictví a jako koření. Má diuretické a antiseptické vlastnosti. Pomáhá při nadýmání a nemocech trávicího traktu. Plody se mohou užívat jen v malých dávkách (4-8 bobulí denně).

Silice obsažena v droze silně dráždí ledviny a proto je kontraindikována při nemocech ledvin a v těhotenství.

Dále je prokázáno, že droga může způsobit potrat, což bylo prokázáno i ve studiích na dobytku. V pozdějších stadiích těhotenství droga způsobuje předčasný porod, žloutenku a poškození mozku plodu.

Při identifikaci rostliny je potřeba opatrnosti, aby nedošlo k záměně za jedovatý *Juniperus sabina* (jalovec chvojka klášterská), který může způsobit potrat a smrt.

**KATEGORIE X**



# Uvae ursi folium

## *Arctostaphylos uva-ursi*

v ČR a na Slovensku je úplně chráněná, volný sběr je zakázaný.

**Droga-** usušený list

**Obsahové látky** – arbutin, metylarbutin, hydrochinon, třísloviny

**Účinky** - léčba infekcí močového traktu – glykosidy procházejí trávicím traktem a štěpí se pouze v alkalickém prostředí močového ústrojí.

Antibakteriální účinky byly potvrzeny *in vitro* proti bakteriím rodu *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherischia*, *Klebsiella*, protizánětlivé a adstringentní .

Droga se nedoporučuje užívat v těhotenství a to kvůli arbutinu a metylarbutinu, které se enzymaticky štěpí na hydrochinon a cukr. Hydrochinon byl předmětem studie na těhotných králících.

Vyšší dávky této látky způsobují u plodů zvýšený výskyt vad očí (mikrooftalmie) a skeletu (defekty obratlů a žeber).

**KATEGORIE C.**



# Ginkgo bilobae folium

## *Ginkgo biloba*

**Droga** - Listy

**Obsahové látky** - extrakt z této rostliny - terpenové trilaktony (ginkgolidy A, B, C) a flavonoidy, o kterých je známo, že překračují placentární bariéru.

**Účinky** - podpora paměti a prevenci demence, léčba astmatu, Raynaudova syndromu a premenstruačního syndromu, stimulace periferního krevního oběhu

Pro zhodnocení možné teratogenity extraktu byly prováděné četné studie a prokázalo se, že vyšší dávky zvyšují četnost vývojových vad (syndaktylie, malformace očí, nozdrů, rtů a čelisti) a významně snižují hmotnost narozených zvířat (myši, potkani).

Je možné, že za teratogenitu odpovídá ginkgolid B – látka, která indukuje apoptózu a snižuje počet buněk u myších blastocytů

**KATEGORIE B1**



## Menthae folium, herba

Různé nové druhy rodu *Mentha* vznikají křížením již existujících (*M. pulegium*, *M. piperita*, *Mentha x villosa* se používají zejména kvůli svému aromatu na výrobu čajů, jako koření a v kosmetickém průmyslu (zubní pasty, masážní gely).

**Obsahové látky** – silice s obsahem mentolu, mentonu, mentofuranu, pulegonu (60-90 %) stimuluje svalovinu dělohy a je v lidové medicíně používána na vyvolání potratu.

monoterpen pulegon- hepatotoxické účinky a je potenciálně epileptogenní, ale teratogenita této látky nebyla prokázána

Expozice extraktem *M. pulegium* u gravidních potkanů způsobila zvýšený výskyt potratů a vrozených vývojových vad (změny kosterního vývoje, pigmentace v ledvinách a játrech).

*Mentha x villosa* -ve studii na potkanech byla těhotná zvířata exponovaná silicí. Ačkoli nedošlo k potratům ani žádným viditelným malformacím, analýza orgánů narozených zvířat odhalila hemoragická ložiska v mozku, játrech, ledvinách a cévách kolem srdce. Jako hlavní složka silice byl identifikován rotundifolon, který má prokázané vazodilatační účinky.

Expozice touto látkou v průběhu organogeneze, kdy se formují cévy a srdce, může v důsledku způsobovat krvácení do orgánů.

**KATEGORIE B2**



# Salviae folium, herba

## *Salvia officinalis*

**Droga** – list, nat'

**Obsahové látky** - monotepeny (thujon a salviol), trísloviny, hořčiny, organické kyseliny a další

**Účinky** - používá se jak pro své aromatické tak léčebné účinky. Pomáhá při kašli, poruchách trávení (průjem, nadýmání), terapie zánětů v ústní dutině, krku, návalů v menopauze.

Zevně slouží jako kloktadlo při zánětech horních cest dýchacích, na výplachy ústní dutiny, při kožních infekcích na omývání a hojivé obklady.

Ve studii na potkanech byla prokázána embryotoxicita drogy.

Plody matek konzumujících extrakt z drogy v graviditě měly poškozená játra a ledviny

Thujon překrvuje malou pánev a může způsobit potrat, proto je droga kontraindikována v těhotenství.

Podobné účinky má *Salvia sclarea* (šalvěj muškátová).

Je to silné děložní stimulant, a pokud se používá před 37. týdnem těhotenství může způsobit potrat nebo předčasný porod. Větší dávky u porodu mohou způsobit velmi silné kontrakce a ohrožení plodu.

**KATEGORIE C**

