

**Nagy dózisú benzodiazepin-származékkal
elkövetett öngyilkossági kísérlet hatása a terhesség
kimenetelére, egy egyedülálló teratologiai modell
elemzése**

„Doktori (PhD)-értekezés”

Dr. Gidai János

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

Egyetemi tanár, intézet igazgató dékán

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezetők: Dr. Kriszbacher Ildikó

Egyetemi docens, tudományos dékánhelyettes

Dr. Ács Nándor

Egyetemi docens, igazgató helyettes (SE II.sz.

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika)

Pécsi Tudományegyetem,

Egészségügyi Főiskolai Kar

Pécs, 2008.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés
 1. 1 A fejlődési rendellenesség fogalma és osztályozása
 1. 2 A congenitalis abnormitások kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei
2. Az öngyilkossági kísérlet, mint humán teratológiai modell
 2. 1 Bevezetés
 2. 2 Módszerek
 2. 3 A vizsgálat első szakasza: visszamenőleges megállapítások az önmérgező terhes nőkről
 2. 4 A vizsgálat második szakasza: gravidák folyamatos ellenőrzése
 2. 5 A vizsgálat harmadik szakasza: terhes nők folyamatos ellenőrzése, egy minden 15 és 50 év közötti páciensre kiterjedő alapos vizsgálattal
 2. 6 Adatok feldolgozása
 2. 7 Vizsgálati kritériumok
 2. 8 Kontroll populáció
 2. 9 Eredmények
 2. 10 Összefoglalás
 2. 11 Az önmérgező modell korlátai szintén nyilvánvalók.
3. A benzodiazepinek farmakológiája
 3. 1 A benzodiazepinek hatásai, mellékhatásai
 3. 2 A benzodiazepinek javallatai és ellenjavallatai
 3. 3 A benzodiazepinek farmakokinetikája és metabolizmusa
 3. 4 Toxicitás
 3. 5 Tolerancia, dependencia
4. Nagy dózisú alprazolammal elkövetett öngyilkossági kísérletek hatása a terhesség kimenetelére
 4. 1 Bevezetés
 4. 2 Eredmények
 4. 3 Tárgyalás
5. Nagy dózisú medazepammal elkövetett öngyilkossági kísérlet hatása a terhesség kimenetelére
 5. 1 Bevezetés
 5. 2 Eredmények

5. 3 Tárgyalás

6. Nagy dózisú diazepammal elkövetett öngyilkossági kísérlet hatása a terhesség kimenetelére

6. 1 Bevezetés

6. 2 Módszerek

6. 3 Eredmények

6. 4 Tárgyalás

7.A chlordiazepoxid teratogén és fetotoxikus hatása 35 öngyilkossági kísérletet elkövetett gravidánál

7. 1 Bevezetés

7. 2 Eredmények

7. 3. Összefoglalás

8. A musculo-sceletalis defectusok arányának emelkedése a nagy dózisú nitrazepammal öngyilkossági kísérletet elkövető anyák újszülötteiben

8. 1 Bevezetés

8. 2 Eredmények

8. 3 Összefoglalás

9. Felhasznált irodalom

10. Táblázatok

1. BEVEZETÉS

1. 1 A fejlődési rendellenesség fogalma és osztályozása

A *congenitalis anomália* magyar megfelelője a fejlődési zavar vagy veleszületett rendellenesség és ez számos kategóriát foglal magába: születés után jelentkező genetikai betegségek, fejlődési rendellenességek, magzati betegségek, méhen belüli súlynövekedés visszamaradás, értelmi és érzékszervi fogyatékoságok, stb... Témánk szempontjából a morfológiai-struktúrális congenitalis anomália kategória, a *congenitalis abnormitás* a legfontosabb, amelyet magyarra fejlődési rendellenességként fordítunk, de a továbbiakban a nemzetközi gyakorlatnak megfelelően a CA rövidítést használom.

A CA-kat több szempontból lehet osztályozni. Az egyik osztályozás alapja a várandósság időszakai szerinti elkülönülésen nyugszik.

Az élet fogamzás, és a születés közötti, átlagosan 266 napos időszakát érdemes három időszakra elkülöníteni:

1. A fogamzást követően a megtermékenyített petesejt, a zygota elkezdi osztódni és megindul a méh felé, ahová az első hét végére ér el. A következő héten a már szederszerű blastocysta hozzá kezd beágyazódásához a fogadására felkészült méhnyálkahártyába. Ebben a beágyazódás előtti (ú.n. *praeimplantatio periódusban*) a zygotában és blastocystában még összegek vannak, így ha drasztikus ártalom éri őket elpusztulnak, míg a kevésbé drasztikus ártalmakat követően a károsodott sejteket a többiek teljes egészében pótolják. Ezt a jelenséget a „minden-vagy-semmi” szabálynak nevezzük, mivel a magzati fejlődés első 14 napjában (ez a kimaradó havivérzés előtti 2 hét) semmiféle fejlődési rendellenesség nem alakulhat ki, mivel a magzatkezdemény elpusztul (ilyenkor legfeljebb a havivérzés néhány napos késedelme hívhatja erre fel a figyelmet) vagy éppen születik meg.

2. Az *organogenesis*, vagyis az embrió szerveinek és testformáinak kialakulása a DNS-ükben specializálódó őssejtekből a fogamzástól számított 15. napon veszi kezdetét és döntő részt az 56. napig tart, tehát a 8. hét végére be is fejeződik. A súlyosabb fejlődési rendellenességek ebben az időszakban alakulnak ki, noha a különböző fejlődési rendellenesség egységeknél eltérő a kialakulási ideje, ún. kritikus időszaka. Például az anencephalia a 21. és 24., míg a spina bifida aperta a 24. és 28. nap között alakulhat ki, noha ugyanazon fejlődési rendellenesség egységnek a megnyilvánulásai. A fejlődési rendellenesség megjelenés alapján ezért következtethetünk kialakulási idejükre, ebből adódóan a kiváltásukban szerepet játszó ártalmak (ún. teratogén hatások) érvényesülési idejére is. A magzati fejlődés említett 8. hetével azonban nem minden magzati szerv fejlődése fejeződik be morfológiai szinten. A hátsó szájpadhasadék kialakulásának kritikus időszaka például a magzati fejlődés 56. és 75. napja közé esik. Az ideg- és csontvázrendszerben azonban még a későbbiekben is kialakulhatnak fejlődési rendellenességek. Az embriót ért ártalmas hatásoknak ekkor tehát már három következménye lehet: (a) magzati elhalás, amelyet a klinikumban spontán vetélésnek nevezünk, (b) fejlődési rendellenességek, és (c) épen születés a magzati sejtek, szövetek és szervek regenerációjának vagy az ártalmas hatás enyhességének köszönhetően.

3. A magzati fejlődés leghosszabb, a 8. héttől induló *mennyiségi és érési fejlődési időszakában* a testi felépítésében és szerveinek struktúrájában már többé-kevésbé kialakult magzatban megindul a gyors mennyiségi fejlődés, amely együtt jár a szervek működésének az „érésével”, vagyis a születés utáni életre való felkészüléssel. A magzati fejlődés 12. hete után kezd működni az immunológiai rendszer, ettől kezdve számolhatunk gyulladásos reakciókkal/betegségekkel is. Így ebben az időszakban a drasztikus ártalmak magzati halálhozhoz (késői spontán vetéléshez vagy halvaszületéshez) vezethetnek, ritkán a fejlődési rendellenességek kialakulásával is számolni kell, leggyakoribbak azonban a magzati betegségek (ún. fetopathiák), de szerencsére ilyenkor is jó esély van a kisebb ártalmakat követően a teljes helyreállásra és az egészségesen születésre.

A CA-k osztályozhatók súlyosságuk szerint is, e szerint lethális (az esetek több mint felében halálhoz vezet), súlyos (orvosi beavatkozás nélkül halálos és/vagy életre szóló fogyatékossgot okozó lehet) és enyhe (orvosi beavatkozást igényelnek, de ennek elmaradásakor sem kell számolni súlyos kimenetellel) CA fokozatokat különítünk el. A nemzetközi szakirodalomban a lethális és súlyos CA-kat együttesen szokás „major” CA-knak nevezni. Itt említjük meg a minor anomáliákat, amelyek a fejlődés szokatlan morfológiai variációi (pl. a szemek közötti távolság rövidege: hypotelorismus vagy hosszúsága: hypertelorismus), amelyek orvosi kezelést nem igényelnek és bár a

diagnosztikában, különösen a multiplex CA-kban segítségünkre lehetnek az adott kórkép azonosításában, önmagukban nem kórjelzők.

Közegészségügyi szempontból a *CA-k gyakorisága* a leglényegesebb, hiszen valamely betegség-csoport vagy kórkép társadalmi jelentősége az áldozatok számán mérhető le. E szerint gyakori (1 ezrelékes vagy ennél magasabb), közepesen gyakori (0. 1- 0. 99 ezrelékes), ritka (0. 01- 0. 099 ezrelékes) és nagyon ritka (0. 01 ezreléknél ritkább) CA egységeket különítünk el.

A CA-k *kóreredeti értékelés* alapján feltétlenül el kell különíteni az izolált és multiplex CA-kat.

Az *izolált CA-* kategóriába az egy szervre vagy szervrendszerre lokalizálódó CA-k tartoznak. Ezen belül is három csoporttal számolunk.

(1) Az egyedüli CA lényegében egy jól körülhatároló CA-t jelent, ilyen, pl. az ajakhasadék.

(2) A szekvencia azt jelenti, hogy egy elsődleges CA-hoz szinte törvényszerűen társul egy másodlagos CA, ezért az utóbbi nem tekinthető önálló CA-nak. A két legjobb példa erre a spina bifida aperta és a diaphragma hernia. A spina bifida apertához gyakorta társul másodlagos hydrocephalus és dongaláb. A diaphragma CA szinte mindig együtt jár a tüdő összenyomatása miatt tüdő hypoplasiával és a szív mechanikus eltolása miatt dextrocardiával.

(3) a komplex CA-k valamely szervben belüli (pl. a szívben a Fallot- tetralógia) CA-k kombinálódását jelentik, amelyeket már leírtak külön CA-egységként vagy még nem.

A *multiplex CA-k* több különböző szerv vagy testrész CA-inak a kombinálódását jelenti. Ezen belül is három csoportot érdemes elkülöníteni.

(1) CA-szindrómák háttérében kromoszóma-aberrációk (pl. Down kór), génmutációk (aniridia-Wilms tumor) és teratogén (rubeola-vírus) okozta szindrómák állhatnak.

(2) a CA-asszociációk létrejöttükora CA-k társulása bizonyosan nem véletlenszerű (pl. CHARGE), de az ok még nem ismert.

(3) Végül a különböző CA-k véletlenszerű kombinációjával is számolni kell. Ez utóbbiak elég ritkák lennének, ha már jobban ismernénk a különböző kórokokra visszavezethető multiplex CA-egységeket.

Végül újabban szokás *kialakulásuk mechanizmusa* szerint is osztályozni a CA-kat. Ha létrejöttüknek, belső: genetikai oka van malformációról írunk és beszélünk. Ha CA-kat külső okok idézik elé, akkor nevük diszrupció. Ha a CA-k háttérében mechanikai okok állnak, akkor deformáció névvel illetjük e CA-kat. Ha viszont a szövetek kóros kialakulására vezethetők vissza, akkor dysplasia a megnevezésük.

Legfontosabb a CA-k kórokok szerinti értékelése lenne, hiszen az igazi tudást az okok ismerete jelenti. E szerint a következő kóroki kategóriákat és csoportokat különítjük el.

