

Niedziedziczne czynniki ryzyka a wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego: obecny stan wiedzy

American Academy of Pediatrics



Zasady organizacji opieki zdrowotnej oraz poprawy stanu zdrowia dzieci

W dniu 13 marca 2007 roku American Academy of Pediatrics udzieliła oficjalnego poparcia publikacji: Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA i wsp. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007;115:2995-3014. Dostępne w Internecie: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/23/2995>.

STRESZCZENIE

W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił znaczny postęp w rozumieniu dziedzicznych przyczyn wrodzonych wad układu sercowo-naczyniowego (congenital cardiovascular defects, CCVD). Poznano między innymi swoiste nieprawidłowości genetyczne odpowiedzialne za niektóre rodzaje wad. Relatywnie mniej informacji dostępnych jest na temat niedziedzicznych czynników poddających się modyfikacji, które mogą niekorzystnie wpływać na rozwój serca płodu. Coraz liczniejsze piśmiennictwo epidemiologiczne dotyczące tego zagadnienia podkreśla jednak potrzebę przeglądu obecnego stanu wiedzy o poddających się modyfikacji czynnikach ryzyka zaburzeń rozwoju serca.

Congenital Cardiac Disease Subcommittee American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young zebrał grupę ekspertów w celu dokonania przeglądu i podsumowania obecnego stanu wiedzy na temat niedziedzicznych czynników ryzyka strukturalnych nieprawidłowości serca. Założonym celem tych działań było opracowanie wskazówek dla potencjalnych rodziców, dzięki którym można by zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia poważnej wady układu sercowo-naczyniowego u dziecka. Grupa ekspertów skoncentrowała się na czynnikach wpływających na rozwój serca w okresie między 2 a 7 tygodniem życia płodowego, a ponadto ograniczyła się do badania ekspozycji rodziców w pierwszym trymestrze ciąży oraz w ciągu 3 miesięcy przed ciążą, która mogłyby spowodować nieprawidłowości strukturalne. Nie brano pod uwagę ekspozycji, które mogłyby wywołać innego rodzaju uszkodzenia serca.

Większość danych uzyskano we właściwie zaprojektowanych badaniach kliniczno-kontrolnych, a jedynie nieliczne informacje pochodziły z badań prospektywnych. Wyniki tego wszechstronnego przeglądu piśmiennictwa potwierdziły jednak przyrost dostępnych informacji na temat wpływu czynników niegenetycznych na poważne wady serca. Uzyskano następujące główne wyniki:

1. Przyjmowanie suplementów wielowitaminowych, które zawierają kwas foliowy, w okresie przed poczęciem może zmniejszać ryzyko CCVD u potomstwa, podobnie do znanego zmniejszenia ryzyka wad cewy nerwowej związanego z przyjmowaniem kwasu foliowego.
2. Niektóre choroby matek, w tym fenylketonuria, cukrzyca, różyczka i inne choroby gorączkowe wiążą się ze zwiększonym ryzykiem CCVD. Ryzyko związane z fenyl-

Skróty

CCVD – wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego

Wszystkie zalecenia zatwierdzone przez American Academy of Pediatrics tracą ważność automatycznie po upływie 5 lat od publikacji, o ile nie zostaną ponownie potwierdzone, zweryfikowane lub wycofane w tym czasie lub przed jego upływem.

ketonurią i cukrzycą może być zmniejszone przez ich leczenie. Rosnąca w ostatnich dziesięcioleciach częstość występowania cukrzycy typu 2 wśród kobiet w wieku rozrodczym powoduje, że priorytetem staje się identyfikacja i wprowadzenie skutecznych strategii prewencji.

3. Ekspozycja matki na niektóre leki, takie jak talidomid i izotretynoina, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CCVD. Badano również wiele innych leków, nie uzyskując jednoznacznych wyników.
4. Dane dotyczące ryzyka związanego z ekspozycją matki na środki nieterapeutyczne są niejednoznaczne.
5. Środowiskowa ekspozycja matki na rozpuszczalniki organiczne może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem CCVD. Dane dotyczące innego rodzaju ekspozycji środowiskowych są niejednoznaczne.
6. Dane na temat ekspozycji ojca są ograniczone i niejednoznaczne.

