

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

**GYÓGYSZER INTERAKCIÓ A MAGZAT FEJLŐDÉSI ZAVARAINAK
LÉTREJÖTTÉBEN.
(A TARDYL® NEUROTOXIKUS HATÁSA EMBERI MAGZATBAN)**

Doktori (PhD) értekezés tézisei



DR. PETIK DÓRA

PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József
egyetemi tanár, rektor, MTA doktora

PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola programvezető: Prof. Dr. Bódis József
egyetemi tanár, rektor, MTA doktora

Témavezetők: Prof. Dr. Kriszbacher Ildikó
egyetemi docens, tudományos dékánhelyettes, az Egészségtudományi Doktori
Iskola titkára

Dr. Ács Nándor
egyetemi docens, PhD., igazgató helyettes, SE II. sz. Szülészeti és
Nőgyógyászati Klinika

Pécs, 2011.

BEVEZETÉS

A congenitalis anomáliákkal (fejlődési zavarok) foglalkozó tudományt humán teratológiának nevezzük. Elsődleges célja a magzatban fejlődési zavart okozó külső ártalmak feltárása, majd megelőzése. A fejlődési zavar lehet morfológiai-strukturális (congenitalis abnormitás, azaz CA), fetopathia, a magzat méhen belüli növekedésének elmaradása, genetikai eredetű zavar és végül funkcionális zavar pl.: értelmi fogyatékoság. A congenitalis anomáliák népegészségügyi jelentősége részben abból adódik, hogy olyan defekt állapotot jelentenek, melyekből –súlyosságtól függően- teljes gyógyulás nem lehetséges. Másrészt a súlyos CA-k általában már születéskor észlelhetők és kialakulásuk a terhesség alatti időszakra, elsősorban a terhesség II. és III. hónapjára nyúlik vissza. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy az egyetlen optimális megoldás a CA-k megelőzése lenne.

A funkcionális zavarok közül munkámban az értelmi fogyatékoságot és a magatartászavart vizsgáltam, mint neurotoxikus hatás lehetséges következményét. Az értelmi fogyatékoság (mentális retardáció, azaz MR) a gyermekek mintegy 3%-át érinti. Olyan funkcionális állapot, amely az adaptív készségek beszűkülésével és a mérhető intelligencia csökkenésével jár.

CÉLKITŰZÉSEK

PhD értekezésem célja a terhesség alatt szedett 4 gyógyszer (amobarbitál, glutethimid, promethazin és ezek kombinációját jelentő Tardyl[®]) esetleges teratogén és/vagy fetotoxikus hatásának vizsgálata volt.

1. A klinikai dózisok eset-kontroll értékelése kapcsán a klinikai dózisok esetleges teratogén és/vagy fetotoxikus hatásának vizsgálata.
2. Az önmérgezést elkövető terhes populáció kutatási anyagának – mint egyszeri, extrém nagy dózisú gyógyszer-expozíciónak kitett vizsgálati csoport – bemutatása 4 gyógyszer teratogenitásának és/vagy fetotoxicitásának értékelése kapcsán.
3. Annak igazolása, hogy az önmérgezést elkövető terhesek modellje alkalmas-e a gyógyszerek teratogenitásának/fetotoxicitásának hatékonyabb és a haszon/kockázat egyensúlyát jobban tükröző értékelésére.

A **gyógyszerek teratogenitásának** értékelésekor a humán teratológia néhány törvényszerűségéből kell kiindulnunk, ezek közül a legfontosabbak a következők:

1. A gyógyszerzedés időpontja: a preembryonalis periódusban (fogantatás 1-2. hete) külső ártalom hatására a magzatkezdemény vagy elpusztul, vagy épen fejlődik tovább.

Az embryonalis periódusban (a fogantatás 3-10. hete) hatva okozzák a külső ártalmak a CA-k többségét, mert ekkor alakulnak ki az embryo szervei és testformái. A különböző CA egységeknek eltérő a kialakulási ideje (ez az ún. kritikus időszak). Ekkor a teratogén hatásnak három következménye lehet: magzati elhalás; CA-k és épen születés a magzati sejtek, szövetek és szervek regenerációjának vagy az ártalmas hatás enyhességének köszönhetőn. A növekedés és érési periódusban (fogantatás 10. hetétől) még zajlik az idegrendszer fejlődése illetve ekkor kezd működni a magzat immunológiai rendszere. Ebben az időszakban drasztikus ártalmaknak négyféle következménye lehet: magzati elhalás; fetopathia (magzati betegség) és idegrendszeri károsodás; ritkán CA-k és épen születés.

2 A teratogének specifikussága: Csak azok a gyógyszerek tekinthetők teratogénnek, amelyek jól meghatározható speciális CA-kat okoznak. Másrészt a CA-k jellegéből gyakran utólag is azonosítani lehet a teratogént. Ugyanakkor az expresszió széles variabilitását okozza a behatás időtartama, a dózisa, az anya és a magzat genotípusa, a gesztáció ideje és bizonyos környezeti faktorokból adódó eltérés.

3. *A dózis-hatás összefüggés:* A teratogéneknek mindig van egy küszöbdózisa, és csak e felett képesek CA-t okozni.

4. *A teratogén kockázat nagysága:* A bizonyított és lehetséges humán teratogén gyógyszerek kockázata általában alacsony, vagyis 10% alatt van, bár néhány gyógyszer (thalidomid, folsav antagonisták, anticoagulánsok) teratogenitása ennél nagyobb.

5. *Az egyéni érzékenység:* Még a bizonyított teratogének sem okoznak a kritikus időszakban minden esetben magzati ártalmat. Az egyéni érzékenység hátterében elsősorban az adott ember genomjának milyensége áll, a teratogenitás vizsgálatakor azonban mind a terhes, mind a magzat genomja befolyásolja az érzékenységet.

A **congenitalis anomáliák kóreredetének kutatási módszerei** közül az *állatkísérletek* csak modellként hasznosíthatók, eredményeik közvetlenül nem extrapolálhatók az emberi fajra.

Például a thalidomid patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek, emberben a posztkoncepcionális 20-35. nap között adva egyetlen dózis is magzatkárosítóan bizonyult.

A *klinikai megfigyelések* közül az esetismertetések olyan ritka esetek kapcsán kerülnek publikálásra, amelyek eredményei semmiképp nem általánosíthatók, inkább figyelemfelkeltő szerepük van. A beteganyagok feldolgozásakor problémát jelent az esetek kiválasztottsága (selection bias) és a megfelelő kontrollok hiánya. A randomizált kontrollált kutatások (RCT) kivitelezését, pedig éppen a várandósok esetében nehezítik, vagy akadályozzák meg etikai megfontolások. Az *epidemiológiai teratológiai kutatások* közül a deskriptív módszerek adott betegség (CA) incidenciáját és prevalenciáját, valamint demográfiai jellemzőit vizsgálják (pl. VRONY). Az analitikai epidemiológiai kutatások az esetek és megfelelő kontrolljaik összehasonlítására törekednek úgy, hogy a beteg és az egészséges csoport expozíciós anamnézisének hasonlítsák össze. Az egészséges kontrollt a leginkább hasonló egyének adják, ún. „illesztett kontrollok”. A kimenetel és az expozíció közötti összefüggés statisztikailag is vizsgálható és előnye a módszernek, hogy meghatározható annak a valószínűsége, hogy egy adott teratogén valóban létrehozza a rendellenességet. Hátránya viszont, hogy az anamnézisre pontatlanul emlékeznek az érintettek, és hogy az illesztett kontrollokat nehéz kiválasztani.