Genetikai

Génmutációk (ezek történhetnek mind a nukleáris, mind a mitokondriális DNS-ben)

Kromoszóma-aberrációk (lehetnek számbeliek és struktúrálisak)

Külső eredetű

Teratogének (fizikai, kémiai, mikrobiális, stb...)

Maternális kórokok (betegségek, mint diabetes mellitus és betegségek tünetei, pl. láz)

A genetikai (poligén) hajlam és külső (provokáló) hatások interakciója.

Sajnos a CA-k több mint 15 %-ában jelenleg még nem ismerjük a kórokokat, ezért ilyen szempontból történő végleges értékelésüknek még nem érkezett el az ideje.

A CA-k *népegészségügyi jelentőségét* főleg két jellegzetességük adja meg, amiből következik a harmadik jellegzetességük:

1. a CA-k olyan rendellenességeket jelentenek, amelyből teljes helyreállítás, „gyógyulás” nem igen érhető el. Ha valakinek végtaghiányos rendellenessége van, legfeljebb műkézzel pótolható végtagja. A spina bifida aperta (nyitott-gerinces) újszülöttek a korai és komplex műtéti, beavatkozásokkal ugyan ma már általában megmenthetők, de egészségük teljes épsége nem adható vissza. A Down kórosok komplex és szakszerű fejlesztésének köszönhetően már nem „mongol idióták”, vannak, akik már írni és olvasni is képesek, mégis az értelmi képességek szokásos spektruma számukra nem biztosítható. Ezzel szemben egy tüszős mandulagyulladás, influenza és sok más betegség után igen jó az esélyünk a teljes gyógyulásra.

2. A CA-k kezdete a legkorábbi időszakra esik, hiszen csaknem mindig már a *születéskor* érzékelhetők. Sőt, kialakulásuk még ennél is korábban, általában a magzati fejlődés II. és III. hónapjában történik. Így míg a rosszindulatú daganatos betegségek, és a legtöbb halálozást okozó szív és érrendszeri betegségek általában az emberi élet második felében jelentkeznek, a CA-k születésüktől kezdve megkeserítik az emberek életét.

Újabban a betegségek népegészségügyi jelentőségét már nem gyakoriságukon és halálozásukon, hanem az elvesztett életévekben, illetve a károsodott életévek mennyiségén mérik.

3. A CA-k orvosi szempontból egyetlen optimális megoldása, ezért *megelőzésükben rejlik*. Sokáig ezt még a szakemberek is hiú reménynek tartották. Ezzel szemben az elmúlt 15 év kutatásai, elsősorban a magzatvédő-vitaminokra gondolok, igen jelentős sikereket értünk el a CA-k elsődleges megelőzésében is. Ennek azonban általában feltétele a kórokok megismerése, mivel hatékonyan harcolni csak az azonosított ellenségekkel szemben lehet.

1. 2 A congenitalis abnormitások kórerediti kutatásának vizsgálati módszerei

A CA-k kórerediti kutatásában három fő irányzat különíthető el:

1. Az állatkísérletek.

Sajnos a CA-k kutatásában az állatkísérletek csak modellként hasznosíthatók, közvetlen orvosi hasznuk ritkán adódik. A magyarázat sokrétű. Egyrészt az állatok és az emberi faj génállományában ugyan meglepően kicsi az eltérés, mégis a genom szervezettsége és megnyilvánulása alapvetően eltér az emberekben. Míg az állatfajokban a fontosabb betegségek általában a Mendel-szabályok szerinti monolokuszos öröklődést mutatják, addig az emberi egészség elsőszámú közellenségei csaknem mindig a poligénes hajlam és azt ezt provokáló környezeti hatások eredői, ezért rájuk a Galton szabályok érvényesek. Másrészt a magzat fejlődése során rendellenességet előidéző külső tényezők is alapvető eltérést mutatnak az ember és a különböző állatfajok között. Elég arra utalni, hogy a humán magzatokban eddig legsúlyosabb CA-tragédiát okozó talidomid (egy gyógyszer ismert neve a Contergan) patkány kísérletekben nem bizonyult teratogénnek.

Ezzel szemben az orvoslásban már több mint 100 éve használt acetilszalícilsav (közismert nevén az Aspirin) a vemhes rágcsálok magzatjaiban, gyakran okoz súlyos rendellenességeket, az emberi magzatokban, pedig bizonyosan nem. Így sajnos állítható, hogy a CA-k végső „teszt” objektuma csak az ember lehet.

2.Klinikai megfigyelések

Az orvosi hozzájárulás a CA-k kóreredetének megismerésében az eset ismertetéseknek (ú.n. kazuisztikáknak), a klinikai beteganyagok feldolgozásának és a kettős-vak ellenőrzött kutatásoknak (ú.n. randomizált kontrollált kutatásoknak = RCT) köszönhető. Az esetismertetések azonban általában olyan kiragadott és érdekes összefüggésekre utalnak, amelyek egyediségük miatt ritkán általánosíthatók. A klinikai beteganyagok feldolgozásakor a két legnagyobb gond a kiválasztottságukból („selection bias”) adódik, hiszen kórházba már csak a legsúlyosabb esetek kerülnek, ráadásul általában nincs megfelelő kontrolljuk. A klinikai kutatás legmagasabb szintjét jelentő RCT-re várandósokban, pedig általában nem kerülhet sor etikai okokból. Így elismerve, hogy a CA-k kórokainak megismerésében a jó szemű és felkészült orvosoknak komoly szerepük volt, semmiképpen sem tagadhatók e klinikai megközelítésnek a korlátai.

3.Az epidemiológia kutatások

Az epidemiológia, vagyis a járványtan a tömegméretű járványok értékelésére kidolgozott módszertan volt, amelyet azután a XX. században kiterjesztettek a betegségek „természetrájának” és okainak jobb megértése érdekében. Lényegében megfelelő (vagyis kellő esetszámú és a népességet reprezentáló) mintában történik az adott betegségcsoport kutatása. Az epidemiológiai megközelítésnek három szintje van:

a/ A *leíró* (deskriptív) epidemiológiai lényegében az adott betegség(ek) előfordulásának (incidenciájának és prevalenciájának), térbeli és időbeli alakulásának, valamint demográfiai (nem, életkor, stb.) jellemzőinek a meghatározására törekszik.

b/ Az *analitikai* epidemiológia már az adott betegség(ek) kórokainak a feltárására hivatott. Leggyakrabban a CA-s esetek és megfelelő kontrolljaik összehasonlítására törekszünk, de más megközelítések (un. kohort vagy record-linkage) is ismertek.

c/ A *katasztrófa* epidemiológia a természet (pl. földrengések) vagy az emberiség (pl. Hiroshimában és Nagasakiban ledobott nukleáris bombák, vagy a csernobili

atomreaktor-baleset) okozta különleges katasztrófák áldozatainak értékelésére szorítkozott. Magunk ezt kiterjesztettük az emberek önártásának legsúlyosabb formájára, az öngyilkossági kísérletekre, mivel ezek egyedülálló lehetőséget kínálnak, hogy a gyógyszerek nagy dózisainak következményeit felmérjük. Magam a benzodiazepin gyógyszerekkel a terhesség alatt elkövetett öngyilkossági kísérleteknek a magzatok fejlődésére gyakorolt hatását vizsgáltam, reflektorfénybe állítva a CA-kat.

Az epidemiológiai módszerek hasznosítására két különböző megközelítés kínál lehetőséget. A egyiket a szakirodalomban *ad hoc epidemiológiai kutatásoknak* nevezik, amikor is valamilyen hipotézis igazolására vagy elvetésére szerveznek ilyen jellegű tudományos vizsgálatot. A másikat azok a *közegészségügyi rendszerek* képezik, amikor is nyilvántartásokat (ú.n. regisztereket), felügyeletet (ú.n. surveillance-eket) és monitorokat hoznak létre valamely népesség folyamatos epidemiológiai értékelésére.

Dr. Czeizel Endre és munkatársai 1980-ban létrehozták a Budapesti Öngyilkossági Kísérletet Elkövető Emberek Regisztert, amely a fővárosban és környékén (tehát 3 milliós lakosság körében) elkövetett öngyilkossági kísérletet elkövető felnőtt embereket tartalmazza 1960 és 1994 között. Magam ennek az anyagnak terhésekre vonatkozó részében öt benzodiazepin gyógyszer teratogén és fetotoxikus hatásának értékelésére vállalkoztam.

2. AZ ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLET MINT HUMÁN TERATOLOGIAI MODELL

2.1 Bevezetés

A klinikai teszteken, amiket egy gyógyszer engedélyezése és értékesítése előtt végeznek, általában nem vesznek részt terhes nők. Ezért szükséges egy gyógyszer értékesítése és a populáció szélesebb körében történő elterjesztése előtt az emberekre mutató várható kockázatát, az állatokon végzett kísérletek tapasztalati eredményeire alapozni. Elméletileg lehetséges lenne azonosítani azokat a gyógyszeradagokat, amik humán-teratogének, alacsonyabb organizmusokkal végzett szűrővizsgálatok használatával. Azonban a jelenlegi szűrővizsgálati rendszerek nem tökéletesek, és több tényező akadályozza az eredmények közvetlen kivetítését a terhes nőkre. Ezért az igazság az, hogy az emberek a végső kísérleti modellek a gyógyszerek, és az emberiség számára káros gyógyszeradagok kiderítésére.

Két típusú értékesítés utáni adatot használnak arra, hogy felbecsüljék a lehetséges humán teratogén hatást.^{14,101} Az első típusú adatok esettanulmányokból, klinikai eset sorozatokból és véletlenszerűen irányított kísérletekből származnak. A klinikai esetsorozatoknak nincs megfelelő ellenőrzése és komoly etikai korlátai vannak a véletlenszerűen irányított kísérletek végrehajtásának a terhes nők között. A második típusú adatok elemző epidemiológiai tanulmányokkal és/vagy nyilvántartási/megfigyelési/nyomon követési rendszerekkel vannak kapcsolatban.³⁸ Habár az ilyen értékesítés utáni adatok hasznosak lehetnek a gyógyszerek elterjedésének humán teratogén kockázatának előrejelzésére, a gyakorló orvosoknak fenntartással kell kezelni ezeknek az előrejelzéseknek a pontosságát.

Terhes nők, akik nagy adag gyógyszer bevétele általi öngyilkossági kísérletet élnek túl, különleges modellként szolgálhatnak az emberi gyógyszermérgezés, magzatmérgezés, a gyógyszerek genetikai mutációt előidéző képességének tanulmányozásában. Az ilyen

típusú öngyilkossági kísérletet önmérgezésnek nevezték el¹⁰², értekezésemben én is ezt a kifejezést fogom használni. A legtöbb korábban készült publikáció, gyógyszer-túladagolásról és / vagy a terhesség alatti öngyilkosságról, mint az anyai elhalálozás összetevőjéről szóló esettanulmány^{16,47}. Az önmérgezésre használt gyógyszerek és az esettanulmányokban szereplő születési rendellenességek közötti összefüggések ritkán elemezhetőek együtt.^{56,78,81,87}

2. 2 Módszerek

A megfigyelt terület magába foglalja Budapestet, a környező területet egy körülbelül hárommillió fős populációval. Az összes önmérgező személyt ebben a régióban felvették a budapesti Országos Korányi Intézet (továbbiakban megfigyelő kórház) belgyógyászati osztályának a toxikológiai részlegébe. A megfigyelésünk két célja: 1) azonosítani a terhes nőket az önmérgező nők között 2) a nagy adag gyógyszerek hatásának kitett gyermekeknek a magzati fejlődését nyomon követni. A terhesség idejét a legutolsó menstruációs ciklus első napjától számítjuk a szülészetben, de értekezésemben a fogantatást követő időszak kifejezést használjuk, ami az első 28 napos terhességi hónap harmadik hetének az első napjától számít, azaz a terhesség feltételezett napjától. A megfigyelésünk három periódusból állt, ahogy az a következő fejezetekben megtalálható.

