

A várandósgondozásról 1.

Teratogén és fetotoxikus gyógyszerek

Birinyi Péter¹, Horváth Adrienn²



A betegbiztonság, illetve a biztonságos gyógyszerellátás biztosítása érdekében a gyógyszerésznek ismernie kell a gyógyszerek alkalmazási előírása szerinti felhasználhatóságot a várandós kismamákra vonatkozólag is. Ezen speciális esetek értékelésekor, illetve fetotoxicitás vagy kongenitális abnormitás kockázatának fennállása esetén szükség szerint konzultációt kell kezdeményeznie a gyógyszerésznek a kezelőorvossal. Jelen cikk a különböző mértékű teratogén kockázattal rendelkező és fetotoxikus gyógyszereket hivatott bemutatni a jelenleg érvényes evidenciák, ajánlások, tudományos publikációk és szakmai előírások alapján. A gyógyszerészek várandósgondozásának célja a várandós nő egészségének megőrzése és a magzat egészséges fejlődésének és egészségesen történő megszületésének elősegítése.

Terhességi rizikócsoportok meghatározása

Magyarországon forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező valamennyi gyógyszert a hatóanyagára vonatkozólag kategorizálunk. Ezen csoportosítás a gyógyszerek alkalmazási előírásával teljes mértékben harmonizál:

1. Adekvát és jól kontrollált klinikai vizsgálatok során magzati fejlődési rendellenességek kockázata nem emelkedett.
2. Állatkísérletek során nem igazoltak magzatkárosító hatást, de várandós nők körében nem végeztek adekvát és jól kontrollált klinikai vizsgálatokat; vagy állatkísérletek során észleltek magzatkárosító hatást, de várandós nők körében végzett adekvát és jól kontrollált klinikai vizsgálatok során magzatkárosító hatás nem mutatkozott.
3. Állatkísérletek során észleltek magzatkárosító hatást és várandós nők körében nem végeztek adekvát és jól kontrollált klinikai vizsgálatokat, illetve állatkísérletekből nincs adat és várandós nők körében sem végeztek adekvát és jól kontrollált klinikai vizsgálatokat.
4. Adekvát, jól kontrollált klinikai vizsgálatok vagy klinikai megfigyelések során igazolták a magzatkárosító hatás rizikóját; az előnyök és kockázatok mérlegelése mellett adható.
5. Állatokon és várandós nők körében végzett adekvát, jól kontrollált klinikai vizsgálatok vagy klinikai

megfigyelések során igazolták, hogy a szer egyértelműen magzatfejlődési rendellenességet okoz; kontraindikált várandósság esetén és azoknak a fogamzóképes nőknek, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlást.

6. Nem besorolt adatok hiányában, várandósságban nem ajánlott.

Az ismertetett beosztás alapján kijelenthető, hogy a kompetencia határok betartása mellett **a gyógyszerésznek lehetősége van a várandós kismama akut megbetegedésének kezelésére az 1. kategóriába sorolandó vény nélkül kapható gyógyszerkészítmények közül ajánlani. Míg a 2.-4. kategóriába tartozó hatóanyagok várandós kismamánál történő alkalmazása egyértelműen a kockázat/előny gondos mérlegelése mellett orvosi kompetenciát igényel.**

Ezenkívül döntő fontossággal bír, hogy lehetőség szerint az első trimeszterben mellőzzük a medicinának alkalmazását. Ezen megállapítás különösen igaz az 5. héttől a 12. hétig tartó gesztációs hétre. Hiszen ezen időszak a legkritikusabb a congenitális abnormitás tünet együttes kialakulására. Ugyanis ezen időszakban történik az organogenezis: a fontosabb szervek és testformák kialakulása [1-4, 19].

Ahhoz, hogy a gyógyszerek alkalmazásakor, használata során az esetleges potenciális kockázatot relevánsan tudjuk értékelni, ismernünk kell a fejlődési rendellenességek kialakulásának lehetséges okait.



Birinyi Péter 2005-ben szerzett gyógyszerészi oklevelet a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán. PhD értekezését 2008-ban védte meg a Debreceni Egyetem Élettani Intézetében summa cum laude minősítéssel. Kutatási területe a szívelektrofiziológia. A doktori disszertációjában a Na^+/Ca^{2+} csatorna szívizomsejtekben betöltött funkcióját írta le. 2009-ben sikeres szakvizsgát tett gyógyszerhatástanból. Jelenleg a Mikszáth Gyógyszertár személyi jogos gyógyszerértárolás vezetője. A Magyar Vöröskereszt Budapest Fővárosi Szervezetének az elnöke. Gyógyszerészi hivatása során nagy hangsúlyt fektet a ritka betegségekben szenvedők folyamatos és biztonságos gyógyszerellátására (Wilson-kór, Dravet-szindróma, intersticiális cystitis, nephropathiás cystinosis, eosinophil oesophagitis stb.), melyet elsődlegesen a saját fejlesztésű magisztrális gyógyszerekkel biztosít.

Fejlődési zavarok okai

A fejlődési rendellenességeknek számos, eltérő oka lehet. Becslések szerint a rendellenességek 20%-a génmutáció, 3-5%-a kromoszóma-mutáció, 5-10%-a exogén ok következménye. A fejlődési rendellenességek mintegy 65-70%-ában a mai napig sem lehetett a kiváltó okot egyértelműen megállapítani [14, 24].