Hasznosabbak az ún. prospektív tanulmányok, amelyek az emlékeztetéstől és a megfelelő illesztett kontroll hiányából adódó hátrányokat küszöbölik ki. Ilyenkor az expozíciós előzmény – és nem a kimenetel – szempontjából állítják össze a csoportokat. A CA gyakoriságát felételezett teratogén expozíciónak kitett és a ki nem tett csoportok között hasonlítsák össze.

VIZSGÁLATI ANYAG ÉS MÓDSZER

I. Fejlődési Rendellenességek Eset kontroll Felügyelete (FREKF)

FREKF vizsgálati anyaga

A FREKF-ben három vizsgálati csoportot értékelnek:

1/ A CA-al sújtott *eseteket* a Veszélyeztetett Rendellenességek Országos Nyilvántartásából (az ún. VRONY-ból) választják ki. A CA-s esetek bejelentése több forrásból származik, közülük a három legfontosabb: szülész szakorvosok, a gyermekgyógyászok és a patológusok.

Így regisztrálásra kerülnek: CA-val sújtott élveszületett csecsemők, halvaszületett magzatok (intrauterin elhalás) és a prenatális diagnosztikát követő, vetélés vagy koraszülés indukcióból származó magzatok. A CA-k kiválasztásakor csak azok az esetek kerülnek be a VRONY-ból a FREKF-be (a CA-k kb. 77%-a), akiknél a bejelentés és a szülés/vetélés között három

hónapnál rövidebb idő telt el. Így csökken az anya emlékezettorzítása és nő az adatgyűjtés pontossága. Nem kerül át a VRONY-ból 3 enyhe CA csoport, mert nincs komolyabb klinikai jelentőségük és gyakoriak. A kromoszóma-aberrációk és génmutációk (kivéve a Down-kórt) okozta kórképek sem kerültek be a FREKF adatbázisába, mert ezek kóroka ismert és eredetük a vizsgált CA-s eset fogamzása előtti időszakra vezethető vissza.

2/ A *kontrollok* kiválasztása a Központi Statisztikai Hivatal Népeségnyilvántartási Intézetének segítségével történik, a megadott CA-s esetek ismeretében. A kontrollok illesztése nem, lakhely és születési időpont szerint történik, illetve a kontrollnak biztosan nincs CA-ja.

3/ A *rendellenes kontrollok* a VRONY-ból kiválasztott Down kórosak voltak. A Down kórt okozó 21-es triszómia a fogamzást megelőző meiotikus non-disjunkció következménye, ezért nem állhat kapcsolatban a fogamzást követő teratogén ártalommal. Ugyanakkor a Down kóros gyermekek édesanyjánál ugyanolyan hatékonyságú emlékezettel lehet számolni, mint más CA-s eset édesanyjánál, így becsülhető a nem CA-s kontrollok édesanyjának emlékezet torzulása („recall bias”)

FREKF Vizsgálati módszere

Az esetek édesanyjai postán kaptak egy dokumentációs csomagot, mely a következőket tartalmazta: az adott CA-ra vonatkozó ismertetőt, a vizsgálatban való részvétel fontosságát indokló tájékoztatót, kérdőívet az anya betegségeire és gyakoribb gyógyszerek szedésére vonatkozóan (+ emlékezet frissítő), önkéntes együttműködést igazoló és aláírandó nyomtatványt és egy előre térített válaszborítékot a dokumentáció visszaküldésére. Ugyanakkor a családi helyzetre, egészségi állapotra, életvitelre és a vizsgált terhességre vonatkozó adatok három forrásból származtak:

1/ Orvosilag dokumentált adatok.

Az esetek és kontrollok szüleit megkérték a terhességdozálási könyv („kiskönyv”) és a terhességre, szülésre és az újszülött egészségi állapotára vonatkozó valamennyi orvosi dokumentáció (zárójelentések, leletek) postai úton való megküldésére.

2/ Az anyától származó retrospektív információk.

Az édesanyának kiküldött kitöltendő kérdőív a következőket tartalmazta: anyai jellemzők (életkor, családi állapot, iskolai végzettség, foglalkozás), terhességi komplikációk, anyai betegségek és a terhesség alatt szedett gyógyszerek és vitaminok (figyelembe véve a terhesség hónapjait). A mellékelt betegség- és gyógyszerlista tanulmányozása után töltötték ki a kérdőívet.

Az életmódra vonatkozó kérdések a terhesség alatti dohányzást, italozást és drogfogyasztást ölelték fel. Validációs vizsgálatunk igazolta e retrospektív anyai adatok megbízhatatlanságát, ezért a FREKF anyagában csak a családlátogatás során a családi konszenzusra alapozott adatokat értékelik.

3/Védőnői látogatás során szerzett információk

A CA-val sújtott eseteknél a területi védőnők keresték fel a családot, ha az édesanya nem válaszolt a megkeresésre. A védőnők segítettek a kérdőív kitöltésében és rögzítették a kiskönyv és az orvosi dokumentáció adatait.

PhD értekezésemben az 1980 és 1996 közötti 17 év adatait értékeltem, mivel ezt követően megváltoztatták az adatgyűjtés módszerét. Az általam értékelt 4 gyógyszer (amobarbital, glutethimid, promethazin, és ezek kombinációját tartalmazó Tardy1®) klinikai dózisainak eset-kontroll értékelését végeztem a FREKF anyagában. Sajnos ezen anyagban csak a terhességi hónapokat regisztrálták, így a gyógyszereszedés pontos időpontja - terhességi hét szempontjából - nem állt rendelkezésre.

A Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programja (BÖTKP)

Budapest és környékének mintegy 3 millió lakosából az önmérgezéses eseteket egy kórházba, a budapesti Korányi Kórházba szállították 1960-1993 között. Az önmérgezéssel bekerülő terhesek és gyermekeik vizsgálata egyedülálló lehetőséget kínált nagy dóziszú gyógyszerek egyszeri adagjának teratogenitásának vizsgálatára. Ezért dr. Czeizel Endre munkatársaival létrehozta az Önmérgeztettek Budapesti Regiszterét és ezen belül a Budapesti Önmérgezett Terhesek Kutatási Programját.