A statisztikai elemzések az SAS 8. 02 statisztikai szoftvercsomagon alapultak (SAS Institute, Cary, North Carolina). Az önmérgező terhes nők, a mérgezésnek kitett gyermekek és a testvér kontroll számszerűsíthető változói a Student *t*-teszt segítségével kerültek kiértékelésre, míg a kategórikus változókat a chi-négyzet próbával elemeztük. A születési rendellenességek, a mentális retardatio a mérgezésnek kitett gyermekek és testvér kontrolljaik tekintetében összehasonlításra került, mely során odds ratiót számoltunk, 95 %-os megbízhatósági intervallummal egy feltétel nélküli multiplex logisztikai regressziós modell használatával. A mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár kiértékelése a feltétel nélküli multiplex logisztikai regressziós modell használatával történt.

2. 3 A vizsgálat első szakasza: visszamenőleges megállapítások az önmérgező terhes nőkről

A megfigyelő kórház 1960 és 1979 közötti női pácienseinek felvételi lapját és orvosi dokumentációját részletesen kielemezték . Amennyiben egy önmérgező terhes nő azonosításra került, készült egy személyes akta, amiben a személyes, az életviteli, az orvosi adatai a megfigyelt terhesség alatt rögzítésre kerültek. Ezeket a terhes nőket később otthon is meglátogatták, hogy megvizsgálják terhességük kimenetelét. A megfigyelt terhességből született gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekekről szóló adatok, az orvosi feljegyzések (a zárójelentés, kórlap... stb.) alapján születtek. Ezeket az anyákat meghívták a gyermekekkel együtt egy orvosi és pszichológiai vizsgálatra 1981-ben. Azokat a családokat, akik nem működtek együtt, a projekt orvosa látogatta meg otthonukban, 1981-ben, és 1983-ban.

2. 4 A vizsgálat második szakasza: gravidák folyamatos ellenőrzése

1980 és 1984 között egy pszichológus minden másnap meglátogatta a megfigyelő kórházat és tartotta a kapcsolatot minden 15 és 50 év közötti nővel, hogy egy személyes interjú során felismerje a terhes nőket, az orvosi dokumentáció és a kimaradt menstruációs ciklusok alapján.^{28,77} Nőgyógyászati vizsgálattal megerősítették, hogy ezek a páciensek tényleg terhesek voltak. Az adatok az öngyilkossági kísérletet elkövető terhes nőkről, személyes aktákból származtak és a pszichológus ezt követően, látogatta ezeket az anyákat az otthonukban, a terhességük kimenetelének további kiértékelése érdekében. Vizsgálta a mérgezésnek kitett gyermekeket és testvéreiket külsőleg és a megfigyelés szabályzatával összhangban szerzett személyes és orvosi adatokat ezekről a gyermekekről, az elérhető orvosi dokumentumok alapján (zárójelentés, gyermekorvos feljegyzései, stb...). Továbbá vizsgálták az 1 és 3 éves érintett gyermekek és testvéreik kognitív- és viselkedés-fejlődését.

2. 5 A vizsgálat harmadik szakasza: terhes nők folyamatos ellenőrzése, egy minden 15 és 50 év közötti páciensre kiterjedő alapos vizsgálattal

Egy terhességi tesztet (a vér béta HCG hormon szintjére alapozva) végeztek el, olyan vérmintákat használva, amit a megfigyelő kórházba történő felvétel idején vettek annak érdekében, hogy mérjék azon gyógyszerek hatóanyag szintjét, amit a termékeny korú nők 1985 és 1994 között önmérgezésre használtak.³⁶ Az előzőekben leírtak szerint, ezen terhes nők mindegyikének volt egy személyes aktája. Később két munkatársunk egyike látogatta ezeket a terhes nőket otthonukban azért, hogy tovább tanulmányozza terhességük kimenetelét, adatokat szerezzen a mérgezésnek kitett gyermekekről és meghívja ezeket az anyákat és gyermekeiket (és a testvéreket) az intézetünkbe egy orvosi és kognitív-viselkedéssel kapcsolatos kivizsgálásra a születés utáni 8 és 12 hónapban. A projekt gyermekorvosa és pszichológusa otthonukban meglátogatott minden hiányzó gyermeket.

2. 6 Adatok feldolgozása

Az adagok és az önmérgezéshez használt gyógyszerek hatásának a becslése három forrásból származott

- 1) Az önmérgező terhes nőktől szerzett információk vagy a megfigyelő kórházban a projekt második és harmadik szakasza alatt vagy az otthoni látogatás alkalmával a projekt első szakaszában.
- 2) A vér drogszintjét a megfigyelő kórházban mérték.
- 3) A mérgezés klinikai súlyossága a tüneteken, az eszméletlenség időtartamán alapult, melyek az érintett gravidák kórlapjaiban rögzítették.

Az önmérgezés súlyosságát a következőképpen definiálták: enyhe (nem volt somnolens a felvételkor vagy utána), közepes (somnia lentia vagy eszméletlenség a felvételkor vagy utána), súlyos (eszméletlenség több mint egy napig felvétel után, vagy respiráció szükségessége), nagyon súlyos: életveszélyes (eszméletlen több mint két napig, súlyos komplikációkkal, mint urémia vagy sokszervi elégtelenség), és halálos (meggátolva ezzel a magzat vizsgálatát azokban az önmérgező nőkben, akik meghaltak). Minden érintett terhes nőt megkértünk, hogy írjon alá egy hozzájárulást azzal kapcsolatban, hogy önkéntesen vett részt a megfigyelésben és egy engedélyt a további otthoni látogatásokra és gyerekeinek vizsgálatára.

2. 7 Vizsgálati kritériumok

Először a terhességek kimenetelét értékeltük ki és öt csoportba osztályoztuk.

- 1) Koraterhes-és középido s vetelés
- 2) Halva születés (késői magzati halál a terhesség 28. hetétől a vizsgálat kezdetekor: ezt a meghatározást használtuk az egész megfigyelés alatt)
- 3) Élve születés
- 4) Terhesség művi megszakítása (TOP), az önmérgezett nők által adott információ alapján elfogadva
- 5) Korai vetelés, egy pozitív terhességi teszten alapulva későbbi klinikai terhességi tünet nélkül a vizsgálat harmadik szakaszában-„kémiai terhesség”.

Csak egy méhen kívüli terhességet diagnosztizáltak, az önmérgezett terhes nők között a vizsgálat harmadik szakaszában. Bár az 1980-as években bevezették Magyarországon a terhesség-megszakítás választhatóságát, egy születés előtt diagnosztizált magzati fogyatékoság esetén, ez a terhességi kimenetel nem szerepelt a tanulmányunkban.

Minden halva született magzat és élve született újszülött, kiadott összefoglalói (beleértve a születési súly, terhesség időtartama és születési rendellenességek) elérhetők voltak az anya otthonában, vagy a másolatok beszerezhetőek voltak a kórházból, ahol a gyermek született. A mérgezésnek kitett gyermekek csoportjait négy különböző szempont szerint elemeztük:

1. Születési rendellenességek

Az élve született, mérgezésnek kitett gyermekek egy alapos orvosi vizsgálaton estek át a vizsgálat első és harmadik szakaszában. A vizsgált második szakaszában a vizsgálat pszichológusa meglátogatta és megvizsgálta azon nők gyermekeit, akik öngyilkosságot kíséreltek meg a megfigyelt terhesség alatt, és az anyától származó információk és a gyermekorvosi feljegyzések kerültek kiértékelésre. Boncolási feljegyzések elérhetők voltak az elhunyt gyermekekről és a halva született magzatokról.

A boncolás kötelező volt a csecsemőhalálnál, és szokásos volt a halva született magzatoknál. Az ún. minor anomaliák úgy voltak meghatározva, mint informatív morfológiai variánsok, melyeknek nem voltak komoly orvosi következményei a betegre nézve.⁸⁰ A minor anomaliákat a vizsgálat első szakaszában vizsgálták és azonosították. Sokkal alaposabb kiértékelés, a minor malformatiok jegyzőkönyve alapján, a vizsgálat harmadik szakaszában történt.

Általában kisebb rendellenességekre nem hivatkoztak a vizsgálat második szakasza alatt elérhető orvosi feljegyzésekben. Az izolált és többszörös születési rendellenességeket külön kezelték. Többszörös fejlődési rendellenesség meghatározása: kettő vagy több congenitalis anomalia egybeesése, vagy legalább egy születési rendellenesség, kettő vagy több kisebb rendellenességgel ugyanannál a személynél, ami legalább két különböző szervrendszert érint.²⁷

2. *Intrauterin növekedési retardatio (IUGR)*

Az élveszületett, mérgezésnek kitett gyermekek születési súlyáról és a terhességi korról készült orvosi feljegyzéseket arra használták, hogy a születési súlyt összehasonlítsák a magyar fejlettségi normálértékkel. ⁶⁶ Úgy tűnt, hogy az IUGR jelzi legérzékenyebben a gyógyszerek fetotoxikus hatását.³¹ A koraszülés és az alacsony súllyal (kevesebb, mint 2500 g) született újszülöttek arányát szintén kiértékeltek.

3. *Kognitív fejlődés*

A gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekek kognitív fejlődését a Budapest Fejlődési Teszt-tel vizsgáltuk, mely méréseket a kognitív fejlődés becslésére használtak a csecsemőkortól.¹⁰⁶ A gyermekeket négy csoportba osztályozták: 1) Átlagon felüli (111-120 Intelligencia hányados {IQ}, átlag 115), 2) átlagos (90-110 IQ, átlag 100), 3) átlag alatti (80-89 IQ, átlag 85), 4) nagyon alacsony (70-79 IQ, átlag 75). Az életkori megoszlás (1-21 évesig) nagyon széles skálán mozgott és a kognitív tesztek is többfélék voltak, a vizsgálat első szakaszában.^{24,26} Azonban, mivel a Budapest Fejlődési Teszt eredményei a tanulmányt mindhárom szakaszában kiértékelésre kerültek egy általános képet, kaphattunk.

Különös figyelmet fordítottak azoknak a mérgezésnek kitett gyermekeknek a felderítésére, akik mentális vagy szellemi visszamaradottsággal születtek, és amikor diagnosztizálták, az elfogadott nemzetközi ajánlásokat követték.²² A legtöbb szellemileg visszamaradt gyermeket már korábban diagnosztizálták és ez megerősítést nyert tanulmányunkban. Néhány mérgezésnek kitett újszülöttet, akinél új diagnózisként feltételezhető volt a mentális retardatio, hosszabb ideig megfigyeltek és a diagnózis hivatalos szakértők által, vagy megerősítést nyert, vagy elvetették az iskolás kor elérésével.

4. *Viselkedési skála*

A mérgezésnek kitett gyermekek viselkedési skálája szintén felmérésre került egy viselkedési skála kérdőívvel, otthoni tesztel és rajztesztel, a vizsgálat második szakaszában és viselkedési skála kérdőívvel a tanulmány harmadik szakaszában.⁷⁷ Az érintett gyermekeket a viselkedési eltérés szintje alapján négy osztályba sorolták: 1)

normál, 2) barátságos, 3) megfontolt, 4) ellenséges. Ezeknek a módszereknek a részleteit már korábban publikálták.⁷⁷ A vizgálatsorozat első szakaszában a viselkedési mutatót nem mérték, csak az anyák beszámolóí alapján derült ki, hogy három gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek súlyos viselkedési deviantiákkal bírt.