Az exogén okokat az alábbiak szerint osztják fel:

- elektromágneses, illetve részecske sugárzás 1-2%,
- fertőzés 2-3 %,
- anyagcsere betegségek 1-2%,
- gyógyszer + környezeti kemikáliák 2-3%.

Mindazonáltal, a fejlődési rendellenességek kétharmadában multifaktoriális okot feltételeznek. Ezek a fejlődési rendellenességek számos, genetikai és exogén tényező együttes hatásának a következményei. Minél több gén játszik szerepet egy normális, vagy kóros jellemző kialakulásában, annál érzékenyebb a rendszer egyéb, esetleg exogén tényezőkre is. Az egyértelműen monokauzális eredetű betegségeknél, vagy fejlődési rendellenességeknél is előfordulhat, hogy noha a kiváltó tényező ugyan jelen van, az anomália nem alakul ki. Ez egyaránt vonatkozik a „tisztán” exogén okokra, valamint a monogénes zavarokra. Például: az autoszomális dominánsan öröklődő irishiánynál, a génhordozók 10%-a nem betegszik meg. Ebben az esetben a gén csökkent penetrációjáról beszélünk. Ez a tény arra utal, hogy egyéb genetikai és/vagy az exogén tényezők jelenléte vagy hiánya szükséges a kóros fenotípus létrejöttéhez. A multifaktoriális eredetű fejlődési rendellenességek felléptét azzal magyarázzák, hogy több genetikai és exogén tényező együttes hatása a zavarra való hajlam variabilitását okozza. Bizonyos érzékenységi határon túl aztán, egy más körülmények között jól tűrt inger, fejlődési zavarhoz vezethet [1-3, 5].

Ennek alapján várandós asszonyoknál még a kis kockázatot is kerülni kell. Igen fontos, hogy a várandós kismamák gyógyszerfelhasználása ésszerű kérétek között maradjon, kizárólag orvos vagy gyógyszerész javallata alapján, folyamatos monitorozás mellett történjen. A kismamák ez irányú tájékoztatása, a túlzott, felesleges gyógyszeresedés potenciális veszélyére történő figyelemfelhívás gyógyszerészi feladat.

A teratogén gyógyszerek

A teratogén gyógyszerek, melyek bizonyítottan fejlődési rendellenességet okoznak az embrióban, a fenti csoportosítás szerint az 5. kockázati kategóriába sorolandók.

Kiemelkedően fontos, hogy minden 5. kategóriába tartozó gyógyszer expedíálása előtt kérdezzük meg a reprodukív korú nőbetegektől, hogy várandós-e, terveznek-e a közeljövőben családot alapítani vagy a

nemi életet élő nők esetében gondoskodnak-e a gyógyszer szedése mellett a párhuzamos orális fogamzásgátlásról.

Létfontosságú, hogy ezen gyógyszerkészítményeket a mindennapi expedíálás során a várandós kismamák esetében kiszűrjük, megakadályozva ezzel az esetleges fatális következményt.

Ilyen esetben az elsődleges és a legfontosabb teendők az orvossal történő kapcsolatfelvétel. Ha nem sikerül a kezelőorvost utolérni, akkor minden esetben meg kell tagadni az azonnali gyógyszer expedíálást. Továbbá jelölni kell az orvosi vényen, hogy az expedíálás miért nem történt meg. A vényt lássuk el dátummal, aláírással és a gyógyszerterát egyértelműen beazonosítható bélyegző lenyomattal. Célszerű az EESZT (Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér) alkalmazása során a gyógyszerésznek élni azzal a lehetőséggel, hogy az expedíálás során észlelt problémákat az orvos felé a Tér közbeiktatásával küldi el.

A teratogén gyógyszereket az általuk okozott fejlődési rendellenességek előfordulási valószínűsége alapján erősen, közepesen és gyengén teratogén kategóriába soroljuk [5, 14, 17, 19].

Erősen teratogén gyógyszerek

Izotretinoin

Az izotretinoin (Roaccutan, Aknenormin, Inerta, Medinac) kb. 25%-os teratogén kockázatot jelent. E zsírban oldódó A-vitamin származéknak hosszú a szervezetből való kiválasztódási ideje, éppen ezért szedését követően is hosszabb (4 hetes) fogamzási szünetet ajánlanak. *Az izotretinoin alkalmazása reprodukív korú és nemi életet élő nőkben csak párhuzamos orális fogamzásgátlás mellett alkalmazható* [6, 8, 25].