A BÖTKP vizsgálati időszakai

I periódus. Az 1960 és 1979 között felvett és kezelt esetek közül 1980-ban kórlapjaik és a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján választották ki a terheseket. Ezt követően minden ilyen terhéről egy Személyi Dossziének nevezett aktában összegyűjtötték a személyi és orvosi adataikat, az öngyilkosságra használt gyógyszerek nevét és dóziszát, illetve regisztrálásra kerültek még egyéb kórházi adatok. 1981-ben a BÖTKP munkatársa meglátogatta mindegyik terhest és engedélyét kérte a kutatásba való bevonásukra, valamint tisztázta a terhesség kimenetelét. Az érintett (azaz prenatalisan nagy dóziszú gyógyszer expozíciónak kitett) gyermekek anyját felkérték, hogy minden gyermekével vegyen részt vizsgálaton, melyet egy gyermekgyógyász és egy genetikus orvos – előzetesen megállapított protokoll szerint – végzett el. Akik nem tettek eleget e meghívásnak, ott a családokat gyermekgyógyász látogatta meg a lakásukon és elvégezte a szükséges vizsgálatokat. Ugyanakkor felkérték az anyát, hogy egy másik alkalommal vigye el gyermekeit a SOTE I. számú Gyermekklinikájára, ahol Dr. Popper Péter vezette pszichológus szakemberek értelmi szint (IQ teszt) és magatartás vizsgálatot végeztek náluk.

II periódus. 1980 és 1984 között a BÖTKP keretében alkalmazott tapasztalt pszichológus minden második nap meglátogatta a toxikológiai osztályt és minden fertilis korú (15-50 éves) öngyilkosságot megkísérelt nőnél rákérdezett a terhességi gyanújelekre. A terhesség tényét nőgyógyász igazolta. A pszichológus ezeket a nőket bevonta a vizsgálatba és összeállította a Személyi Dosszié kutatási dokumentációját. A szülés után néhány héttel, otthoni látogatás során személyesen és a dokumentációk (zárójelentés, kórlap ...stb) segítségével tisztázta a terhesség kimenetelét. Az érintett gyermekek anyját ugyanúgy megkérték, hogy minden gyermekével együtt keresse fel a Humán Genetikai és Teratológiai Osztályt, ahol ugyanazon vizsgálatokra került sor, mint a BÖTKP első periódusában. Akik nem tettek eleget e meghívásnak, ott a családokat a pszichológus és a gyermekgyógyász újra meglátogatta a lakásukon és elvégezte a szükséges vizsgálatokat. A pszichológus az érintett gyermek és testvéreinek értelmi szintjét és magatartását becsülő teszteket a lakásukban végezte el 1-3 éves korukban.

III periódus. 1985 és 1993 között a toxikológiai osztályra felvett minden 15-50 év közötti öngyilkossági kísérletet elkövetett nőnél, a felvételkor levett vérmintából béta HCG vizsgálatot is elvégeztek. A terheseket a pszichológus bevonta a vizsgálatba a korábban leírtaknak megfelelően. A szülés után néhány héttel a lakásán meglátogatta a kismamákat és tisztázta a terhesség kimenetelét. Az érintett gyermekek anyját felkérte, hogy minden gyermekével vegyen részt vizsgálaton, melyet gyermekgyógyász és egy genetikus orvos a korábbi protokollnak megfelelően végzett el. Azokat a családokat, akik nem tettek eleget e meghívásnak, a pszichológus a gyermekgyógyással újra meglátogatta és elvégezték a szükséges vizsgálatokat. A pszichológus az érintett gyermek és testvéreinek értelmi szintjét és magatartását becsülő teszteket a lakásukban végezte el 8 és 12 hónapos koruk között.

A BÖTKP vizsgálati módszerei

Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek *szociális-gazdasági helyzetét* iskolai végzettségük, foglalkozásuk és lakás helyzetük alapján értékeltük, és három csoportba: jó, közepes, rossz soroltuk be őket. A *cigaretta*zást a naponta elszívott cigaretták alapján osztályoztuk. A *szeszitalok fogyasztásának* értékelésekor absztinens, alkalmi (egyszer a terhesség alatt – hetente egyszer), rendszeres (több mint egyszer hetente), napi (több mint egyszer naponta) italozókat különböztetünk meg.

Az öngyilkosságra használt gyógyszerek értékelése három forrásra támaszkodott:

1. Az öngyilkosságot megkísérlő terhesektől származó információk
2. A gyógyszerek vérszintje
3. A mérgezés súlyossága (tüneteken, az eszméletlenség időtartamán és a gépi lélegeztetés szükségességén alapult)

A *terhesség kimenetelének* öt csoportját különítettük el:

1. Spontán vetélés
2. Halva születés
3. Élve születés
4. Terhességmegszakítás
5. Kémiai terhesség (pozitív terhességi teszt után, klinikai terhesség már nem alakult ki)

A BÖTKP fő célja az öngyilkosságot megkísérelt terhesek ún. *érintett gyermekeinek* CA vizsgálata volt. A BÖTKP-ba került terhesek egy alkalommal igen nagy adag gyógyszerrel vagy gyógyszerekkel követtek el öngyilkosságot, így az önmérgezés időpontja pontosan ismert volt. Az egyes CA-k kritikus időpontja ezért döntő hangsúlyt kapott. Éppen emiatt eltértünk a gesztációs idő szokásos számításától, a fogantatástól számított terhességi hét került a vizsgálatba.

A gyógyszerek *fetotoxikus hatását* az érintett magzatok méhen belüli súlynövekedésének visszamaradása jelezte. A BÖTKP terhességi idő protokolljának megfelelően a koraszülöttség azt jelentette, hogy az újszülött a 35. posztkoncepcionális hét (gestáció 37. hete) előtt jött a világra. A kis súlyú újszülött meghatározása a szokásos volt: 2500 gramm vagy kisebb.

A fetotoxikus hatás speciális megnyilvánulása a *neurotoxicitás*, amelyet az értelmi szint és magatartás becslésével vizsgáltunk.

Az *értelmi szintet* több kognitív teszttel is felbecsülték, de a vizsgálat mindhárom periódusában csak a Budapest Fejlődési Teszt került alkalmazásra. PhD értekezésemben csak ennek adatait közlöm. Az értelmi szint a szokásos intelligencia quotiensben került kifejezésre, rövidítése az IQ. Az érintett gyermekek és testvérek nagyon fiatal korban kerültek vizsgálatra, ezért ilyenkor ez az érték csak becslésnek tekinthető, éppen ezért a Budapest Fejlődési Teszt a következő kategóriákba sorolja a gyermekeket értelmi szintjük alapján:

AM = átlag feletti (111-120 IQ között, és 115 IQ átlaggal számolunk).

M = átlagos (90 és 110 IQ között, 100 IQ-s átlaggal)

UM = átlag alatti (80 és 89 IQ között, az átlag 85 IQ)

VL = nagyon alacsony (70 és 79 IQ között, az átlag 75 IQ). Ez a kategória lényegében az értelmi fogyatékosok és a szélesebb értelemben vett átlag intelligenciájúak közötti átmeneti zónát jelenti, szokták „borderline” vagyis határesetként definiálni.

Az egyes kategóriák rövidítése az angol megnevezésekből: above mean, mean, under mean, very low) adódik.