2. 8 Kontroll populáció

Az vizsgált terhes populáció, előző és következő mérgezésnek nem kitett gyermeke (i) testvéri visszajelzésként szolgált(ak). Volt néhány páciens, aki megkísérelte az öngyilkosságot kettő vagy több terhesség alatt is a vizsgálati időszak során. Azok a gyermekek, akik ezen terhességből születtek, mérgezésnek kitett gyermekként, nem testvérként voltak kezelve.

Több öngyilkossági kísérletet végrehajtó terhes nőnek ez az első terhessége volt, korábbi gyermekek nélkül. Bizonyos számú gravidának nem lett több gyermeke. Így a tanulmányi tervünk magában foglalt egy mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár analízist is. Ha egy gyógyszer-expozíciónak kitett gyermeknek több mint egy testvére volt egy testvér lett kiválasztva a mérgezésnek kitett gyermek – hozzárendelt testvér kontroll pár analízis számára, az azonos nem és következő születési év alapján. Ha egy érintett gyermeknek nem voltak testvérei, akkor egy másik, magzati halállal (korai vetélés, vetélés vagy halva születés) vagy művi terhesség megszakítással gyermektelenné vált önmérgező terhes nő korábbi, vagy későbbi gyermeke lett kiválasztva, mint kontroll a következő három szempont alapján: 1) azonos életkor (+/- 1 év); 2) az önmérgező terhes nő azonos szociális státusza (magas, közepes, alacsony), és 3) azonos nemű gyermek. Ezeket a testvér kontrollokat ugyanolyan orvosi és kognitív – viselkedési vizsgálatoknak vetették alá, mint a mérgezésnek kitett gyermeket, melyet ugyanaz a szakember végzett el.

Végül kiértékeljük 38 151 rendellenesség nélkül született újszülött adatait. Ezen újszülöttek adatai a Magyar Születési Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja 1980-1996. kiadványban található, és a magyar születések 1, 8 %-át reprezentálva referencia mintát nyújtottak.³³

2. 9 Eredmények

A 1044 terhes nő közül 1021 kísérelt meg öngyilkosságot gyógyszerekkel, míg 23 terhes nő véletlen mérgezést szenvedett mérgező gomba vagy szénmonoxid által. A véletlen mérgezést szenvedett terhes nők a projekt első és második szakaszában elkülönítve kerültek kiemelésre; a projekt harmadik szakaszában a mintából ki lettek zárva. Azonban az önmérgező kifejezést minden beazonosított, vizsgált terhes nőre használjuk ebben az értekezésben.

A terhes nők halálos önmérgezésének aránya jelentősen csökkent 1960. és 1994. között.

A gyógyszerrel öngyilkossági kísérletet elkövető gravidák és jellemzően a mérgezésnek kitett gyermekek kihullási aránya 4 fő okkal magyarázható: 1) 19 páciens terhesség kimenetele és a mérgezésnek kitett gyermekek vizsgálata nem jöhetett létre, mert az önmérgezés halállal végződött. 2) Több terhes nő (99) hamis vagy ismeretlen címmel rendelkezett kizárva ezzel saját magukat is, és mérgezésnek kitett gyermekeiket a további vizsgálatok alól. 3) 21 anya később megtagadta az együttműködést; hárommal, pedig nem lehetett kapcsolatot felvenni, mert börtönben voltak. 4) 41 mérgezésnek kitett gyermeket örökbe fogadtak. Bár mi nem akartuk megzavarni új családi életüket látogatásainkkal, 19 örökbe fogadott gyermek megfelelő adataihoz hozzájutottunk gyermekorvosaik segítségével a projekt harmadik szakaszában.

926 vizsgált terhességből 353 (38, 1 %) művi terhesség-megszakítás volt. Bár a terhesség-megszakítás részaránya nagy volt, mégis közel egyforma volt a vizsgálat mindhárom szakaszában. Néhány önmérgező terhes nő a 12. terhességi hét után szakított meg terhességét (itt a fogantatást követő 10. terhességi hét) orvosi okokra hivatkozva.

A magzati halál aránya (vetélés és halva születés) a vizsgálat első és második szakaszában alacsonyabb volt, mint a hivatalosan jegyzett magyar lakosság (13 – 15 %) körében. A legtöbb vetélés a terhesség 11-14. hetében történt. A halva születés nagyon ritka volt, és csak három öngyilkosságot megkísérelt önmérgezett terhes nőnél fordult elő a terhesség utolsó két hónapjában, a vizsgálat első szakaszában. A vetélés és magzati veszteség a vizsgálat harmadik szakaszában növekedett drasztikusan. Ez a növekedés megmagyarázható azzal a nagyon érzékeny terhességi teszttel, melyet 1985. után adtak minden termékenykorú nőnek, aki a tanulmányt végző kórházba felvételre került.

132 veszteségből 114 (86, 4 %) korai vetélés volt. A projekt harmadik szakaszában az önmérgezés leggyakrabban a fogamzás utáni első (37, 9 %), második (22, 8 %), és harmadik (12, 6 %) terhességi holdhónapban lett feljegyezve. A 213 terhes nőből, aki az első terhességi hónapban kíséreltek meg öngyilkosságot (pontosabban a fogantatást követő 4. héten) 111 (52, 1 %) tapasztalt koraterhes vetélést.

Az 1044 önmérgezett terhes nő közül 411 élve született újszülöttet hozott világra, és 367 mérgezésnek kitett gyermek (89, 3 %) vizsgálata történt meg, ebből 338 vett részt személyes vizsgálaton, boncolási jegyzőkönyv 10 elhalálozott, mérgezésnek kitett gyermek esetében állt rendelkezésre, míg 19 örökbe fogadott gyermek gyermekorvosi vizsgálatainak adatait elemezték a vizsgálat harmadik szakaszában. Az élve születések részaránya kisebb volt a harmadik szakaszban a sokkal magasabb korai vetélés aránya miatt ($X^2=142,8$; $P=0,0001$).

A mi adatainkban ikrek nem fordultak elő, bár a 2 %-os magyarországi ikerszülési ráta alapján 7,4% volt várható.

A vizsgálat három szakasza alatt, a terhességi kimenetek összehasonlításának legjelentősebb felfedezése az volt, hogy az érzékeny terhességi teszt, és a korai terhesség kimutatása a terhességi kimenetek eloszlásának drasztikus változást hozta magával, és módosította ismereteinket a terhesség alatt megkísérelt öngyilkosságok idejéről. A legtöbb megkísérelt öngyilkosság, a 11-14. héten következett be, melyet a negyedik és a második terhességi hónap követett a vizsgálat első és második szakaszában; azonban a legmagasabb öngyilkossági kísérlet arány, a fogantatás utáni negyedik héten történt, melyet a második és harmadik terhességi hónap követett a vizsgálat harmadik szakaszában. Az öngyilkossági kísérletek szembeötlő csökkenést mutattak az ötödik terhességi hónaptól a vizsgálat első és második szakaszában elsősorban a két utolsó terhességi hónapban.

Az önmérgező terhes nők életkora, akik később élve született gyermekeket hoztak világra, főleg azért érdekelt minket, mert fő célunk ezen mérgezésnek kitett gyermekek vizsgálata volt. A tanulmány minden periódusában az élve született gyermekeket világra hozó terhes nők legmagasabb száma a 20 - 24 éves korcsoportban volt. A második leggyakoribb anyai életkor csoport a legfiatalabb csoport volt (19 éves vagy fiatalabb), a vizsgálat első és harmadik szakaszában, míg a vizsgálat második szakaszában a 25 - 29 éves korcsoportban az önmérgező terhes nők részaránya valamivel magasabb volt, mint a legfiatalabb korcsoportban levőké.

A 395 terhes nő közül, aki öngyilkosságot kísérelt meg gyógyszerekkel és élve született gyermekeket hozott világra, 230 (58, 2 %) nő 25 évnél fiatalabb volt, míg ezen öngyilkosságot megkísérelt nők többsége (26, 7 %) a 18 - 20 évesek között volt. Érdeemes megemlíteni, hogy 2, 3, 7 és 17 gyógyszerrel öngyilkosságot megkísérelt terhes nő, mindössze 14, 15, 16, és 17 éves volt, összesen 29 nő (7, 3 %). Az anyasági koreloszlása nem mutat nyilvánvaló különbséget az élve született magzatot világra hozó önmérgező terhes nők között a vizsgálat három szakaszában ($X^2=56,3$; $P=0,39$).

A gyógyszerekkel öngyilkossági kísérletet elkövetett, 508 terhes nő közül, akik terhessége művi terhesség megszakítással vagy vetéléssel, illetve magzati halállal végződött, 249 (49,0%) 25 évesnél fiatalabb volt. Ez az enyhén alacsony szám jól tükrözi a művi terhesség megszakítás magasabb arányát, ezekben a korcsoportokban. Volt valamennyi változás az anyasági kor (évek) eloszlásában az önmérgező nők között a vizsgálat különböző szakaszaiban ($\chi^2=98,4$; $P=0,001$), a harmadik szakaszban a terhes nőkről hozott megállapítások változása miatt.

Az önmérgező terhes nők szociális helyzete a családi állapot, az iskolai végzettség és az alkalmazotti viszony alapján került kielemezésre.

Az vizsgált páciensek alkalmazotti viszonya, az orvosi kartotékjaiban került feljegyzésre, a tanulmányt végző kórházban, és minden terhes nőé ismert volt. A páciensek között túlsúlyban voltak az alacsony foglalkoztatottsággal rendelkezők, szemben azon magyar terhes nőkkel, akik a tanulmány időszaka alatt élve született gyermekeket hoztak világra. Azonban volt némi változás az anyasági alkalmazotti viszony eloszlásában az élő magzatokat világra hozó ($\chi^2=24,9$; $P=0,002$) és más terhességi kimenetelek csoportjai esetében, a vizsgálat különböző időszakaiban. Az alacsony foglalkoztatási státusszal rendelkező terhes nők kisebb valószínűséggel tartották meg terhességüket, és hoztak világra élő magzatot. Az iskolai végzettség a magyar oktatási rendszerben elvégzett iskolai osztályok száma szerint került értékelésre. Mivel a tanulmányt végző kórházban ezt a változót nem rögzítették, ezeket az adatokat az otthon látogatások folyamán gyűjtöttük be, korábban az öngyilkosságot megkísérelt terhes nőkkel tartott személyes kapcsolat során. Az alacsonyabb szociális szint nyilvánvalóságát az alacsonyabb iskolázottság mutatta az önmérgező terhes nők körében, elsősorban azok között, akik nem tartották meg a terhességüket, bár néhány fiatal lány, aki öngyilkosságot kísérelt meg tervbe vett továbbtanulását. A vizsgálat különböző időszakaiban nem volt időbeli tendencia az élve szülések arányában ($\chi^2=4,4$; $P=0,82$).