Autorzy podkreślili zastrzeżenia dotyczące interpretacji możliwych zależności między ekspozycją a wynikiem na podstawie badań kliniczno-kontrolnych, zwracając uwagę na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań. Sformułowanie potencjalnych zaleceń w zakresie polityki zdrowotnej mogą ułatwić przede wszystkim przyszłe informacje z badania National Children's Study. Zaproponowano jednak zalecenia dla przyszłych rodziców, które podsumowano niżej. Zalecenia te oparto na jednoznacznych dowodach lub zasadzie ostrożności, która zakłada, że można proponować pewne rozsądne zachowania na podstawie obecnego niepełnego stanu wiedzy. Należy podkreślić, że celem tych zaleceń jest minimalizacja potencjalnej prenatalnej ekspozycji na czynniki ryzyka wrodzonych wad serca, a nie innych niekorzystnych skutków zdrowotnych. Przyszli rodzice powinni omawiać z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej lub położnikiem ważne zachowania zdrowotne, które mogą wpłynąć na ciążę, takie jak sposób odżywiania, aktywność fizyczna, styl życia, stosowanie leków oraz ekspozycje zawodowe i niezawodowe.

Zalecenia dla przyszłych rodziców oparte na dowodach oraz zasadzie ostrożności*

Kobiety, które chcą zająć w ciążę, powinny:

1. Codziennie przyjmować preparat wielowitaminowy zawierający kwas foliowy.
2. Poddawać się odpowiedniemu leczeniu w okresie przed zapłodnieniem i prenatalnym, ze szczególnym uwzględnieniem wykrywania oraz skutecznego leczenia fenyloketonurii i cukrzycy, a także szczepieniu przeciwko różyczce.
3. Omawiać z lekarzem stosowanie wszystkich leków, włącznie ze środkami dostępnymi w wolnej sprzedaży (bez recepty).
4. Unikać kontaktu z osobami chorymi na grypę lub inne choroby gorączkowe.
5. Unikać ekspozycji na rozpuszczalniki organiczne.

*Są to zalecenia oparte na dowodach dostępnych w piśmiennictwie medycznym, których celem jest wyłącznie zmniejszenie ryzyka wrodzonej wady serca u potomstwa. Przyszli rodzice powinni omawiać inne ważne zachowania zdrowotne z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej lub położnikiem.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 120, No 2, August 2007, p. 445: Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowled-

ge, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz

Doc. dr hab. n. med. Andrzej Rudziński, Klinika Kardiologii Dziecięcej, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Jednymi z pierwszych pytań, jakie zadają rodzice (a zwłaszcza matka), gdy dowiedzą się, że u ich dziecka stwierdzono wadę wrodzoną serca są: 1) co spowodowało jej powstanie? i 2) czy można było jej uniknąć? O ile badania nad genetycznym uwarunkowaniem wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego, poza poznawczym, nie mają dotąd większego znaczenia, o tyle poszerzenie wiedzy na temat innych czynników odpowiedzialnych za te wady niesie ze sobą możliwość praktycznego zastosowania. Dlatego należy się uznanie Redakcji czasopiśma „Pediatria po Dyplomie” za publikację artykułu „Niedziedziczne czynniki ryzyka a wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego”, w którym zwięźle podano najważniejsze wskazówki dla przyszłych rodziców (głównie matek) mogące zmniejszyć ryzyko wystąpienia wrodzonej wady serca (WWS) u potomstwa. Proponowane zalecenia określają sposób postępowania tam, gdzie są wynikiem jednoznacznych dowodów albo postulują zasady rozsądnego zachowania w przypadkach niejednoznacznych, wynikających z obecnego, niepełnego stanu wiedzy. Podkreślono, że głównym celem tych zaleceń jest minimalizacja prenatalnej ekspozycji na już określone lub podejrzewane czynniki ryzyka wrodzonej wady serca, a nie innych, szkodliwych skutków zdrowotnych. Z artykułu wynika, że w ocenie oddziaływania czynników uznanych za szkodliwe ograniczono się do 3 miesięcy przed ciążą oraz pierwszego trymestru ciąży (ze szczególnym uwzględnieniem 2-7 tyg. życia płodowego). Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na niewielkie poszerzenie wymienionych w artykule rekomendacji.

Do zalecanych obecnie sposobów pierwotnej prewencji wrodzonej wady serca u dzieci zalicza się:

1. Przyjmowanie przez przyszłe matki (przed planowaną koncepcją i w czasie ciąży) wielowitaminowych preparatów zawierających kwas foliowy (witaminę z grupy B), który ma zapobiegać występowaniu wad

rozwojowych cewy nerwowej i niektórych wrodzonych wad serca.