Acitretin

Az acitretin (Neotigason) is az erősen teratogén gyógyszerek közé tartozik. A készítményt, a bőr azon súlyos keratinizációs zavarainak tüneti kezelésére alkalmazzák, amikor a konvencionális kezelés már nem használ. A Neotigasont csak olyan bőrgyógyász írhatja fel, akinek tapasztalatai vannak a szisztémás retinoidok alkalmazásával, és aki teljes mértékben tudatában van a gyógyszer teratogén hatásának veszélyeire. Szülőképes korú és terhes nőknél tilos alkalmazni, mert a magzat súlyos torzfejlődését okozhatja. A retinoidokra jellemző torzfejlődés főleg a központi idegrendszer, a szív és a vérereket érinti, ezenkívül kialakulhatnak koponya-arc-, csont- és thymusdefektusok. Gyakran spontán abortuszt eredményez. A kongenitális anomália az esetek túlnyomó többségében jelentkezik, még akkor is, ha a beteg az acitretint csak rövid ideig szedte terhessége folyamán. Ha azon-

ban a fogamzóképes korú nő betegsége nagyon súlyos és kezelésére más mód nincs, a Neotigason alkalmazása a teratogén hatás ellenére megfontolandó. Ebben az esetben az alábbi biztonságossági rendszabályok szigorúan betartandók a gyógyszer expediálása során az esetlegesen bekövetkező terhesség kivédésére, a kezelés előtt, alatt, és még három évig a kezelés abbahagyása után:

- Neotigason csak és kizárólag gyógyszerész expediálhatja,
- Neotigason egy vényen csak 30 napra lehet felírni és kiadni nőbetegek részére és a recept csak hét napig lehet érvényes,
- az orvosi vény kiállításának időpontja után több mint hét nappal a receptet lejártnak kell minősíteni. A beteggel közölni kell, hogy kérjen másik receptet a kezelő orvosától. Egyes nőbetegeknél ehhez további negatív terhességi tesztre lehet szükség,
- férfibetegeknek szóló receptek esetében nincs korlátozás a kiadhatóságra és az érvényességre vonatkozóan,
- az expediáló gyógyszerésznek a gyógyszer első kiadása során részletesen és érthetően el kell magyaráznia a teratogenitás veszélyét, a hatásos és folyamatos fogamzásgátlás szükségességét és a Neotigason kezelés alatt vagy három éven belül a kezelés abbahagyása után bekövetkező terhesség következményeit. Különösen oda kell figyelni arra, hogy a beteg biztosan tudatában legyen a veszélynek, és hogy megbízhatóan tudja alkalmazni a szükséges fogamzásgátlót,
- Neotigasonnal kezelt, szülőképes-korú nőknek feltétlenül hatásos és folyamatos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, melyet egy hónappal a kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni, majd a kezelés folyamán és még három évig a kezelés abbahagyása után folytatni kell. A hormonális fogamzásgátlás hatásosságát, különösen első ciklusában, gondosan ellenőrizni kell, minden egyes esetben,
- a gyógyszer expediálása előtt, mindig kérdezzünk rá az alkalmazott orális fogamzásgátlóra. Ugyanis kis dózisu progeszteron készítmények nem használhatóak fogamzásgátlóként, mert fogamzásgátló hatásuk csökkenhet a Neotigasonnal fennálló interakció miatt,
- hívjuk fel a beteg figyelmét arra, hogy a fogamzásgátlás hatásosságát terhességi teszttel négyhetenként ellenőrizni kell. A terhességi tesztek időpontjait és eredményeit dokumentálni kell,
- a fenti szabályok a jelenleg szexuálisan nem aktív nőkre is érvényesek, kivéve, ha a vényíró orvos úgy ítéli meg, hogy meggyőző okok utalnak arra, hogy nem áll fenn a terhesség kockázata,
- minden expediálás során figyelmeztessük a szülőképeskorú nőt, hogy a kezelés alatt, illetve a terápia abbahagyása után két hónapig nem fogyasz-

hat alkoholt (italban, ételben, gyógyszerben). Ugyanis a Neotigason és az alkohol együttes alkalmazásakor etretinát képződik, amely szintén erősen teratogén,

- a gyógyszer hosszú felezési idejű aktív metabolitja (etretinát) miatt nem adhat vért három évig.

Metotrexát

A metotrexátot (Metoject, Trexan, Ebetrexat) aktív rheumatoid arthritisben és súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő betegek kezelésére használják. A metotrexát alkalmazása terhességben ellenjavallt. Adatok állnak a rendelkezésünkre arra vonatkozóan, hogy emberben fokozódik a teratogén kockázat: craniofacialis-, cardiovascularis- és végtagmalformációk alakulhatnak ki. Továbbá a gyógyszer abortusz indukcióra alkalmas. Ezért metotrexát expediálása előtt az alábbi útmutatást tartsuk szem előtt:

- a fertilis korú nők metotrexát kezelésének kezdete előtt a graviditást terhességi teszttel ki kell zárni,
- a metotrexát terápia ideje alatt és a kezelés abbahagyása után fél évig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni,
- a fogamzóképes korú nőket pontosan fel kell világosítani a magzatot veszélyeztető potenciális kockázatokról, ha a metotrexát kezelés során esnének teherbe,
- a metotrexát genotoxikus hatású. Ezért hívjuk fel a metotrexáttal kezelt férfiak figyelmét is arra, hogy a kezelés alatt és azt követően fél évig ne ejtsék teherbe partnerüket, mivel a metotrexát kezelés eredményeként súlyos, esetenként irreverzibilis károsodások alakulhatnak ki a spermatogenezisben.