A szociális státuszt a családi állapot alapján is kiértékeltek. Bár a családi állapotot a kórlapokban rögzítették, az önmérgező terhes nők által adott információk alapján, a megerősítő tanulmányunk megmutatta, hogy a rögzített adatok megbízhatatlanok voltak. Így a családi állapot az önmérgezés idején, a vizsgált terhességek esetében csak személyes kapcsolat és megfelelő dokumentáció után vált meghatározhatóvá. A házas nők részaránya sokkal alacsonyabb volt a gyógyszert szedők körében, elsősorban azoknál, akik terhessége művi terhesség megszakítással és magzati halállal végződött a vizsgált időszakban, mint az élve született magzatot világra hozó magyar terhes lakosság esetében. A vizsgálat első szakaszában, a házas nők kb. 15%-a elvált az öngyilkossági kísérlet után, a vizsgált

terhesség alatt. Az gravidák családi állapota az élő magzatot világra hozók csoportjában ($X^2=6, 7; P=0, 15$) és más terhességi kimenetel esetében ($X^2=0, 8; P=0, 94$) nem változott a tanulmány különböző időszakai alatt.

A terhesség alatti önmérgezés magzati fejlődésének vizsgálatában az életstílus is fontos befolyásoló tényező. Különbséget tettünk három faktor: a dohányzás, a alkoholfogyasztás és a kábítószer-függőség között a vizsgált terhességek időszaka alatt. A cigarettázók részaránya 2, 0 – 2, 4-szer és 2, 7 – 2, 9-szer nagyobb volt az öngyilkossági kísérletet elkövető anyák között, mint a magyar lakossági adatokban. Nyilvánvaló különbség volt az érintett páciensek közül a cigarettázók eloszlása, a kevés cigarettát szívók (1-10 naponta), a közepes (11-20) és a nagydohányosok (21-40) között, és a magyar terhes nők között, a nagydohányosok részaránya jelentősen magasabb volt az érintett terhes nők csoportjában. Az átlagos alkoholfogyasztókat és az iszákosokat a napi egy italtól a heti egy italig és a több mint egy ital naponta jellemzőkkel határoztuk meg. Az alkoholfogyasztók részaránya 6, 2 – 13, 4-szer és 10, 1 – 18, 9-szer volt magasabb az élő magzatot világra hozó öngyilkossági kísérletet elkövető gravidák, és más terhességi kimenetellel rendelkezők körében; mint a magyar újszülött lakosság körében. Nem volt időbeli tendencia a cigarettázók, alkoholfogyasztók és kábítószerfüggők előfordulásában a projekt tanulmányi időszakában.

A páciensek kórelőzményeit szintén dokumentáltuk. Akut betegségek, mint az influenza, felső légúti megbetegedések, a szexuális úton terjesztett fertőzések, a tanulmány alatt nem lettek kiértékelve. A szív- és érrendszeri betegségek voltak a leggyakoribb krónikus anyai betegségek, ide értve a vitiumokat (két terhes nő esetében), és a trombózist (négy nőnél). Érdemes megemlíteni a pszichiátriai betegségek között a viszonylag magas arányú depressziót. Az ismételt öngyilkosságok száma magas volt. Egy kivétellel minden traumás esetben a nőt egy férfi partner bántalmazta.

A terhességi komplikációk előfordulásának eloszlása nem mutatott nyilvánvaló különbséget a magyar terhes lakossághoz képest.

Több mint 88 önmérgezésre használt különböző gyógyszer adatai állnak rendelkezésre potenciális teratogén, fetotoxikus és neurotoxikus hatások vizsgálatára. Adataink megmutatták, hogy általánosságban a terhes nők ezeket a gyógyszereket alacsony dózisban terhességi komplikációjuk, akut és krónikus betegségeik kezelésére használták. Így ezek a gyógyszerek az otthonukban rendelkezésre álltak, amikor döntöttek az öngyilkosságról.

A vizsgálat három szakaszában alkalmazott módszertan szintén össze lett hasonlítva, mert a megközelítések közötti különbségeknek is lehetett valamennyi hatása a fő cél

elérésének teljességében és érvényességében. A vizsgálat fő célja volt a születési rendellenességek kockázatainak becslése, rendkívül magas dózisu gyógyszerek használata esetén. A tanulmány első és harmadik szakaszában, a mérgezésnek kitett gyermekek és testvér kontrollcsoportjában, a születési rendellenességek klinikai genetikus kutató és gyermekgyógyász személyes vizsgálatával lettek kiértékelve. A mérgezésnek kitett gyermekeket és testvéreiket külsőleg egy pszichológus vizsgálta, és az anyai információkat és a rendelkezésre álló gyermekgyógyászati dokumentációkat, használták fel a vizsgálat második szakaszában a születési rendellenességek kiértékelésére. 10 elhalálozott újszülött és halva született magzat részletes boncolási jegyzőkönyve állt rendelkezésre. Habár a minor anomáliák vizsgálata nem volt a célok között, az első szakaszban feljegyzésre kerültek, és a vizsgálat harmadik szakaszában alapos kivizsgálás követte. Az IUGR bizonyult, a gyógyszerek fetotoxikus hatásának legérzékenyebb jelzésére. A szüléskori terhességi kort, és a születési súlyt, a szülés utáni zárójelentésben és a dekurusban rögzített adatok alapján értékelték, majd ez össze lett hasonlítva a magyar fejlődési sztenderddel. Gyakorlatilag minden szülés intézményen belül történt, a tanulmány időszaka alatt.

A gyógyszerek lehetséges neurotoxikus hatásának vizsgálata, a születéskori mentális retardatio vizsgálatok gyakoriságának, és elsősorban a mérgezésnek kitett gyermekek, és testvéreik kognitív állapotának, egy Magyarországon széles körben elterjedt, és elfogadott teszttel végzett mérésének összehasonlításával történt (a teszt megbecsüli az észlelés fejlődését az intelligencia szintben az újszülött szakasztól kezdve). Bár az érintett gyermekek viselkedésfejlődésének mérését nem terveztük, három anya gyermekeiben igen komoly (bűnözői) viselkedési eltérést jelentett a vizsgálat első felében. Ez a 3, 7 %-os arány (3/81) stimulálta a viselkedési és kognitív fejlődés mérését, a mérgezésnek kitett gyermekek körében, a tanulmányunk második szakaszában. Végül a vizsgálat sorozat harmadik szakaszában, egyetlen viselkedési teszt lett a vizsgálati protokoll része.

2. 10 Összefoglalás

A terhesség alatti öngyilkosság előfordulását, demográfiai jellemzőit korábban tanulmányozták, és ezen publikációk alapján nyilvánvaló a nembeli és korbéli különbség az öngyilkosságok és az öngyilkossági kísérletek között. ^{3, 72, 114}. Ezeket a megfigyeléseket megerősítettük a vizsgálat során. A legtöbb öngyilkossági kísérletet fiatalok (a legtöbb előfordulás 18-20 év közötti), nők (68%) és egyébként egészséges emberek követik el, a

Budapesti Jegyzék szerint .³³ A pszichiátriai betegségek aránya 3, 5%-os az önmérgező terhes nők között, akik később élő gyermeket szültek, bár az életvitelük lehet, önpusztító–alkoholfogyasztás, vagy dohányzás miatt. Ezzel ellentétben, a legtöbb öngyilkosság általi halál idősebb korban, férfiaknál, gyakran pszichiátriai problémákkal élő személyeknél fordult elő. ^{32, 99, 113}

Számos más jellemzője is van a vizsgált populációnak, mint az alacsonyabb szociális és egyedülálló státusz; dominál az első terhesség (a fiatalkor miatt); és a krónikus betegségek ritka előfordulása, amiket itt részleteiben nem tárgyalunk.

Az öngyilkossági kísérletek jelentősen növekedtek, a XX. században, a regisztrált esetek aránya elérte az évi 0, 38%-ot Bostonban 1964 és 1992 között és a 0, 23%-ot Budapesten az 1970-es években . ^{25, 85} Az önmérgezés aránya szintén drámai növekedést (90%-ot) mutatott, az összes öngyilkossági kísérlet között. ^{54,103} Az ebből eredő „önmérgező-járvány” nagyobb társadalmi-egészségügyi problémát okozott, főleg a fiatal nők körében.^{46, 59, 70, 71, 90, 100} Szerencsére az önmérgezést túlélők száma jelentősen növekedett a hatékonyabb orvosi kezelésnek köszönhetően. Mindamellet az önmérgezés hosszú távú hatásai, beleértve a gyógyszerek potenciális teratogén és mutagén hatásait, orvosilag komoly aggodalomra adnak okot.

A terhesség alatt megkísérelt öngyilkosságok, nagyon jellemző időben fordulnak elő. Korábbi tanulmányok alapján a legtöbb a terhesség 12. hetében ³, ezt a tanulmány első és második periódusában megerősítettük. Emellett a vizsgálat harmadik szakaszában, az öngyilkossági kísérletek számának maximuma korábbi terhességi hétre esett, rögtön a terhesség felismerése és az ehhez kapcsolódó konfliktusok után, amikor a terhességi tesztet használtak. ³⁴ Habár a koraterhes vetélés nagyon gyakran fordul elő általánosságban, az eredményeink azt mutatják, hogy az önmérgező nőknél különösen gyakori.¹¹⁶

Vizsgálatsorozatunk fontos üzenete, hogy lehetséges a terhesség alatti önmérgezést modellként használni a gyógyszerek potenciális teratogén hatásának kiértékelésére. Számos gyógyszer vitatott, vagy speciális figyelmeztetésekkel látják el, mivel a terhesség alatti hatásukat nem tanulmányozták kellőképpen; nem-klinikai vizsgálatok ártalmas teratogén vagy fetotoxikus hatásokat mutattak ki. ^{14, 101} Önmérgező terhes nőktől származó adatok megfelelő információforrásként szolgálnak, hogy kiértékelhessük a terhesség alatti gyógyszerhasználat potenciális humán kockázatait.^{25,56,81} Természetesen a különböző antidotumok lehetséges hatásait is figyelembe vették; de a kevés esettanulmány között nem található bizonyíték ezek teratogén hatásra.⁴

A vizsgált *teratologiai modell* erősségei a következők: 1) Nyilvánvaló a hasonlóság az olyan állatkísérletekkel, ahol nagy dózist juttatnak be egyszerre a vemhesség egy meghatározott napján vagy egy relatíve rövid vemhesség alatt. 2) A terhes nő kórházba kerül, ezáltal minden adat orvosilag rögzítésre kerül, ami felhasználható a gyógyszer potenciális emberekre gyakorolt teratogén hatásának becslésére. 3) Ha nem történik születési rendellenesség nagyon nagy dózis bevitele után a kritikus időszakban, akkor ez azt feltételezi, hogy a gyógyszer emberekre nem teratogén. 4) Dózis-függő kapcsolatok értékelhetők ki, ez fontos kritérium a kísérleti teratológiában, amit nem gyakran tanulmányoznak klinikai körülmények között. 5) Nyilvánvaló, hogy egy gyógyszer napi adagjának bevitele száz terhes nőnél nem ugyanaz, mint százszoros adag hatása egy terhes nőnél, a teratogén gyógyszerek jól ismert küszöbérték szerinti hatása miatt.

2. 11 Az önmérgező modell korlátai szintén nyilvánvalók.