Az *értelmi fogyatékos*ág (MR) diagnózisát csak akkor állították fel, ha a 70 IQ alatti becsült értelmi szint miatt e gyermekek kiegészítő/gyógypedagógiai iskolákba kényszerültek. Emiatt a kórismével kivárták a gyermek 7 éves korát.

A vizsgálati periódusok során a *magatartást* is több teszttel ellenőrizték az érintett gyermekekben és testvéreikben, de minden vizsgált gyermeknél csak a Magatartási Skála Kérdőív (Behavioral Scale Questionnaire) került alkalmazásra, ezért értekezésemben ennek adatait közlöm.

A BÖTKP egyik legnehezebb kihívása megfelelő *kontrollok* kiválasztása volt, hiszen a terhesség alatt öngyilkosságot elkövető személyekhez hasonlókat nehéz találni. Így végül is két kontroll csoporttal dolgoztunk:

a) Az *érintett gyermek* kontroll csoportját a *testvérek* jelentették, hiszen őket ugyanazon anya szülte, tehát biológiai adottságaik, életmódjuk, egészségi állapotuk és szociális-gazdasági helyzetük közel azonos volt. Azonban több érintett gyermeknek nem volt testvére, illetve voltak olyanok, akiknek több testvére is volt. Az első megközelítésben ezért az érintett gyermekek adatait az összes testvérükkel hasonlítottuk össze. A másik megközelítésben viszont az ún. *érintett gyermek - illesztett „testvér”* párokkal dolgoztunk, mivel ez sokkal érzékenyebb statisztikai módszerek alkalmazását teszi lehetővé. Ilyenkor, ha az érintett gyermeknek nem volt testvére, egyet választottunk azon öngyilkossági kísérleten átesett asszonyok élő gyermekei közül, akik elvetették vagy elvesztették azon terhességüket, amelyben öngyilkosságot kíséreltek meg. Ilyenkor ezeket a gyermeket illesztettük nem és életkor, valamint az anya szociális-gazdasági helyzete alapján a vizsgált érintett gyermekhez. Ha viszont az érintett gyermeknek több testvére volt, a hozzá életkorban legközelebbit választottuk ki.

b) A másik kontroll csoportot az *öngyilkosságot elkövető terhesek*hez választottuk, és ez lényegében a FREKF kontroll anyagát jelentette. Ez az 1980 és 1996 között született 38 151 újszülött az összes magyarországi születés csaknem 2%-át jelentette, és a validációs vizsgálatok szerint nagyon jól reprezentálta ennek az időszaknak a magyar terhes populációját.

Az adatok *statisztikai elemzése*kor a SAS 8,02 software csomagot használtuk (SAS Institute, Cary, North Carolina). A mennyiségi változók összehasonlításakor a Student- féle t - próbát alkalmaztuk. A minőségi mutatók esetében a chi négyzet próbát vagy az esély hányadost (OR) használtuk 95%-os fiducia intervallummal (CI-val). Az érintett gyermek és testvéreik összehasonlításakor az ún. feltétel nélküli multiplex regressziós modellt, míg az érintett gyermek – illesztett „testvér” pár elemzésekor az ún. feltételes multiplex regressziós modellt alkalmaztuk.

EREDMÉNYEK

Amobarbital

a) klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, csupán egynek az édesanyja részesült amobarbital kezelésben a terhesség alatt, még pedig a második hónapban. A gyermeknek IUGR mellett vaginalis atréziája volt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közülük kettőnek az édesanyja részesült amobarbital kezelésben.

Az egy eset és két kontroll nem teszi lehetővé az amobarbital teratogenitásának és fetotoxicitásának az értékelését ezen anyagban.

b) extrém nagy dózisok értékelése

A terhesség alatt öngyilkosságot elkövető 1 044 nő közül 33 használta erre a célra az amobarbitált önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva. A 33 terhes közül 14-en születtek meg gyermeküket, így 14 érintett gyermeket és az önmérgezést elkövető édesanyjuk jellemzőit értékeltem.

Az öngyilkosságot megkísérlő nők átlagos életkora sokkal alacsonyabb volt, mint a magyar terheseket reprezentáló mintában, ennek megfelelően az átlagos szülési sorrendjük (korábbi szülések száma) is alacsonyabb volt. Sokkal kevesebb volt közöttük a házas és több a rossz szociális-gazdasági körülmények között élő, mint a referencia mintában. Az öngyilkosságot megkísérlő terheseknek több mint a fele cigarettázott, és egyötödük rendszeres vagy napi italozó volt.

Az érintett gyermekek átlagos születési súlya kisebb, terhességi ideje valamivel hosszabb volt testvéreikhez hasonlítva, de ez a különbség nem érte el a szignifikancia szintet. Kis súlyú újszülött és koraszülött nem fordult elő közöttük.

Az érintett gyermekekben CA nem fordult elő, noha az öngyilkosságra használt gyógyszer dózisa átlagosan 19-szer nagyobb volt a terápiás dózisnál. A 14 gyermek közül 7-nek az anyja az öngyilkossági kísérletet a 3. és 10. posztkoncepcionális hét között, tehát a súlyosabb CA-k kritikus időszakában követte el.

A 18 testvér közül kettőnek volt CA-a, még pedig microtiája és congenitalis inguinalis sérve. Természetesen így sem az érintett gyermekek és testvéreik, sem az érintett gyermekek és illesztett párjaik összehasonlításakor nem volt gyakoribb a CA-k előfordulása.

Az értelmi fejlődést 11 érintett gyermekben és 10 testvérben tudták mérni. Egyik érintett gyermeknek 75 körül volt az IQ-ja, a fiú anyja 4000 mg amobarbitállal a 8. posztkoncepcionális héten követte el az öngyilkossági kísérletet. Ugyan az értelmi fejlődésre ártalmas hatások inkább csak a 12. hét után éreztetik hatásukat, de ennek az anyának másik 3 gyermekében az IQ 115 körül volt. Éppen ezért az átlagos IQ valamivel alacsonyabb volt az érintett gyermekekben, de nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

Nyolc érintett gyermek és 5 testvér magatartását vizsgálták, és közülük 2, illetve 3 enyhe magatartás devianciát mutatott. Az egyik érintett gyermek, akit rendszeresen italozó és erősen cigarettázó anya szült – majd örökbe adták – súlyos agresszív magatartási zavarban szenvedett.

Bár a korlátozott esetszám miatt egyértelműen nem állíthatjuk, de a vizsgálat eredményei nem utalnak az amobarbital teratogén, fetotoxicus/ neurotoxikus hatására.