Közepesen teratogén gyógyszerek

A közepesen teratogén gyógyszerek a magzati fejlődés kritikus időszakában, a szokásos klinikai dózisban történő alkalmazás után a várandósságok 10-19%-ában okoznak fejlődési rendellenességet. Ilyen az **acencumarol** (Syncumar mite) és a **warfarin** (Marfarin), mely az úgynevezett Warfarin-szindrómát okozza. A második és a harmadik trimeszterben károsítják a központi idegrendszert és fetális vérzéseket okoznak [18, 19, 28-30]. ***Már a tervezett fogamzás előtt, vagy a fogamzás bekövetkezése után, tehát a kora várandósságban, de legkésőbb a második trimeszterig kis molekulatömegű heparinkezelésre (LMWH) kell átállítani a beteget, amelyek a következők lehetnek:***

- dalteparin (Fragmin),
- enoxaparin (Clexane),
- nadroparin (Fraxiparine, Fraxodi),
- parnaparin (Fluxum – nincs forgalomban Magyarországon),
- bemiparin (Zibor – nincs forgalomban Magyarországon).

A kis molekulású heparin helyett adható a terhesség alatt acetilszalicilsav (Acizalep, Asa EP, Astrix, Aspirin protect, Asprevin) is alacsony (napi 100 mg) adagban akkor, ha a vénás thromboembolia kockázata nem magas (pl.: varicositas), vagy ha a vénás thromboembolia patomechanizmusában a trombocytá aggregáció szerepel. Ezen túlmenően alkalmazható még praeclampsia, antifoszfolipid szindróma terápiájának részeként is. Az alacsony dózisu acetilszalicilsav rutinszerű alkalmazása az igen súlyos és magas rizikójú mellékhatások kialakulása miatt szigorúan tilos. Csak nagyon indokolt esetben, az előny/kockázat értékelésének individuális mérlegelése után használható. A fent leírtak egyértelműen orvosi kompetenciát igényelnek.

A közepesen teratogén gyógyszerek közé sorolható még:

- **alprostadil** (Alprestil),
- **bicalutamid** (Capro, Casodex),
- **bosentan** (Tracleer),
- **buserelin** (Suprefact),
- **karbetocin** (Pabal),
- **danazol** (Danoval),
- **D-penicillamin** (Metalkaptase),
- **goserelin acetát** (Zoladex),
- **leflunomid** (Arava),
- **miglustat** (Zavesca),
- **mitomicin** (Mitomycin-C),
- **nandrolon dekanóat** (Retabolil),
- **oleum ricini**,
- **ribavirin** (Copegus, Rebetol),
- **tofizopam** (Grandaxin),
- **temazepam** (Signopam).

Közepesen teratogén gyógyszerek a HMG-CoA-reduktáz gátlók is:

- **atorvasztatin és kombinációi** (Sortis, Atorva-Teva, Atoris, Atorvox, Decholest, Amlator, Caduet, Dicartil, Torvalipin, Torvatec, Valongix stb.),
- **fluvasztatin** (Lescol stb.),
- **rozuvasztatin és kombinációi** (Xeter, Crestor, Delipid, Rosutec, Ravalsyo, Roxera stb.),
- **szimvastatin** (Zocor, Andever, Siccor, Simvacol, Simvep stb.).

A várandósság időszakában egyetlen lipidcsökkentő szerről sincs tapasztalatunk, ezért valamennyi idetartozó szer relatíve kontraindikált [19, 24, 31]. Néhány jelentős szerint veleszületett fejlődési rendellenességek fordultak elő olyan csecsemőkben, akiknek az anyja várandóssága alatt HMG-CoA-reduktáz gátló kezelésben részesült. A sztatínok csökkenthetik a mevalonát szintet, ami a koleszterinszintézis egyik prekursora. Mivel a koleszterin és egyéb, koleszterin-bioszintézis eredményeképpen létrejövő köztitermékek a magzati fejlődéshez nélkülözhetetlenek, a HMG-CoA-reduktáz gátlásából eredő potenciális kockázat lehetősége meghaladja a terápia előnyeit a várandósság ideje alatt [20, 22, 23, 26]. **A HMG-CoA-reduktáz gátlók gyógyszerek expediálása során minden esetben meg kell győ-**

ződnünk arról, hogy a fogamzóképes korban lévő nő nem várandós, illetve gondoskodik megfelelő orális fogamzásgátlásról.

Gyengén teratogén gyógyszerek

A gyengén teratogén gyógyszerek közé sorolhatóak azon készítmények, amelyeknek a kritikus időszakban történő alkalmazásakor 10%-nál kisebb a fejlődési rendellenességek kockázata. Ezen készítményeket a kezelőorvos a várható előny és kockázat gondos mérlegelése után javallhatja. Tekintettel azonban a kongenitális abnormitás kialakulásának magas kockázatára, az ezen csoportba tartozó gyógyszerek expediálása előtt minden esetben kérjünk szóbeli megerősítést is a vényt felíró orvostól [7, 9-16, 19, 24].