1. A gravidák száma, akik öngyilkosságot kíséreltek meg magzatuk embrionális fejlődésének kritikus időszakában, relatíve alacsony. Csak nemzetközi együttműködés keretében lehet elég terhes nőt találni, akik meghatározott gyógyszert használtak, hogy megfelelő statisztikai elemzéshez jussunk.
2. A legtöbb terhesség megszakad a terhesség korai szakaszában megkísérelt öngyilkosság után, ez megakadályozza a születési rendellenességek vizsgálatát ezeknél a magzatoknál.
3. Az önmérgezéshez gyakran többféle gyógyszert használnak, és nem könnyű szétválasztani ezek hatásait, bár lehet, hogy megfelelő statisztikai módszerekkel ez megvalósítható. Alacsony valószínűséggel elképzelhető, hogy az egyik gyógyszer hatástalanítja egy másik gyógyszer teratogén hatását, amíg számos példáról tudunk, ahol különböző gyógyszerek szinergikusan erősítik a teratogén hatást .⁶⁹
4. Számos gyógyszert ritkán vagy soha nem használnak önmérgezésre.
5. Habár ideális lenne megbecsülni a gyógyszer hatékony dózist, csak a bevitt mennyiséget ismerjük, és a gyógyszer hatása függ a bevitel és az orvosi ellátás között eltelt időtől, valamint a kezelés hatékonyságától is. Az önmérgező betegek klinikai tünetei segíthetnek megbecsülni a mérgezés súlyosságát.
6. Az öngyilkosságot megkísérlő terhes nők fiatalabbak és a társadalmilag túlságosan homogének, ezért nem képviselik a terhes nők összességét.
7. Számos terhes nő, aki öngyilkosságot kísérel meg, már eleve gyógyszeres kezelés alatt áll, dohányzik, alkoholt fogyaszt, és az önmérgezés maga is gyakran túlzott alkoholfogyasztással jár együtt. Ezeknek az életviteli faktoroknak az aránya, az

önmérgezett terhes nőknél sokkal magasabb, mint a Magyarországi terhes nők populációjának egészénél, bár ezek az információk anyai információkon alapulnak, ami nem megbízható (általánosságban elbagatellizált) a terhesség alatti dohányzás és alkoholfogyasztás kérdésében.

8. Rendkívül nehéz megfelelő felügyeletet találni ezeknek a nagyon specifikusan veszélyeztetett terhes nőknek és a veszélyeztetett gyerekeknek, bár a tapasztalataink azt mutatják, hogy a rokonsági felügyelet jó.

9. A vizsgálat sorozat három fázisa között némi módszertani eltérés található, a folyamatban levő eredmények és a pénzügyi lehetőségeinket tükrözve. Ismereteink szerint hasonló projektek adatait nem publikálták, és nemzetközi használathoz szükséges lenne egy standardizált eljárás kidolgozása.

10. Ezeknek az önmérgezett nőknek a tanulmányozása felvet etikai (önkéntes részvétel) és politikai (pl. szociális-gazdasági, etnikai) aggodalmakat, de ezek mellett az ilyen magasan veszélyeztetett lakosság felbecslése orvosi és szociális segítséget biztosíthat a számukra. Például speciális szülés előtti ellátást biztosíthatunk, az általunk ismert önmérgezett nőknek.

A felismert negatív aspektusok ellenére, az önmérgező modell egy harmadik, hatékonyabb megközelítésnek tűnik, hogy felmérjük a gyógyszerek potenciálisan emberekre kifejtett teratogén hatását, túl a klinikai és analitikus epidemiológiai tanulmányozáson. Ez a harmadik megközelítést korábban „kísérleti” epidemiológiának nevezték, habár ez a kifejezés nem tűnik megfelelőnek emberi tanulmányoknál, ezért mi a katasztrófa-epidemiológiát javasoljuk helyette.⁷⁹ A katasztrófa-epidemiológia vonatkozhat rendkívüli természeti katasztrófákra, például földrengés, vagy emberi által okozottakra, mint Hiroshima és Nagasaki atombombával való elpusztítása⁸³, a csernobili atomerőmű baleset^{29, 115}, vegyipari balesetek, mint Seveso vagy Bophal.¹³ Ez speciális lehetőséget biztosít a rendellenességek, pl. születési rendellenességek és meghatározott környezeti tényezők kapcsolatának tanulmányozására. Az önmérgezést tekinthetjük folyamatosan, és gyakran előforduló eseménynek az ember által okozott katasztrófa epidemiológiában.

Terhesség alatti gombamérgezést követő születési eredményeket már korábban publikáltak.⁹⁹ Megvizsgálták a kromoszomális rendellenességek (mutációk) gyakoriságát az önmérgezett terhes nők vérében, és nem-terhes emberekében.^{5,62} Az önmérgező modell egyedülálló megközelítésnek tűnik a gyógyszerek és más vegyszerek magzati mutagén hatásának az érintett személyek gyermekeire gyakorolt, hosszú távú kimenetelének vizsgálatában.^{23, 30, 32, 33}

A magyarországi vizgálatsorozat a terhes nőknél és a Svéd születési rendellenesség nyilvántartás megmutatta, hogy a terhesség alatti öngyilkossági kísérletek következtében történt gyógyszermérgezések kiértékelése megfelelő eszköz a nagy mennyiségű gyógyszerek és vegyszerek teratogén hatásainak értékelésére.⁵⁶ Ezért javasoljuk egy az önmérgezett terhes nőket megfigyelő nemzetközi rendszer felállítását (pl. Európában az EMEA vagy az USA-ban a CDC ernyője alatt) a következő érvek alapján: 1) Minden gyógyszer-expozíciónak kitett terhes nőnek speciális toxikológiai-orvosi gondozásra van szüksége specializált fekvőbeteg osztályon. 2) Az önmérgezett betegeket alaposan meg kell vizsgálni, a vér gyógyszer tartalmát, a tüneteket és a kezeléseket orvosilag rögzíteni, hogy a legjelentősebb adatok elérhetőek legyenek. 4) Kvantitatív becslése a mérgezési szintnek megítélhető, a vér gyógyszer szintje, a klinikai tünetek súlyossága, stb. alapján, lehetőséget adva, dózis-reakció kapcsolatok felbecslésére, lehetségessé téve egy gyógyszer teratogén dózis-határértékének azonosítását. 5) Az önmérgező modell tökéletesebb ismereteket adhat, amivel jobban előre jelezhető egy gyógyszer által okozott congenitalis anomalia előfordulása. Alapos ultrahangos vizsgálat kiszűrheti ezeket a rendellenességeket, az ilyen gyógyszerek klinikai dózisának korai használata után, és védheti a normálisan fejlődő magzatok életét, a mostani gyakori művi vetélések helyett. 6) A veszélyeztetett önmérgezett terhes nők különleges orvosi felügyeletet igényelnek, a terhességük védelmének érdekében. Speciális orvosi-társadalmi segítség kellene a veszélyeztetett gyermekeknek is. Egy nemzetközi megfigyelőrendszer hozzájárulna ennek a szociális feladatnak a megoldásához. 7) Járulékos céladatokat gyűjteni a mérgezésnek kitett gyermekek általános egészségi állapotáról, valamint a szellemi és viselkedésbeli fejlődéséről, hogy jobban megérthessük a gyógyszerek emberre gyakorolt fetó- és neurotoxikus hatását. 8) A mérgezésnek kitett gyermekek utódainak megfigyelése külön lehetőséget ad a reprodukciós képesség vizsgálatára, a harmadik generációban, hasonlóan állatokon végzett nem klinikai szaporítási tanulmányokhoz, ami egyedülálló megközelítést eredményez, a mérgezésnek kitett gyermekek eltárolt DNS mintája alapján, a gyógyszerek potenciális emberi mutagén és egyéb fejlődésre gyakorolt hatásainak kiértékeléséhez. 9) Végül az a gravidákat megfigyelő nemzetközi rendszer, hozzájárulhat az öngyilkos viselkedést megelőző és tanulmányozó kutatásokhoz.⁹

Konklúzióként levonható, hogy a tapasztalataink megmutatták az önmérgező modell alkalmasságát és előnyeit, hogy megbecsülhessük a gyógyszerek és más vegyszerek emberi teratogén kockázatát, a katasztrófa epidemiológiában.

Magam a benzodiazepin-származékok, terhesség alatt elkövetett öngyilkossági kísérleteknek a magzatok fejlődésére gyakorolt hatását vizsgáltam, reflektorfénybe állítva a CA-kat.

3. A BENZODIAZEPINEK FARMAKOLÓGIÁJA

1960-ban a chlórdiazepoxid, majd ezt követően a többi, igen hasonló farmakológiai hatású benzodiazepin-származék felfedezésével egy olyan új gyógyszercsoport került fokozatosan az addig nagy népszerűségnek örvendő barbiturátok helyébe, amely napjainkban is a legelterjedtebben használt központi idegrendszerre ható gyógyszeres család; tagjai hatékony, könnyen tolerálható és biztonságos szerek számos kórkép esetén. A benzodiazepinek a barbiturátoknál jóval kevesebb mértékben okoznak dependenciát, elődeikhez hasonlóan azonban hajlamosíthatnak abuzusra.

3. 1 A benzodiazepinek hatásai, mellékhatásai

A benzodiazepinek terápiás (anxiolitikus, szedatohipnotikus, antikonvulzív, izomrelaxáns) hatásait a GABA_A-receptor benzodiazepin-kötőhelyén hatva fejtik ki: növelik a gátló GABA-erg neurotranszmisszót a központi idegrendszerben (többek között az agykéregben, a limbikus rendszerben, és a subcorticalis areákban, az agytörzsi retikuláris rendszerben, a kisagykéregben); ezáltal csökkentik az adott neuron aktivitását, azaz az akciós potenciál frekvenciáját. Jellemző az alvásra kifejtett hatásuk: csökkentik a lassú hullámú alvás 3. és 4. stádiumának arányát, valamint általában a REM-alvás mennyiségét is. Izomrelaxáns hatásukat a polysynapticus spinalis reflexek gátlása révén fejtik ki.

A benzodiazepinek- a barbiturátokkal ellentétben-nem képesek a gátló GABA_A-receptort közvetlen módon aktiválni, hatásuk elengedhetetlen feltétele a fiziológias neurotransmitter, a GABA vagy valamely agonista jelenléte. Ez feltehetően szerepet játszik abban, hogy alvásnál mélyebb központi idegrendszeri depresszív állapot, például narkózis fenntartására a műtéti anesztéziában a benzodiazepineket önmagukban csak kivételes esetekben használják. Ugyanakkor egyes rövid hatástartamú, nagy potenciálú származékaik (például a midazolam) premedikációként eszközös beavatkozások előtt, illetve a műtéti anesztézia bevezetésére gyakran alkalmazott szerek. Az egyes

benzodiazepin- származékok anxiolitikus, szedatohipnotikus, görcsgátló és izomrelaxans hatásprofilja igen különböző.

Ennek egyik lehetséges élettani magyarázata az egyes-feltételezhetően különböző élettani funkciójú-GABA –receptor altípusokon megmutatkozó különböző farmakológiai tulajdonságaik. Általánosságban igaz, hogy minden benzodiazepin kisebb-nagyobb adagban, szedatohipnotikus, de egy részükre jellemző csupán, hogy a szedatohipnotikus adagjuknál alacsonyabb tartományban terápiásan használható anxiolitikus hatásuk van. Eltérő mértékű az egyes benzodiazepinek –származékok izomrelaxáns hatása, és nincs párhuzamban e szerek egyéb (anxiolitikus, szedatohipnotikus, görcsgátló) hatásával. Mindezek következtében egy adott terápiás célra az optimális szer kiválasztásához szükséges a hatásprofil és az egyéb farmakológiai tulajdonságok (felezési idő, potenciál) alapos ismerete, valamint a beteg egyéni adottságainak figyelembevétele.