Glutethimid

a) klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 közötti anyagában a 22 843 eset közül 7 gyermek anyja szedett glutethimidet a terhesség alatt, közülük öten az első három hónapban, ketten a VI. hónapban. A 7 eset CA megoszlása a következő volt: ajak ± szájpadasadék 2, hypospadiasis 2, szájpadasadék 1, nyelőcső elzáródás 1, cardiovascularis CA 1. A csupán 2-2 eset ellenére mind az ajak ± szájpadasadék (OR és 95%-os CI: 11,1, 2,2-57,3), mind hypospadiasis (OR és 95%-os CI: 5,0, 1,0-25,9) látszólag szignifikáns összefüggést mutatott a glutethimid kezeléssel. Mindkét ajak ± szájpadasadékos eset anyja az első hónaptól szedte a glutethimidet, de egyikük a terhesség felismerése után abbahagyta szedését, így e CA kritikus időszakában (II és III hónap) már csak egy terhes szedte. A két hypospadiasisos fiú anyja közül az egyik a II. hónapban, másik a VI. hónaptól szedte a glutethimidet, ezért ezek szedése nem esett egybe e CA kritikus időszakával, vagyis a III-IV hónappal.

A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 5-nek az édesanyja részesült glutethimid kezelésben, négyen az első három hónapban, egy asszony pedig a VIII. hónaptól.

Koraszülött és kis súlyú újszülött nem fordult elő közöttük.

Bár a korlátozott esetszám miatt egyértelműen nem állíthatjuk, de a vizsgálat eredményei nem utalnak a glutethimid teratogén/fetotoxikus hatására.

b) extrém nagy dózisok értékelése

A terhesség alatt öngyilkosságot elkövető 1 044 nő közül 33 használta erre a célra a glutethimidet önmagában vagy más gyógyszerekkel kombinálva. E 33 terhes közül 16-an születték meg gyermeküket, így 16 érintett gyermeket és az önmérgezést elkövető édesanyjuk jellemzőit értékeltem.

Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek átlagos életkora valamivel magasabb volt, mint a referencia mintában a 30 éves vagy magasabb életkorúak túlsúlya miatt, ennek megfelelően átlagos szülési sorrendjük is magasabb volt. Körükben is kevesebb volt házias, és több a rossz szociális-gazdasági körülmények között élő. A cigarettázók aránya 2,3-szor, a rendszeresen vagy naponta italozók aránya, pedig 19,6-szor magasabb volt e terheseknél, mint az országos helyzetet reprezentáló referencia mintában.

A 16 érintett gyermek közül 3-nak volt CA-ja (6 terhes követte el a posztkoncepcionális 3. és 10. hét között az önmérgezést). Az egyik érintett lány gyermeknek atrialis septum defectusa volt, ennek a CA-nak a kritikus időszaka a posztkoncepcionális 5. és 6. hét között van. Anyja a 6. héten kísérelte meg az öngyilkosságot 5 000 mg glutethimiddel. Itt nem zárható ki az ok-okozati kapcsolat. A másik érintett fiúgyermeknek pectus carinatum volt, aminek a kritikus periódusa a terhesség utolsó hónapjaira tehető, ehhez egy minor anomália, benyomott mély orrgyök is társult. A terhes a 8. héten 2 500 mg glutethimiddel kísérelte meg az öngyilkosságot, így valószínűtlen a gyógyszer-expozíció és a CA között ok-okozati kapcsolat. A harmadik érintett gyermeknek multiplex CA-ja volt: a microcephalia, a minor anomáliák és az alacsony IQ megfeleltek a MAK kórképének. Az ő édesanyja pánikbeteg volt és naponta többször italozott.

A 16 érintett gyermeknek 20 testvére volt, ezek közül háromnál fordult elő CA: craniosynostosis, cong. inguinalis hernia és MAK. Sem az érintett gyermekek és összes testvérük, sem az érintett gyermekek és illesztett párjuk összehasonlítása nem utalt az érintett gyermekek szignifikánsan magasabb CA-gyakoriságára.

Az átlagos születési súly szignifikánsan magasabb volt az érintett gyermekekben, mint a testvéreikben, ez elsősorban a hosszabb posztkoncepcionális magzati korokkal magyarázható.

Az értelmi szint 14 érintett gyermekben és 14 testvérben került vizsgálatra. Sem az IQ átlaga, sem ezek eloszlása nem mutatott eltérést az érintett gyermekekben és testvéreikben, noha a MAK-ban szenvedő gyermekeknek alacsony volt az IQ-ja. A magatartás 12 érintett gyermekben és 10 testvérben került vizsgálatra, de nem mutatkozott értékelhető különbség az érintett gyermekek és testvérek magatartás fokozatainak besorolásában.

Meglepő összefüggést találtunk a születési súly és terhesség idő, valamint a glutethimid hatás között a két vizsgálati megközelítésünkben. A FREKF anyagában valamivel hosszabb volt az újszülöttek terhességi ideje és ez a nagyon nagy dózisú glutethimiddel öngyilkosságot megkísérlő nők újszülöttjeiben is megfigyelhető volt. Az utóbbi vizsgálatban a hosszabb terhességi idő az átlagos születési súly szignifikáns növekedésével társult, de ilyen összefüggés a klinikai dózisok után a csupán 5 kontrollban nem volt észlelhető. Mégis, mindezek az adatok a glutethimid fetotoxikussága ellen szólnak.

Bár a korlátozott esetszám miatt egyértelműen nem állíthatjuk, de a vizsgálat eredményei nem utalnak az amobarbital teratogén, fetotoxikus/ neurotoxikus hatására.

Promethazin

a) a klinikai dózisok eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, 3 648-nak (16,0%-nak) az édesanyja részesült promethazin kezelésben a terhesség alatt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 6 025-nek (15,8%-nak) az édesanyját kezelték promethazinnal a vizsgált terhesség folyamán.

A CA-kban szenvedő esetek édesanyjának promethazin kezelési gyakorisága nem volt magasabb, mint az egészséges és illesztett kontrollok édesanyjának esetében. Az egyes CA csoportokban sem mutatkozott eltérés a promethazin kezelés gyakoriságában.

A promethazin II és/vagy III. terhességi hónapban történt alkalmazása után az ajak \pm szájpadhasadék (OR és 95%-os CI: 1,5 1,1-2,0) és valamivel a poly/syndactylia (OR és 95%-os CI: 1,3 1,0-1,8) gyakrabban fordult elő. A húgyúti obstrukciós CA-s (OR és 95%-os CI: 0,3 0,1-0,8) esetek anyjai valamivel ritkábban kaptak promethazin kezelést. Mindez azonban két hatásra vezethető vissza: az anyai emlékezettorzításra és a multiplex tesztíng effektusra.

Összefoglalásképpen azt írhatom le, hogy a terhesség alatt klinikai dózisokban alkalmazott promethazin kezelésnek a mi anyagunkban nem volt humán teratogén hatása.

b) extrém nagy dózisok értékelése

A BÖTKP 1 044 terhese közül 89 kísérelt meg öngyilkosságot promethazinnal. E 89 nő közül 32 szülte meg magzatát, őket tudtuk megvizsgálni.

E terhesek életkora alacsonyabb volt, mint a magyar terhes populációt reprezentáló referencia mintáé, az átlagos szülési sorrend azonban nem mutatott szignifikáns különbséget. A házások aránya sokkal alacsonyabb volt és a rossz szociális-gazdasági helyzetűek aránya is szignifikánsan nagyobb volt. Ezen túl az öngyilkossági kísérletet elkövető terhesek 3,3-szor gyakrabban cigarettáztak és 11,8-szor gyakrabban rendszeresen vagy naponta italoztak a vizsgált terhesség alatt.