Ilyen készítmények a következők:

- **karbamazepin** (Neurotrop, Stazepin, Tegretol),
- **lítium** (Liticarb),
- **metronidazol** (Klion, Supplin),
- **paroxetin** (Rexetin, Paretin, Parogen, Apodepi, Paroxat),
- **fenoltalein**,
- **fenitoin** (Diphedan),
- **primidon** (Sertan),
- **szulfametoxazol + trimetoprim** (Sumetrolim, Cotripharm),
- **tetraciklin** (Tetran),
- **doxiciklin** (Doxopharm, Tenutan),
- **valproinsav** (Convulex, Depakine).

Szulfametoxazol + trimetoprim

Fontos megemlíteni, hogy a szulfametoxazol és a trimetoprim kombinációja a kockázat/előny gondos mérlegelése mellett orvosi javallatra alkalmazható várandós kismamák esetében szisztémás antibakteriális szerként. Lényeges, hogy ezen kombináció harmadik trimeszterben való alkalmazása újszülöttnben a magisterus kockázatát növeli. A szulfametoxazol ugyanis verseng a bilirubinnal a szérumbalbuminhoz való kötődésért. Amennyiben az anya Sumetrolimot szedett a szülést megelőzően, az újszülöttnben a születés után még néhány napig jelentős anyai eredetű gyógyszer szint mérhető, amely növeli az újszülöttkori hyperbilirubinaemia, illetve a magisterus kockázatát, ezért az utolsó harmadban ezen gyógyszer alkalmazását kerülni kell.

Fenitoin

Ha az orvos a potenciális előny és kockázat gondos mérlegelése mellett úgy dönt, hogy a fenitoin (Diphedan) terápiát a beteg várandóssága alatt is folytatni kell, akkor az alábbi megállapításokat tartjuk szem előtt az expediálás során:

- minden esetben erősítsük a beteg gyógyszereszedésével összefüggő együttműködését. Fontos hangsú-

- lyozni, hogy az antikonvulzív terápiát nem szabad felfüggeszteni. A gyógyszeres kezelést folyamatosan fenn kell tartani, mert a megvonás nagy valószínűséggel status epilepticust provokálhat, következményes életveszélyes hipoxiával. Ezen állapot teratogenitása az embrióra nézve lényegesen nagyobb, mint az antikonvulzív gyógyszereké,
- egyes kongenitális malformációk, mint pl.: ajak és szájpada hasadék kialakulásának valószínűsége egyidejűleg adott emelt dóziszú folsav (5 mg/nap) adásával csökkenthető. Ezért valamennyi fenitoin kezelésben részesülő várandós figyelmét hívjuk fel arra, hogy a terhességének teljes időtartama alatt gondoskodjon az emelt dóziszú folsav beviteléről,
 - fenitoin terápiában részesülő anyák újszülöttjeinek véralvadási zavaráról számoltak be az első 24 órában. Ezért kiemelten fontos, hogy az újszülött minél előbb részesüljön K-vitamin profilaxisban, Konakion 2 mg/0,2 ml paediatric oldatos injekció formájában. A K-vitamin profilaxis alkalmazása nem célszerű fenitoin terápiában részesülő várandósoknál, a K₁ vitamin ugyanis nem jut át a placenta barrieren, tehát az alkalmazása gravida esetében teljes mértékben felesleges.

Valproinsav

Valproinsav expediálása során az alábbi megállapításokat mindig vegyük figyelembe:

- a méhen belül valproátnak kitett gyermekeknél magas a súlyos idegrendszeri fejlődési zavarok (lassan tanulnak meg járni, beszélni, nyelvi zavarok és memória zavarok jellemzik – 30-40%) és a veleszületett fejlődési rendellenességek (10%) kialakulásának kockázata. Az autizmus és a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) kockázata magasabb,
- a kockázat dóziszfüggő: minél nagyobb a dózis, annál nagyobb az esély a fejlődési rendellenességre,
- nem szabad felírni a valproátot leánygyermeknek, serdülő lányoknak, fogamzóképes vagy terhes nőknek, kivéve, ha a többi kezelés hatástalan vagy nem tolerálható,
- az epilepszia kezelésére a valproát terhesség alatt ellenjavallt, kivéve, ha megfelelő alternatív kezelés nem érhető el,
- a valproát-kezelés ellenjavallt a migrénes rohamok megelőzésére és a bipoláris zavar kezelésére terhes nők és azon fogamzóképes nők számára, akik nem használnak hatékony fogamzásgátló módszert,
- ha a valproát-kezelést folytatják a terhesség ideje alatt, akkor a beteg részére az alábbi utasításokat kell adnunk:
 - a napi adagot a beteg számos kisebb adagra ossza szét és ennek megfelelően vegye be a nap során. A várandósoknál a nyújtott hatóanyag-leadású gyógyszerformák előnyösebbek, így a magas plazma-csúcskoncentrációk elkerülhetők,

- a terhességet megelőző és a terhesség alatti folsavpótlás csökkentheti a velőcső-záródási rendellenességek kockázatát, amellyel minden várandósság esetében számolni kell. Ezért feltétlenül javasoljuk, az emelt dóziszú folsav szubsztitúciót (6 mg/nap). A magas dóziszú folsav pótlást legalább az első trimeszter végéig fenn kell tartani, így nagyobb valószínűséggel védhető ki a velőcső záródási rendellenességek kialakulása,
- a non-adherencia a terhesség alatt végzetes lehet. Ugyanis az anyai tónusos-clonusos roham és hypoxiával járó status epilepticus az anyai és a magzati halálozás kiemelt kockázatával járhat [37-41].