A benzodiazepinek mellékhatása részben attól függ, hogy milyen terápiás céllal adják őket. Az anxiolitikumként alkalmazott szerek szedatív, illetve izomrelaxans hatása például problémát okozhat az álmoság, a fáradtság, az izomgyengeség érzése miatt ugyanakkor az izomrelaxans hatás terápiás értékű a spasztikus állapotokban (például eclampsia). A benzodiazepin altatót szedő betegek néha panaszkodnak arra, hogy alvásuk mennyiségileg ugyan kielégítő, de nem pihentető, ennek hátterében feltételezhetően e szerek alvásstruktúrára kifejtett hatása áll. Ugyanezért egyes származékok REM-deprivátor tulajdonságuk folytán kifejezetten jól használhatók bizonyos típusú alvászavarok kezelésére.

További mellékhatás lehet a szédülés, bizonytalan járás, az ataxia, a kognitív funkciók- különösen a tanulás és a memória-romlása, a koncentrálóképeség csökkenése, az anterograd amnézia, ez utóbbi viszont a terápia egyik célja is lehet preoperatív alkalmazás esetén. Ritka esetekben a kognitív funkcióra kifejtett kedvezőtlen hatás következtében, a krónikus benzodiazepinszedés létrehozhatja a dementia tünetegyüttesét, amely a szer elhagyásával reverzibilisnek bizonyul. Idős, főként cerebroscleroticus betegekben benzodiazepinkezelés hatására dezorientáció, zavartság, nyugtalanság léphet fel. Gondot okozhat esetenként a gátlások felszabadulása (viselkedési dezinhibíció) a paradox izgalmi állapot.

A benzodiazepinek szokásos alkalmazott adagjában megnyilvánuló légzésdeprimáló hatása viszonylag csekély, idős cardiorespiratoricus betegségben szenvedő pácienseknél azonban esetleg szövődmény forrása lehet. Egyes származékok fokozhatják a bronchialis szekréciót, ezért más hasonló mellékhatású gyógyszerrel (például clozapinnal) való kombinációjuk megfontolást igényel. A benzodiazepinek ritka, aspecifikus mellékhatása a

bőrkiütés, májfunkciók romlása, a neutropenia; ezért a tartósabb kezelés alatt a vérképet és a májfunkciót időnként ellenőrizni kell.

3. 2 A benzodiazepinek javallatai és ellenjavallatai

Leggyakoribb alkalmazási területeik a szorongásos tünetek, egyes szorongásos betegségek és a különféle eredetű alvászavarok, továbbá az epilepsia, a status epilepticus kezelése, valamint műtéti előkészítés. A clonazepamról, amely jelenleg, mint oralis antiepilepticum ismert kimutatták, hogy hatásos antimániás szerként is, valamint pánik betegség kezelésére is kiválóan alkalmas, és relatíve lassan alakul ki irányában tolerancia és dependentia.

A benzodiazepinek javallatai között szerepel tovább az alkohol-elvonási tünetesoport, valamint az izomstruktúrák, a tetanus, továbbá a neuroleptikumok mellékhatásaként jelentkező akut dystonia, korai akatizia kezelése. Egyes jól ismert származékok (például a diazepam) alkalmazhatók fenyegető vetélés, koraszülés, eclampsiás roham esetén is és minden ismeretlen eredetű heveny központi idegrendszeri izgalmi állapotban, valamint gyermekeknek is adhatók akut szorongás és alvászavar átmeneti kezelésére, pavor nocturnus, tic, Little –kór, és más agyi eredetű spasticus állapotokban.

A benzodiazepinek izom-elerenyestő hatásuk miatt nem adhatók myasthenia gravisban, valamint alvási apnoe szindrómában szenvedő betegeknek, mert súlyosbítják a panaszokat. További ellenjavallatok az akut zárt zugú glaukóma, a súlyos idült obstruktív légzőszervi betegség, és az előrehaladott cerebrosclerosis.

Egyes újabb származékok, kellő tapasztalat híján nem adhatók terheseknek, szoptató anyáknak és újszülötteknek. Amennyiben a kórelőzményben gyógyszerfüggőség vagy idült alkoholizmus szerepel, a benzodiazepinek, és általában a szedatohipnotikumok beállítása különös óvatosságot igényel, az addikció fokozott veszélye miatt.

3.3 A benzodiazepinek farmakokinetikája metabolizmusa

Valamennyi benzodiazepin-származék adható orálisan, sok parenteralis formában is rendelkezésre áll. A gyengén bázikus jellegű gyógyszerek, mint például a benzodiazepinek, a duodenum magasabb pH-ján szívódnak fel leginkább. Emiatt per os bevételük után lassabban alakul ki a hatásuk, mint például a barbiturátoké. Biológiai felezési idő szempontjából van ultrarövid (5 óránál kisebb), például midazolam; rövid (5-15 óra), például alprazolam; közepes (15-40 óra) például nitrazepam, hosszú (több mint 40 óra) például medazepam, diazepam, chlórdiazepoxid.

A benzodiazepinek plazmaprotein-kötődése viszonylag nagy (85.-90%), kivéve az alprazolam (70%). A jelentős plazmakötődés lassítja az eliminációt, ezáltal megnöveli a klinikai hatástartamot. Mivel csak a szabad molekulák lépnek be a központi idegrendszerbe, a fehérjéhez kötött molekulák egy másik gyógyszer által való leszorítása a terápiás hatást esetleg módosíthatja.

Az egyes származékok zsírolékonysága meghatározza, hogy a molekula milyen gyorsan jut át a vér-agy gáton és fejt ki hatását. A diazepam zsírolékonysága például sokkal jobb, mint a chlórdiazepoxidé vagy a lorazepamé, ezért hatás előbb jelentkezik azokénál.

A benzodiazepinek kivétel nélkül a májban metabolizálódnak. Átalakulásuk két fő lépése a microsomalis oxidáció és a glukuronid-transzferázok által katalizált konjugáció. A benzodiazepinek anyagcseréjének általános és a klinikum szempontjából igen fontos jellemzője a farmakológiailag aktív metabolitok keletkezése, amelyek nagymértékben megnehezítik a benzodiazepinek farmakokinetikai vizsgálatát, hiszen miattuk az eredeti, gyógyszerként alkalmazott vegyület eliminációs felezési ideje, és a farmakológiai hatás időtartama közötti összefüggés meglehetősen laza. Minél hosszabb az anyavegyület és aktív metabolitjainak a felezési ideje, annál nagyobb a főlhalmozódás veszélye az ismételt alkalmazások során.

3. 4 Toxicitás

Önmagukban alkalmazva a benzodiazepinek a széles terápiás indexű, viszonylag veszélytelen szerek közé tartoznak, véletlen túladagolásuk esetén komolyabb szövődémmel ritkán találkozunk. Sajnos gyakran használatosak szuicidumként, és mivel az öngyilkosságok túlnyomó többségében a benzodiazepineket többféle gyógyszerrel, ráadásul alkohollal is kombinálják, amik hatásukat potenciózzák, az ilyen esetek prognózisa lényegesen rosszabb.

Az akut benzodiazepin intoxikáció tünetei: aluszékonyság, zavartság, ataxia, izomhypotonia, hyporeflexia, eszméletvesztés, légzésdepresszió, majd coma. A halál oka általában az, hogy a nyúltagyi légzésközpont depressziója következtében leáll a légzés. Túladagolásuk esetén a szokásos tüneti kezelés mellett flumazenil (Anexate) adandó, amely a benzodiazepin-receptor kompetitív antagonistája, és a mérgezés fajlagos ellenszere. A flumazenil nem gátolja a központi idegrendszer egyéb depresszánsainak (barbiturátok, mepobramát, alkohol) hatását, ezért e szerek túladagolásának kezelésére nem alkalmas.

3. 5 Tolerancia, dependancia

A krónikus nagy adagú benzodiazepin kezelés legsúlyosabb mellékhatása a pszichés és szomatikus dependancia. A benzodiazepinek hirtelen elhagyása rebound-jelenségeket, súlyos megvonási tüneteket okozhat (extrém szorongás, nyugtalanság, rémálmok, insomniá, tremor, izzadás, tachycardia, hányinger, hányás, fejfájás, izomgörcs, alkalmi epilepsziás rohamok). A megvonási tüneteket el kell különíteni a szorongás kiújulásától. A rebound-jelenségek enyhe formában jelentkehetnek rövid hatású benzodiazepinekkel- például alprazolammal- való kezelés ideje alatt is, közvetlenül a gyógyszerbevételt megelőzően; ilyenkor a napi adag több részre osztandó, vagy lehetőség szerint más, hosszabb felezési idejű benzodiazepin- származékra kel váltani.

A dependancia súlyossága és megjelenési ideje az egyes benzodiazepin-származékok esetében különböző, ennek biokémiai alapjairól sajnos keveset tudunk. A dependancia szempontjából legveszélyesebbek a krónikusan nagy adagban adott, nagy hatáserősségű, rövid felezési idejű szerek. Így alprazolam-kezelés beállításakor már néhány héten belül

számítanunk kell a tolerancia, majd a dependencia megjelenésére, míg ez az időszak az ugyancsak nagy potenciálú, de hosszú felezési idejű clonazepam esetében néhány hónapra tehető.

A dependencia és az elvonási tünetek megfelelő kezelési stratégiák alkalmazásával megelőzhetők, illetve enyhíthetők. Elvonási tünetek kezelésekor általában előnyben részesítendő az addig szedett benzodiazepin adagjának fokozatos csökkenése vagy egy hosszú felezési idejű, nagy hatáserősségű benzodiazepinnel, például clonazepammal való helyettesítése, majd annak fokozatos leépítése. Minél hosszabb ideig szedte a gyógyszert a beteg, annál lassabban csökkentendő az adag az elvonás során. Kezelési alternatíva a carbamazepinnel vagy valamely α -agonistával (pl. clonidinnel) való elvonás.

4. NAGY DÓZISÚ ALPRAZOLAMMAL ELKÖVETETT ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLETEK HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

4.1 Bevezetés

Alprazolam egy rövid felezési idejű benzodiazepin származék, amit a klinikai gyakorlatban szorongáscsökkentőnek, antidepresszánsnak használunk. Az állatkísérletek és klinikai kutatások alapján a magzati kockázat veszélye fennáll alprazolam alkalmazásakor.^{2,8,12,44,55,84,88,97,98} A FDA (Food and Drug Administration) D kategóriába sorolja („Pozitív bizonyíték a humán magzati kockázatra, de a terhes nőknél való alkalmazásának előnyei elfogadhatóak lehetnek a kockázat ellenére.”). Az alprazolam (Xanax, Frontin) háromféle tablettában fordul elő: 0.25, 0.5, 1 mg.

4.2 Eredmények

Vizsgálatunkban harminc gravida használt önmagában vagy kombinációban alprazolam készítményt, az öngyilkossági kísérlethez. 13 páciens megszakította a terhességét, hét terhesség korai spontán vetéléssel végződött (ezen páciensek csak ú.n. kémiai terhességgel rendelkeztek). 10 páciens vállalta terhességét, 10 újszülöttet vizsgálhattunk.

A magyarországi újszülött mintához képest az átlag anyai életkor alacsonyabb volt, több volt köztük az egyedülálló és alacsonyabb szociális státusú, a dohányzók és alkoholt fogyasztók is többen voltak. (1. táblázat).

A 10 gravidára és újszülöttjeire vonatkozó adatok a 2. táblázatban találhatóak. Egy páciens Tardyllal kombinálva követte el az öngyilkossági kísérletet. Az alprazolam dózisa a 7.5 mg-tól 100 mg-ig terjedt, az átlag 29.8 mg volt. Az önmérgezés utáni klinikai állapot, két esetben nagyon súlyos, 6 esetben súlyos és 2 esetben közepes volt.