A 32 érintett gyermek közül 9-nek volt CA-ja, amely első pillantásra soknak tűnt, ezért minden esetet részletezni kell. A 32 terhes közül 11 a 3. és 10. posztkonceptcionális hét között kísérelt meg öngyilkosságot, és a CA-s gyermekek közül 3 született tőlük. A 3 gyermek közül két fiúnak rejtett-heréjűsége volt, azonban az egyiknél familiáris halmozódást mutatott. A 3. érintett gyermek, ugyancsak fiú, multiplex CA-ban szenvedett, ahol a súlyos komplex cardiovascularis CA volt a meghatározó, de ehhez 5 minor anomália is társult. Az ő anyja a 10. posztkonceptcionális héten 28 tableta Pipolphennel (700 mg) és 5 tableta Valeriana compositával (ez 100 mg phenobarbitalt és 500 mg valerianat jelent) kísérelt meg öngyilkosságot.

Az említett 9 CA-s gyermek közül hatnak az édesanyja a fontosabb CA-k kritikus időszaka után, tehát a 10. posztkonceptcionális hetet követően kísérelte meg az öngyilkosságot.

Közülük kettő izolált CA volt: gastroschisis intestinalis atresiával és bronchialis stenosisal. A gastroschisis kialakulásának kritikus ideje a 10. és 14. posztkonceptcionális hét közé esik, a terhes azonban a 22. héten kísérelte meg az öngyilkosságot. A bronchialis stenosisos gyermek anyja a 36. posztkonceptcionális héten követte el tettét, a légzőrendszer, így a bronchusok kialakulása viszont a 6. és 8. hét között van. Ezt a terhest súlyos unipoláris depresszióval kezelték és ő két terhessége alatt is megkísérelt öngyilkosságot. A másik terhességéből egészséges lánya született.

A további négy érintett gyermeknek multiplex CA-ja volt, de ezek egyrészt nem voltak súlyosak (egy enyhe CA-hoz minor anomáliák társultak), másrészt szokatlan megnyilvánulásúaknak tűntek. Egy fiúnak a rejtett-heréjűséghez társult 4 minor anomália, de

édesanyját epilepszia miatt kezelték. Egy multiplex CA-s lánynak a congenitalis csípő dysplasiájához 6 minor anomália társult, IQ-ja 100 körül volt. A harmadik multiplex CA-s fiúnak torticollisa és ehhez társuló 5 minor anomáliája volt. Végül a 4. multiplex CA-s fiúnál congenitalis inguinalis sérvet találtak, ehhez 5 minor anomália társult. E fiúnak az IQ-ja 85 körül volt. Az első és harmadik multiplex CA-s fiúgyermek anyja a terhesség alatt napi italozó volt, és ezeknek a gyermekeknek a minor anomáliái hasonlóságot mutattak a MAK-hoz, de azért pontosan nem feleleltek meg e kórkép diagnosztikai feltételeinek. Testvéreiknek is az átlagosnál alacsonyabb volt az IQ-ja (85 körül) és voltak minor anomáliáik.

Az érintett 32 gyermeknek 34 testvére volt, és közülük 5 szenvedett CA-ban. Kettőnek csípőízületi dysplasiája, kettőnek rejtett-heréjúsége (az egyiket már korábban említettem) és egynek dongalába (talipes equinovarus) volt.

Az értelmi szint 25 érintett gyermekben és 22 testvérben került vizsgálatra. Sem az IQ átlaga, sem ezek eloszlása nem mutatott eltérést az érintett gyermekekben és testvéreikben, kivételt jelent egy érintett értelmi fogyatékos gyermek. Az ő esetében azonban fragilis X kórkép igazolódott, így az értelmi fogyatékoság nem a gyógyszer-expozíció következménye volt. A magatartás 20 érintett gyermekben és 14 testvérben került vizsgálatra, de nem mutatkozott értékelhető különbség az érintett gyermekek és testvérek magatartás fokozatainak besorolásában.

Az érintett gyermekek átlagos születési súlya és terhességi ideje a születéskor nem tért el szignifikánsan a testvéreikétől.

E kutatásaink nem igazolták tehát a promethazin teratogén és fetotoxikus, beleértve neurotoxikus hatását.

Tardyl[®]

A Tardyl[®] az EGIS gyógyszergyár terméke, egy tablettában 125 mg amobarbitált, 125 mg glutethimidet és 7,5 mg promethazint tartalmaz.

a) klinikai dózisos eset-kontroll értékelése

A FREKF, 1980–1996 anyagában a 22 843 eset közül, 21-nek az édesanyja részesült Tardyl kezelésben a terhesség alatt. A kontroll csoport 38 151 újszülöttet tartalmazott, és közöttük 57-nek az édesanyját kezelték Tardyllal a vizsgált terhesség folyamán. Az esetek és kontrollok kezelt édesanyjai mind a Tardyl terhesség alatti szedésének elkezdésében, mind demográfiai-szociális jellegzetességeikben különböztek.

A 21 eset CA-inak megoszlása érdekes képet mutat: csont- és izomrendszer CA-k 5, idegcső-záródási CA-k (anencephalia-spina bifida aperta) 3 esetben, poly/syndactylia 3 esetben, míg a többi CA (cong. hydrocephalia, szájpadhasadék, nyelőcső záródási CA, gyomor transzpozíció, cong. pylorus stenosis, hypospadiasis, rejtett-heréjúség, dongaláb, multiplex CA) 1-1 esetben fordultak elő. Az utóbbiak ritkaságuk miatt nem hozhatók kapcsolatba a terhes Tardyl kezelésével. Az idegcső-záródási CA-k nem mutattak összefüggést a terhes Tardyl szedésével (OR és 95% CI: 1,7, 0,5-5,3), ráadásul egy-egy terhes a IV. és VI. hónapban kezdte szedni a Tardylt, pedig e CA kritikus időszaka a II. hónapban van. A poly/syndactylia (2 polydactylia, 1 syndactylia) sem mutatott összefüggést a terhes Tardyl szedésével (OR és 95% CI: 1,2, 0,4-3,7), egy terhes amúgy is a VI. hónapban kezdte szedni a Tardylt, pedig e CA csoport kritikus időszaka a II.-III. hónapban van. Az 5 csont- és izomrendszer CA azonban figyelmet érdemel, ezért részletesen elemzem ezeket. Az 5 eset közül négynek torticollisa, egynek pectus excavatum volt. A FREKF anyagában 315 esetnek van torticollisa, ez az összes eset 1,37%-a, ezzel szemben a Tardyllal kezelt terhesek 21 esete között ez az arány 19,05%, vagyis 14-szer magasabb. Ezt az összefüggést az eset-illesztett

kontroll összehasonlítás is megerősítette (OR és 95% CI: 5,9, 1,6-11,4). Mind a 4 torticollisos eset anyja a terhesség második felében szedte a Tardylt, és ennek az enyhe CA-nak a terhesség utolsó hónapjaiban van a kritikus időszaka. Ugyanakkor, mind a négy anya csak a retrospektív kérdőíven jelezte a gyógyszer szedését, így az összefüggés háttérben az emlékeztetorizálás és/vagy a multiplex tesztिंग effektus is állhat.