A gyógyszerész feladata, hogy a beteg gyógyszerbiztonságát erősítse, ideértve a hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának fontosságát. Meg kell győződnünk arról, hogy a beteg a megfelelő tájékoztatást megkapta a valproát alkalmazását illetően. Tudatosítani kell a beteggel, ha terhességet tervez, vagy azt gyanítja, akkor azonnal keresse fel kezelőorvosát, de ne hagyja abba a valproát kezelést.

A fetotoxikus gyógyszerek

A gyógyszerek e csoportjában a várandósoknál történő alkalmazásuk után fejlődési rendellenességek kialakulásától nem kell tartani, de a magzati fejlődést és ez által az újszülöttek-csecsemők egészségét kedvezőtlenül befolyásoló hatásuktól igen. Éppen ezért alkalmazásuk során e fetotoxikusságukra is figyelemmel kell lenni és arra, hogy a kritikus periódusok eltérnek a teratogénekre jellemzőnek mondott időszakoktól. Ugyanakkor nagyon fontos elkülöníteni az erősen és enyhén fetotoxikus gyógyszereket. Míg az előbbieket maradandó károsodást okozhatnak a magzatban majd a gyermekekben, addig az utóbbiak enyhébbek, gyakorta reverzibilisek és/vagy orvosilag hatékonyan kezelhetőek [14, 17, 20]. Ezért az expediálás során ezen információk tudatában járjunk el és szükség esetén kezdeményezzünk konzultációt a kezelőorvossal.

Erősen fetotoxikus gyógyszerek

Az erősen fetotoxikus gyógyszerek közé az alábbi hatástani csoportok gyógyszerkészítményei tartoznak:

- *angiotensin-konvertáló enzimgátlók,*
- *angiotenzin II antagonisták,*
- *renin-inhibitorok.*

Ezen gyógyszercsoportba tartozó készítményeket a várandósság első trimeszterében nem javasolt, míg a második és a harmadik trimeszterében kontraindikált alkalmazni, mert a magzatban csökkenti a vesefunkciót, koponyacsontosodási zavarokat okoz és oligohydramnion alakul ki. Az újszülött esetében veseelégtelenség, hypotensio és hyperkalaemia kialakulásával

kell számolni [19, 32-36]. *Az erősen fetotoxikus gyógyszerek hatástani csoportjaiba tartozó gyógyszerkészítményeket a második és a harmadik trimeszterében lévő várandós kismama részére tilos expedálni. Vegyük fel a kapcsolatot a felíró orvossal, illetve észrevételeinket a már korábban leírt módon az orvosi vényen szakszerűen dokumentáljuk.*

Az angiotenzin-konvertáló enzimgátlók és kombinációi hatóanyagait az **I. táblázatban** soroljuk fel. Az angiotenzin II antagonistákat és kombinációikat a **II. táblázatban** soroljuk fel.

Renin-inhibitor az aliskiren (de ilyen hatóanyag jelenleg nincs forgalomban Magyarországon).

Az enyhén fetotoxikus gyógyszerek közé sorolhatók a pajzsmirigy túlműködés gyógyszerei [metotirin (Tiamazol), propicil (Propiltiouracil)], a béta-receptor blokkolók, a kortikoszteroidok, a hipoglikémiát okozó orális antidiabetikumok például: gliklazid (Diaprel, Gliclada), glibenklamid (Gilemal), gliquidon (Glurenorm), glimepirid (Amaryl, Dialosa, Gliprex) és az akarbóz (Glucobay) [17-21, 27].

A hipoglikémiát okozó orális antidiabetikumok hatására a várandósság végén a magzatban, illetve az újszülöttben is olyan mértékben csökkenhet a vércukorszint, hogy súlyos, hosszantartó (4-10 nap) hipoglikémia tüneteivel kell számolni. Ha a terhesség során hipoglikémiát okozó orális antidiabetikumokat használnak, akkor a szülés várható időpontja előtt legalább egy hónappal fel kell azt függeszteni, és más terápia alkalmazásával (inzulin) kell fenntartani a normálist leginkább megközelítő vércukorszintet. Ez orvosi kompetenciát igényel.

Az enyhén fetotoxikus gyógyszerek várandósoknál történő helyes alkalmazásáról egy későbbi cikkben számolunk be (gyógyszerész által adható készítmények indikációk szerinti felosztásban).