2. Podejmowanie przed i w czasie ciąży działań diagnostyczno-lecniczych pozwalających w przewlekłych schorzeniach o udowodnionym wysokim ryzyku wrodzonej wady serca u płodu (szczególnie cukrzycy typu 1 i 2 lub fenyloketonurii) na wyrównanie istniejących zaburzeń metabolicznych, co obniża występowanie różnych fetopatii.
3. Przyjmowanie w przypadkach chorób drgawkowych leków o najmniejszej znanej teratogenności lub obniżanie dawki leków już stosowanych (z uwzględnieniem dodatkowej suplementacji kwasu foliowego).
4. Stosowanie zapobiegawczych szczepień, szczególnie przeciwko różyczce, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i przeciwko sezonowo występującym zakażeniom grypowym.
5. Ocena aktualnie przyjmowanych leków (także tych bez recepty) pod względem ich teratogenności (np. sulfasalazyna, kotrymoksazol, warfaryna, kwas walproinowy, izotretynoina).
6. Unikanie używek (nikotyna, alkohol) oraz ekspozycji na związki zawierające metale ciężkie, herbicydy, pestycydy i organiczne rozpuszczalniki.
7. Unikanie kontaktów z osobami z gorączkowym zakażeniem grypowym lub grypopodobnym.
8. Rozważenie zmiany dotychczasowego stylu życia (identyfikacja zagrożenia HIV) i sposobu odżywiania (dotyczy otyłości, która może towarzyszyć cukrzycy, być powodem nadciśnienia tętniczego, zmian zakrzepowo-zatorowych, przedwczesnych porodów, wad rozwojowych cewy nerwowej, jednak nie ma całkowitej pewności co do jej związku z występowaniem określonych wrodzonych wad serca).

W punkcie 3 w artykule w wynikach badań kliniczno-kontrolnych zawarto historyczną już sprawę teratogenności talidomidu (dawniej stosowanego u kobiet

w ciąży jako leku uspokajającego). Izotretynoina będąca syntetyczną pochodną wit. A jest nadal stosowana w ciężkiej postaci trądziku opornego na inne metody leczenia. Przed zastosowaniem tego leku pojawia się imperatyw skutecznej antykoncepcji przez miesiąc przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia oraz przez miesiąc po jego zakończeniu. Ważnym zaleceniem jest też przeciwwskazanie oddawania krwi przez miesiąc po zakończeniu jego stosowania.

W moim odczuciu artykuł jest skierowany do szerokiego kręgu odbiorców: studentów medycyny, lekarzy pediatrów i rodzinnych, również dla specjalizujących się w kardiologii. Po niewielkich zmianach redakcyjnych mógłby z powodzeniem ukazać się także jako materiał popularno-naukowy w którymś ze znanych pism kierowanych do czytelników o szerszych horyzontach.

Piśmiennictwo

- Bailey LB, Berry RJ. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births and miscarriage. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:1213S-1217S.
- Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol.* 2000;151:878-884.
- Botto LD, Goldmuntz E, Lin AE. Epidemiology and prevention of congenital heart defects. *Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008:524-545.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, i wsp. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population base case control study. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 637-646.
- Ferencz C, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, i wsp. Genetic and environmental risk factors of major congenital heart disease: The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. Mount Kisco, NY Futura Publishing, 1997.
- Hoyme HE, May PA, Kalberg WO, i wsp. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: Clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics.* 2005;115:39-47.

Piśmiennictwo ze str 53

Piśmiennictwo

- DuBois EF. Why are fever temperatures over 106° F. rare? *Am J Med Sci.* 1949;217:361-368
- Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002;346:1978-1988
- Jardine DS, Bratton SL. Using characteristic changes in laboratory values to assist in the diagnosis of hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Pediatrics.* 1995;96:1126-1131
- Bacon CJ. Heat stroke and haemorrhagic shock and encephalopathy. *Lancet.* 1983;2:918
- Coris EE, Ramirez AM, Van Durme DJ. Heat illness in athletes: the dangerous combination of heat, humidity and exercise. *Sports Med.* 2004;34:9-16
- Roberts KB, Roberts EC. The automobile and heat stress. *Pediatrics.* 1974;58:101-104
- Bernard SM, McGeehin MA. Municipal heat wave response plans. *Am J Public Health.* 2004;94:1520-1522
- al Harthi SS, Karrar O, al Mashhadani SA, Saddique AA. Metabolite and hormonal profiles in heat stroke patients at Mecca pilgrimage. *J Intern Med.* 1990;228:343-346
- Bouchama A, Bridey F, Hammami MM, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in heat stroke. *Thromb Haemost.* 1996;76:909-915
- Smith JE. Cooling methods used in the treatment of exertional heat illness. *Br J Sports Med.* 2005;39:503-507
- Hadad E, Moran DS, Epstein Y. Cooling heat stroke patients by available field measures. *Intensive Care Med.* 2004;3:338