Összefoglalásképpen azt írhatom le, hogy a klinikai dózisokban a terhesség alatt alkalmazott Tardyl kezelés után az összes CA gyakorisága nem emelkedett, de a torticollis magasabb előfordulása a Tardyllal kezelt terhesek gyermekeiben további vizsgálatot igényel.

b) extrém nagy dózisok értékelése

A BÖTKP 1 044 terhese közül 74 meg öngyilkosságot Tardyllal önmagában vagy más gyógyszerrel kombinálva, közülük 27 szülte meg magzatát, őket tudtuk megvizsgálni.

Az öngyilkosságot megkísérelt terhesek életkora alacsonyabb volt, mint a magyar terheseké, de az átlagos szülési sorrendben nem volt szignifikáns eltérés. A házások aránya sokkal alacsonyabb volt és ez gyakorta társult rossz szociális-gazdasági helyzettel. Az öngyilkosságot megkísérlő terhesek több mint a fele cigarettázott és csaknem minden harmadik rendszeres/napi italozó volt.

A 27 érintett gyermek közül kettőnek volt CA-ja. Az egyik fiúgyermeknek rejtett-heréjúsége volt, anyja a 20. héten 40 tablettát Tardyllal kísérelt meg öngyilkosságot, de ezen CA-nak a kritikus időszaka a terhesség utolsó hónapjaiban van. A másik érintett fiúgyermeknek MAK-ja volt, az enyhe microcephaliához 3 olyan minor anomália társult, amelyek jól megfelelnek a MAK diagnosztikai kritériumának. Emellett IQ-ja alacsony volt. Pánik beteg és napi italozó anyja a terhesség 16. hetében kísérelt meg öngyilkosságot 20 tablettát Tardyllal és 10 tablettát glutethimiddel.

Említést érdemel, hogy a 27 terhes közül hatan a 3. és 10. posztkonceptcionális hetek közötti időszakban, tehát a legtöbb súlyos CA kritikus időszakában, kíséreltek meg öngyilkosságot, de egyetlen gyermekben sem fordult elő CA.

A 27 érintett gyermeknek 46 testvére volt, és közülük kettőnek volt CA-ja, még pedig nyelőcső elzáródás trachea fistulával és MAK. Így az ő CA gyakoriságuk nem tért el szignifikánsan az érintett gyermekek CA-inak értékétől. Az adatok későbbi elemzése miatt fontos megjegyezni, hogy a testvérek születéséhez vezető terhességben 25 anya (54,3%) cigarettázott és 13 (28,3%) rendszeresen/naponta italozott.

Az érintett gyermekek átlagos születési súlya nem volt alacsonyabb és születéskori magzati életkora nem volt rövidebb, mint a testvéreiké. A magzati életkor specifikus születési súlyok sem utaltak méhen belüli növekedés visszamaradásra.

E kutatás nem várt eredménye szerint a 27 érintett gyermek közül 8 értelmi fogyatékos volt, ez a 29,6%-os gyakoriság meglehetősen magas. A 8 értelmi fogyatékos gyermek anyja közül 6 egyedül Tardyllal követte el öngyilkossági kísérletét, közülük 4 terhes 20 tablettával. A nyolc terhes közül négyen naponta, az ötödik rendszeresen italozott, de hárman nem fogyasztottak alkoholos italokat terhességük alatt. A 8 értelmi fogyatékos gyermek közül csak egynél lehetett a MAK diagnózisát felállítani. Kromoszómavizsgálat öt gyermeknél történt és nem igazolt kromoszóma aberrációt. Két gyermek intézetben volt, náluk nem engedélyezték a kromoszómavizsgálatot, de látható CA-val nem rendelkeztek.

Ezzel szemben a 20 vizsgált testvérnél nem találtak ilyen alacsony értelmi szintet. Mindezek miatt az érintett gyermekek átlagos IQ-ja számottevően alacsonyabb volt, mint a testvéreiké. Minden érintett gyermek, aki értelmi fogyatékos volt, olyan anyától született, aki terhessége második trimeszterében követte el öngyilkossági kísérletét. Az ebben a trimeszterben Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek gyermekeinek átlagos IQ értéke is ennek megfelelően szignifikánsan alacsonyabb volt.

A következő lépésben az italozó és nem-italozó terhesek érintett gyermekeinek és testvéreinek értelmi szintjét hasonlítottam össze. A nem-italozó terhesek gyermekeinek IQ-ja magasabb volt, mint az italozó terhesek gyermekeié, ez az alkoholnak az agy fejlődésére gyakorolt ártalmas hatását egyértelműen igazolja. Viszont mind az italozó, mind a nem-italozó terhesek *érintett* gyermekeinek átlagos IQ értéke – különösen az italozó terhesek esetében – is sokkal alacsonyabb volt, mint a testvéreiké, ez pedig a Tardyl neurotoxikus hatását bizonyítja.

Az érintett gyermekek magatartásának vizsgálata is megerősítette a Tardyl neurotoxikus ártalmosságát. A magatartást 16 érintett gyermekben és 16 testvérben tudták megvizsgálni. A 8 értelmi fogyatékos gyermek közül öten súlyos, egyikük közepes és egyikük enyhe magatartászavarban szenvedett (a nyolcadik MR esetén nem lehetett becsülni a magatartászavart), pedig a súlyos magatartás zavar nem jellemző az értelmi fogyatékosokra. További két érintett gyermeknek volt közepes magatartászavara. Mindezekkel szemben a 16 testvér közül csak egynek volt magatartászavara, közepes szintű.

Összességében a 27 érintett gyermek közül 8 értelmi fogyatékos volt, amely a minta 29,6%-át jelenti. Ha ehhez még hozzávesszük a két közepes magatartászavarú gyermeket, számuk 10-re emelkedik és ez 37,0%-nak felel meg. Ezzel szemben a testvérek között értelmi fogyatékos nem volt, összesen egy gyermeknél derült fény közepes magatartászavarra, amely a 2,1%-ot jelent. Ezt a 2,1%-os értéket kell szembe állítani az említett 37,0%-al, és akkor igen jelentős különbséggel szembesülünk (OR és 95%-os CI: 27,6, 3,3-232,4).

Végül érdemes volt összehasonlítani a Tardyllal és ennek három komponensével külön-külön öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben az értelmi fogyatékoság és a magatartás zavarok gyakoriságát, valamint értelmi szintjük eloszlását.

Összesen 9 értelmi fogyatékos gyermek fordult elő, ebből 8 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyereke volt. A 9. eset olyan genetikai betegség következménye, amely nem függ össze a promethazinnal történt öngyilkossági kísérlettel. Ezen túl az átlagos IQ is sokkal alacsonyabb volt a Tardyllal önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinél.