Összegzés

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a várandós kismamák gyógyszerelése igen összetett és felelősségteljes feladat, amely során a gravida, illetve az embrió/

I. táblázat

Angiotenzin-konvertáló enzimgátlók és kombinációi

Angiotenzin-konvertáló enzimgátlók	Angiotenzin-konvertáló enzimgátlók diuretikumokkal kombinálva	Angiotenzin-konvertáló enzimgátlók kalcium-csatorna blokkolókkal kombinálva
benazepril (Lotensin)	benazepril (Lotensin HCT)	lizinopril és amlodipin (Lisonorm, Lisonorm-Forte)
kaptopril (Aceomel, Tensiomin)	cilazapril (Inhibace Plusz)	perindopril és amlodipin (Covercard, Valongix)
cilazapril (Inhibace)	enalapril (Co-Enalapril-Hexal, Co-Enalapril-Ratiopharm, Co-Renitec, Ednyt HCT, Enap-HL, Renitec Plusz)	ramipril és felodipin (Triasyn)
enalapril (Ednyt, Enalapril 1a Pharma, Enap, Enapril, Renitec)	fozinopril (Fosicard Plus)	ramipril és amlodipin (Egiramlon)
fozinopril (Monopril, Noviform, Duopril, Fosicard plusz)	lizinopril (Lisopress-HCT)	trandolapril és verapamil (Tarka)
lizinopril (Lisopress, Lisonorm)	perindopril (Co-Perineva, Co-Prenessa, Coverex-AS Komb, Pretanix Komb)	
perindopril (Coverex-AS, Levenor, Perindopril 1a Pharma, Perindopril Actavis, Perineva, Prenessa, Ranbapril, Vidotin)	quinapril (Accuzide, Quinapril-HCT Hexal)	
Quinapril (Accupro)	ramipril (Amprilan HD, Amprilan HL, Hartil HCT, Meramyl HCT, Ramace Plusz, Ramipril HCT-Zentiva, Tritace HCT)	
ramipril (Amprilan, Hartil, Meramyl, Ramace, Ramipril-Zentiva, Tritace)		
trandolapril (Gopten)		

II. táblázat

Angiotenzin II antagonisták és kombinációi

Angiotenzin II antagonisták	Angiotenzin II antagonisták diuretikumokkal kombinálva	Angiotenzin II antagonisták kalcium-csatorna blokkolókkal kombinálva
kandezartan (Karbis)	kandezartan (Karbicombi)	telmizartan és amlodipin (Twynsta, Tamloset)
eprozartan (Teveten)	irbezartan (Coaprovel, Ebrit HCT, Co-Irabel, Irprestan HCT)	valzartan és amlodipin (Exforge)
irbezartan (Aprovel, Ebrit, Irabel)	lozartan (Co-Arbartan, Hyzaar, Lavestra H, Losartan HCT, Portiron HCT, Tervalon HCT)	lozartan és amlodipin (Tenloris)
lozartan (Arbarten, Cozaar, Hyzaar, Lavestra, Losartan 1a Pharma, Portiron, Prelow, Rasoltan, Tervalon)	telmizartan (Micardisplus, Pritorplus, Tanydon HCT)	
telmizartan (Micardis, Pritor, Tanydon, Tolura)	valzartan (Diovan-HCT, Co-Valsacor, Valsartan-HCT)	
valzartan (Diovan, Valsacor)		

magzat élettani paramétereit időről-időre változnak. A gyógyszerek felhasználásának széleskörű ismerete, a gravidák folyamatos és biztonságos gyógyszerellátása kiemelt gyógyszerészeti feladat. A várandósgondozás mindig csapatmunka, ahol a team valamennyi tagja egy adott egészségügyi szakterület specialistája. Ezért a szülész-nőgyógyász, a belgyógyász, a dietetikus, a diabetológus és a háziorvos mellett lényeges, hogy szerepet kapjon a gyógyszerész is.

IRODALOM

1. Weinstein, M. R.: Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: F. N. Johnson (ed.): Handbook of lithium therapy. MTP press, Lancaster 1990. – 2. Briggs, G. G., R. K. Freeman, S. J. Yaffe: Drugs in pregnancy and lactation, 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1990. – 3. Welsch, F.: Teratology 46, 3-14 (1992). – 4. Schwetz, B. A., R. E. Morissy, F. Welsch, R. A. Kavlock: Environ. Health Perspect. 94, 265-268 (1991). – 5. Schwetz, B. A.: Teratology 45, 337-339 (1992). – 6. Eléfant, E., M. Boyer, P. Boyer, B. Galiot, C. Roux: Teratology 46, 35-44 (1992). – 7. Chamlers, R. J. G.: Brit. J. Obstet. Gynaecol. 99, 276-278 (1992). – 8. Ehlers, K., H. Stürje, H.-J. Merker, H. Nau: Teratology 46, 117-130 (1992). – 9. Teratology Society: Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. Teratology 44, 1-6 (1991). – 10. Shoham, Z., A. Zosmer, V. Insler: Fertil. Steril. 55(1), 1-11 (1991). – 11. Brunskill, P. J.: Brit. J. Obstet. Gynaecol. 99, 212-215 (1992). – 12. Zalstein, E., G. Koren, T. Einarson, R. M. Freedom: Am. J. Cardiol. 65, 817-818 (1990). – 13. Danielsson, B. R. G., M. Danielson, E. Rundquist, S. Reinland: Teratology 45, 247-258 (1992). – 14. Kleinebbrecht, J., Michaelis, S. Koller: Factors associated with malformations of heart and great vessels. Teratology. 24 43A (1981). – 15. Czeizel E., Sankaranarayanan, K.: Mut. Res. 128, 73-103 (1984). – 16. Diliberti, J. H., Farndon, P. A.: Amer. J.

Med.genet.19, 473 (1984). – 17. Robert, E.: Cong.Anom. 28, 71-80, Suppl. (1988). – 18. Briggs, G. G., R. K. Freeman: Drugs in pregnancy and lactation. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore (1990). – 19. Czeizel E.: Issues and Reviews in Teratology. 6, 85-124 (1997). – 20. Martindale: The Complete drug reference. 38th ed., Edited by Alison Brayfield The Pharmaceutical Press, London (2014). – 21. Kleinebrecht J., Franz J., Windorfer A.: Gyógyszeres kezelés terhességben és szoptatás alatt. Golden Book Kiadó, Budapest (1999). – 22. Baranyi É., Békefi D., Sövényi J.: Cukorbetegség és terhesség (Belgyógyászati gondozás) Medicina (1990). – 23. Papp Z.: A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve. Semmelweis Kiadó (2009). – 24. Török J.: Középpontban a nők. Galenus Kiadó (2010.) – 25. Czeizel E.: A medicinának várandósság alatti alkalmazásának haszna és veszélye. Dictum Kiadó (2012.) – 26. Gyógyszer kódex. UBM Medica (2011.) – 27. Karádi I.: A kardiovasculáris terápiás konszenzus konferencia lipidcsökkentő ajánlásai (Metabolizmus, 2004. március). – 28. Halmos T.: Bevezető az Orvostovábbképző Szemle Diabetológiai különszámához, 2004. november. – 29. Warkany, J.: Teratology. 14, 205-210 (1976). – 30. Whitfield, M. F.: Arch. Dis. Child. 55, 139-142 (1980). – 31. Stevenson. R. E., Burton, M.: JAMA, 243, 1549 (1980). – 32. Gyires K., Fürst Zs.: A farmakológia alapjai. Medicina Kiadó (2011.) – 33. Barr Jr., M., M. Cohen Jr.: Teratology 44, 485-495 (1991). – 34. Kreft-Jais, C., Plouin, P. F.: Brit. J. Obstet. Gynaecol. 95, 420 (1988). – 35. Broughton Pipkin, F., P. N. Baker, E. N. M. Symonds: Lancet 2, 96 (1989). – 36. Methy, N., N. Modi: Lancet 2, 96 (1989). – 37. Barr Jr., M., M. Cohen Jr.: Teratology 44, 485-495 (1991). – 38. Weston. J., Bromley, R., Jackson, C.F. et al.: Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: condential malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. – 39. Bromley, R.L., et al.: Epilepsia 51 (10), 2058-65 (2010). – 40. Cummings C et al.: Arch Dis Child 96, 643-647 (2011). – 41. Meador, K. et al.: NEJM 360(16), 1597-1605 (2009). – 42. Thomas, S.V. et al.: Epilepsy and

Behaviour (13), 229-236 (2008). – 43. Meador, K.J., et al.: Lancet Neurol 12(3), 244-52 (2013). – 44. Christensen, J. et al.: JAMA 309(16), 1696-1703 (2013). – 45. Cohen. M.J. et al.: Epilepsy Behav. 22(2), 240-246 (2011).

BIRINYI P., HORVÁTH A.: **Prenatal care. Part I.: Teratogene and foetotoxic drugs**

The treatment of pregnant mothers is a very complex and responsible task, where the physiological parameters of the

gravid patient, and the embryo/fetus change from time to time. A wide range of knowledge about the safe administration of medicines and the continuous supply of these therapeutical agents to gravid patients is the major pharmaceutical task. Pregnancy care is always teamwork, where each member of the team is a specialist in a particular healthcare field. Therefore, it is highly important that pharmacists also take part in the therapy besides the obstetrician-gynecologist, the internist, the dietitian, the diabetologist, and the general practitioner.

¹Mikszáth Gyógyszertár, 1088 Budapest Mikszáth Kálmán tér 4.

²Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar Farmakognóziái Intézet 7624 Pécs, Rókus u. 2.

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



GYERMEKPRAXIS ÁTADÓ PÉTERVÁSÁRÁN

Pétervásárán, Heves megyében (Eger és Salgótarján 25 km-es körzetében) házi gyermekorvosi praxis, néhány éve felújított Egészségügyi Központban, új eszközökkel, jól felszerelt rendelővel, ingyenesen átadó. A praxis betöltéséhez NEAK támogatás (12 millió Ft) pályázható. A praxis jól karbantartott, rendezett, szakképzett, precíz asszisztenciával biztosított. A létszám kiegyensúlyozott, központi ügyelet biztosított. Praxislétszám 671. Elérhetőség: (+36-30) 737-4468.

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kar

2019. év II. félévi kötelező szinten-tartó továbbképzése

Az SZTE Gyógyszerésztudományi Kara 2019. őszén is meghirdeti megújult tematikával a

SZENT-GYÖRGYI NAPOK

rendezvény sorozat keretében a nagy érdeklődésre számot tartó kötelező szinten-tartó továbbképzését

„Hét Csillagos Gyógyszerész”

címmel

2019. november 15-17.

Bővebb információ a www.gyoftex.hu honlapon a tanfolyamok, ezen belül a kötelező szinten-tartó menüpont alatt található. Itt lehetőség van a kollegák jelentkezésére is.