Összesen 6 érintett gyermeknek volt súlyos magatartási zavara, ebből 5 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekei között fordult elő (ők azonban egyben értelmi fogyatékosok is voltak), egyikük az amobarbitál kapcsán volt érintett. Ezen kívül 4 közepes magatartás zavarú gyermek közül is 3 a Tardyllal öngyilkosságot megkísérlő anyák érintett gyermekei között található, egyikük a glutetimid kapcsán érintett gyermekek között.

Mindezek alapján a Tardyl neurotoxikus hatása nyilvánvaló, de ugyanez a készítményt alkotó 3 komponens estében egyenként nem igazolható.

Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy e négy csoportba tartozó terhesek életkorában, szociális helyzetében és főleg életmódjában (gyakori cigarettázás és rendszeres/napi italozás) számottevő különbség nincs. A Tardyl neurotoxicitása tehát bizonyosan nem ezekre az életmódbeli ártalmakra, hanem magának a gyógyszernek hatására vezethető vissza.

ÖSSZEFOGLALÁS

A terhesség alatt önmérgezést elkövető és gyermekét megszüülő nők és érintett gyermekeik egyedülálló lehetőséget nyújtanak a gyógyszerek teratogenitásának és fetotoxicitásának értékeléséhez. Ezen modellben (BÖTKP) a terhesség alatt bevett extrém nagy adagú és egyszeri dózisú – hasonlatos az állatkísérletekhez - 4 gyógyszer hatását vizsgáltam. Ha egy a klinikai dózis többszörösét meghaladó gyógyszer-expozíció a CA-k szempontjából kritikus időszakban nem okoz veleszületett rendellenességet a gyermeknél, igen valószínűtlen a gyógyszer teratogenitása és/vagy fetotoxikussága. Előnye a módszernek, hogy az öngyilkossági kísérlet miatt kórházba kerülő terheseknél rögzítik a bevett gyógyszerek dózisát és az egyéb körülményeket az orvosi dokumentációkban.

Röviden értékelem a célkitűzéseim teljesítését:

1. A vizsgált 4 gyógyszer klinikai dózisainak eset-kontroll epidemiológiai értékelése nem igazolta teratogén és/vagy fetotoxikus hatásukat, de egyrészt a kis esetszámok, másrészt a klinikai dózisokat gyakorta befolyásoló zavaró tényezők (anyai betegségek, más gyógyszerek szedése, élvezeti cikkek használata stb...) miatt ezek az eredményeim nem alkalmasak végleges állásfoglalásra.
2. Az önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinek vizsgálata nem igazolta az amobarbital, glutethimid és promethazin humán teratogén hatását, viszont az ezek kombinációját tartalmazó Tardyl[®] nagy dózisa tízszeresére növelte az értelmi fogyatékoság kockázatát. Számos gyógyszer (pl. valproát) képes olyan szindrómákat okozni, melyen belül a strukturális defektusokhoz értelmi fogyatékoság is társul. Tudomásom szerint azonban elsőként sikerült igazolnom a Tardyl[®] nagy dózisának magzati neurotoxikus hatását, mivel szignifikánsan fokozta az értelmi fogyatékoság kockázatát anélkül, hogy congenitalis abnormitásokat okozott volna.
3. Az önmérgezést gyógyszerrel elkövető terhesek modellje tűnik a legalkalmasabb modellnek a gyógyszerek humán teratogenitásának értékelésére, lehetőséget teremtve a terhesség alatti gyógyszerkezelések kiegyensúlyozottabb haszon/kockázat becslésére.
Érdemes lenne akár nemzetközi szinten az adatgyűjtést standardizálni és az adatokat pontosabban regisztrálni, mivel az esetek nagyobb száma lehetővé tenné a humán teratogenitású gyógyszerek könnyebb felismerését és a küszöbdózis megállapítását.

A vizsgálat korlátai.

Sajnos és „szerencsére” relatíve kevés nő kísérel meg öngyilkosságot terhessége alatt, még kevesebb a major CA-k szempontjából kritikus időszakban elkövetett önmérgezés. Ezért csak kis esetszámokkal lehetett dolgozni, amely az értékelést megnehezíti. Másrészt a legtöbb terhesség magzati halálózással vagy terhességmegszakítással végződik, így ezekben az esetekben nem vizsgálható a CA-k előfordulása. Ezen kívül sokszor több gyógyszert kombinálnak az öngyilkossági kísérletnél, amely megnehezíti az egyes gyógyszerek teratogenitásának/fetotoxicitásának értékelését, habár pont az én vizsgálatomban derült fény gyógyszerek interakciója kapcsán kialakult neurotoxicitásra.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőimnek Dr. Ács Nándor egyetemi docensnek és Dr. Kriszbacher Ildikó egyetemi docensnek a szakmai és emberi segítségükért. Ezen kívül szívből köszönöm Dr. Czeizel Endrének, az orvostudományok doktorának, az elmúlt évek közös munkáját, hogy felhívta figyelmemet a fenti gyógyszerekkel önmérgezést elkövető terhesek egyedülálló kutatási anyagára, illetve azt a készséges szakmai segítséget, amelyet a munkám során végig nyújtott.

Köszönet illeti a statisztikai adatok elemzésében nyújtott kedves segítségéért Dr. Puho Erzsébetet, Dr. Vargha Pétert és osztályvezetőmet Dr. Med. Habil. Siklós Pált a munkahelyi és szakmai támogatásáért. Köszönöm az anyáknak és gyermekeiknek, hogy részt vettek a projektben és ezzel segítették munkánkat, illetve a FREKF és BÖTKP munkatársainak is tevékenységüket. Hála illeti családomat türelmükért és kitartó támogatásukért.

Végül szeretnék köszönetet mondani szerzőtársaimnak: Dr. Bánhidny Ferencnek, Dr. Timmermann Gábornak, Dr. Gidai Jánosnak.

Értekezéshez közvetlenül kapcsolódó saját közlemények

- Czeizel AE, **Petik D**, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2003; 12: 409-416.
- Czeizel AE, **Petik D**, Puhó E. Smoking and alcohol drinking during pregnancy: the validity of retrospective maternal self-reported information. *Central European Journal of Public Health* 2004; 12: 179-183.
- Petik D**, Puhó E, Czeizel AE. Evaluatiuon of maternal infusion therapy during pregnancy for fetal development. *International Journal of Medical Sciences* 2005; 2: 129-134.
- Czeizel AE, Gidai J, **Petik D**, Timmermann G, Puhó HE. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 11-28.
- Petik D**, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the potential teratogenic effects of large doses of promethazine in 32 self- poisoned pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 87-96.
- Petik D**, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the effects of large doses of glutethimide that were used fro self-poisoning during pregnancy on human fetuses. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 69-78.
- Petik D**, Timmerman G, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of teratogenic and fetotoxic effect of large doses of amobarbital used for suicide attempt in 14 pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 79-85.
- Petik D**, Czeizel B, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of the risk of mental retardation among children of Pregnant women who have attempted suicide by means of a drug overdose. *Journal Injury and Violence* 2011 Jul;3(2): 105-115 in press

Összesített impakt faktor: 4,057