A 10 újszülöttből 6 fiú, négy leány volt. Egy magzat exitált szülés után streptococcus sepsisben. A páciens a terhesség legkritikusabb periódusában követett el öngyilkosságot (4-12 postconcepcionális hét). A 10 újszülött közül kettő született CA-val. Az egyik egy leánygyermek, akinél multiplex CA jelent meg: gastroschisis, és öt minor anomalia. Az édesanya erős dohányos, drog addikt és alkoholfogyasztó, aki 30 mg alprazolammal követett el öngyilkosságot, a 14. postconcepcionális héten. A gyermek normális

karyotípussal rendelkezett, a gastroschisist sikeresen megoperálták, édesanyját elhagyta apjához költözött.

A másik gyermek fiú, közepes fokú pectus excavatummal született. Édesanyja 15 mg alprazolamot vett be a 6. postconcepcionális héten. A csontváz fejlődésének kritikus periódusa a terhesség második felében van, ezért ez az elváltozás véletlenszerű asszociációnak tűnik. A 12 kontroll testvérből egynek volt multiplex CA-ja: microcephalia, két minor anomalia és strabismus.(IQ 85). A gyermek bátyja nem bírt súlyos CA-val, de négy minor anomaliát és strabismust diagnosztizáltak nála. Az édesanyja ennek gyermeknek 50 mg alprazolammal és nagy dózisú amobarbitallal, glutetimiddel, prometazinnel követett el öngyilkossági kísérletet a terhesség 8. hetében. A súlyos CA-nélkül született hét gyermekből, hatnak minor anomaliája volt, a 11 kontroll testvérből öt bírt anthropometriai variánssal. Az átlag születési súly magasabb volt az önmérgezést elkövetett populációban.

4.3 Tárgyalás

Általánosságban elmondható, hogy az alprazolammal öngyilkossági kísérletet elkövető gravidák nagy arányban fiatal életkorúak, egyedülállóak, alacsony szintű életkörülmények között éltek, sokuk dohányzott és alkoholproblémával küzdött.

A CA-k kialakulása azokban az újszülöttekben várható, akik a gyógyszer-expozíciónak a terhesség már említett kritikus periódusában lettek kitéve (10-18. hét). Ezt példázza a már említett gastroschisissel rendelkező újszülött is, akinek édesanyja a 14. héten követett el öngyilkossági kísérletet. A humán teratogének gyakran okoznak multiplex CA szindrómákat, ennek megfelelően a gastroschisis mellett több minor anomaliát is megfigyelhetünk. Így tehát kijelenthetjük, hogy az alprazolam nagy dózisú hatása szerepet játszhat a fenti CA létrejöttében. A másik újszülöttnél kialakult pectus excavatum létrehozásában, a terhességi kor miatt az alprazolam szerepe kérdéses.

Az érintett gyermekekben nem volt szignifikáns emelkedés CA-t tekintve, a testvérekkel való összehasonlításban, a minor anomaliák emelkedett volta a vizsgált újszülöttekben és testvéreikben, egyaránt pedig egyéb teratogén tényezőket feltételez (alkohol, dohányzás).

Számos klinikai és nem –klinikai tanulmány foglalkozik az alprazolam teratologiai hatásával. Állatkísérletekben patkánynál 7-17 vemhességi nap között adott 0. 5-50 mg dózissal terjedő alprazolam adagolása emelkedett magzati halálozást és a thoracalis

csigolyák, elváltozásait okozta. ⁴⁴ A 18. gestatios napon adagolt alprazolam egereknél egyensúlyzavart, agresszív magatartást és motiváció csökkenést okozott ^{.18,55,88}

Az alprazolam klinikai kutatásának a legfőbb problémája, hogy legtöbb esetben a benzodiazepin csoport tagjaként, több készítménnyel együtt vizsgálták ^{.2,8,12,84} Három tanulmány szerint az alprazolam önmagában nem teratogén hatású, azon újszülötteknél, akik édesanyja a terhesség első trimeszterében alprazolamot szedett. St Clair és Schirmer által vizsgált 276 gyermeknél 4. 7%-ban volt megtalálható CA. Schick-Boschetto és Zuber (1992) 128 élve született gyermeket vizsgált meg, akik között 3. 9 % volt a congenitalis anomaliák előfordulása. Ornoy és mtsai (1992) sem tudtak kimutatni 149 gyermek között emelkedett incidenciát.

Vizsgálatunk végső következtetéseként elmondhatjuk, hogy a nagy dózisu alprazolam alkalmazása sem fetotoxikus sem neurotoxikus, sem teratogén hatással nem rendelkezett, és az érintett újszülötteknél a születési súly emelkedését tapasztaltuk. ⁵¹

5. NAGY DÓZISÚ MEDAZEPAMMAL ELKÖVETETT ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLET HATÁSA , A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

5. 1 Bevezetés

A benzodiazepin csoport következő tagja a medazepam (Rudotel), amely több mint 40 óras felezési idővel rendelkezik, elsősorban szorongásos megbetegedések, depresszió és pszichoszomatikus kórképek, kezelésére használjuk.

A nemzetközi irodalomban a gyógyszer teratogenitására vonatkozólag, vizsgálat emberrel kapcsolatosan nem található. A készítmény nem szerepel a humán teratogének között, de általában a benzodiazepinek magzati kockázatot jelentenek a klinikai gyakorlatban elsősorban az első és harmadik trimeszterben.¹⁴ A Food and Drug Administration a benzodiazepin származékokat D- kategóriába sorolja.

5. 2 Eredmények:

Az 1980 és 1992 közötti időszakban 832 gravida követett el öngyilkosságot, ebből 32 használt önmagában vagy kombinációban medazepamot. 12 páciensnél interruptiót hajtottak végre, 10 páciensnél koraterhes korban vetélés zajlott le, 10 gravida szülte meg gyermekét.

A 10 beteg fő jellemzői, összehasonlítva az 1980 és 1996 közötti Magyar Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja mintájával a 4. táblázatban szerepelnek. Az átlag anyai életkor az érintett populációban alacsonyabb volt. A dohányzók és az alkohol problémával küzdők is nagyobb arányában szerepelnek az öngyilkosságot elkövetett populációban.

Az újszülöttre és a szülés kimenetelére vonatkozó adatok az 5. táblázatban szerepelnek. Az egyik gravida (III:/500) 500 és 50 mg medazepámmal követett el kétszer öngyilkosságot a terhesség 4. és 12. postconcepcionális hetében. 4 páciens használt más gyógyszereket is.

A medazepam dózisa 60 és 500 mg között mozgott (6-50 tableta), tehát a klinikai használatnál 28-szor nagyobb dózis is előfordult az öngyilkossági kísérletek között. Az önmérgezéses epizód két esetben nagyon súlyos, öt esetben súlyos, egy esetben közepes, és két esetben enyhe kategóriájú volt. A 10 anya közül 8 követett el öngyilkossági kísérletet a terhesség 4. és 12. postconcepcionális hete között, amely a major CA-ra vonatkozólag kritikus periódus. A 10 újszülöttből egy fiúnál diagnosztizáltak enyhe CA-t, mindkét oldali inguinalis herniát amely sebészetileg megoldható volt. A beteg fiú édesanyja, alkohol abuzus mellett követett el öngyilkosságot 300 mg medazepámmal a 20. postconcepcionális hétben. A 13 kontroll testvér között egy mindkét oldali hydronephrosis szerepel, amely a 25. héten koraszülés után magzati halálhoz vezetett. A minor anomáliákat a vizsgálat harmadik periódusában vettük figyelembe.

Öt gyermek születése esett ebbe a szakaszba és mind az öt újszülöttnél legalább egy minor CA-t diagnosztizáltak, amelyek a következők voltak: egy lánygyermeknél (III/503) nyaki, bal comb régióban elhelyezkedő, és jobb lábon levő haemangioma, egy újabb leánynál (III./465) szintén haemangioma a bal fülön és a háton, a harmadik esetben szintén leány újszülöttnél (III.165) a bal karon ismételten a fent említett elváltozás volt megtalálható. Ez a CA a kontroll gyermekeknél nem szerepelt.

Az átlag születési súly hasonló volt mindkét csoportban, a terhességi korban sem volt eltérés. Az intrauterin retardatio veszélye nem merül fel medazepam használata következtében. A kognitív statuszt és viselkedési tesztet kilenc gyermeknél vizsgálták. Egy gyermeknél volt alacsonyabb a kognitív status, az IQ szint hasonló volt a kontrollokkal.

Viselkedési zavar szempontjából sem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. Összességében megemlítendő, hogy a medazepam készítménnyel öngyilkossági kísérletet elkövető páciensek, fiatal életkorúak, egyedülállóak, alacsony szociális körülmények között élők voltak, legtöbbjük dohányzott és alkoholt fogyasztott rendszeresen.

Önmagában a medazepam placentaris transzportjáról nem található publikáció, de más benzodiazepinek szabadon átjutnak a méhlepényen.⁶⁵ A benzodiazepinek lassan accumulálódnak a fetusban, de mivel metabolitjaik is aktívak ezért eliminációjuk is lassú, a placenta „deep compartment”-ként viselkedik.^{67, 68}

A congenitalis anomáliák előfordulását, kialakulását megfigyelve, elmondhatjuk, hogy a fejlődési rendellenességek zöme a magzati fejlődés ún. kritikus periódusán belül jön létre, ebből következik, hogy a létrejött egyetlen major CA (lágýéksérv), amely terhesség 20. hetében történt a medazepam expozíció, nem köthető a gyógyszerabúshoz.

A nagy dózisú medazepam és a haemangioák létrejötte közötti kapcsolat további vizsgálatok elvégzését igényli.

5.3 Tárgyalás

Az általunk vizsgált önmérgezéses modell egyedülálló lehetőséget biztosít, az igen nagy dózisú medazepam fetotoxicus, neurotoxicus hatásának vizsgálatára. Az általunk megfigyelt mintában intrauterin növekedési retardatio prevalenciája nem volt magasabb, az átlag születési súly és a születéskor regisztrált terhességi kor azonban alacsonyabb volt, mint a magyar újszülött populáció referencia mintája (3276+-511 g és 37. 4+-2. 0 hét), ezek az adatok azonban inkább az egyéb kockázati tényezőkkel vannak kapcsolatban (alkoholfogyasztás, dohányzás, alacsonyabb szociális status, fiatalabb anyai életkor).

A medazepam magzati hatásaival eddig egyetlen állatkísérlet foglalkozott. Banarjee (1975) alacsonyabb tanulási készséget detektált azon patkányok utódainál, amelyek 0. 02 %-os medazepam oldatot kaptak rendszeresen az ivóvizükbe. A mi humán teratologiai modellünk ilyen irányú összefüggést nem mutatott.

6. NAGY DÓZISÚ, DIAZEPAMMAL ELKÖVETETTL ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLET HATÁSA A TERHESSÉG KIMENETELÉRE

6.1 Bevezetés

Mind az etikai kérdések, mind a módszertani nehézségek, nehezzé teszik a gyógyszerészeti termékek humán teratogén hatásának előrejelzését. ^{13,101} A gyógyszerek kifejlesztése során végzett klinikai kísérletekben rendszerint nem szerepelnek terhes nők. Az állatokon végzett kísérleti eredmények – bár hasznosak a kockázati becslésekhez - nem extrapolálhatóak direkt módon emberre, a fajspecifikus különbségek miatt. Vitatott több gyógyszer klinikai és epidemiológiai tanulmányok alapján történő beazonosítása, lehetséges humán teratogén anyagként. A diazepam nagyon jó példa erre a problémára.

A Diazepam (Valium®) először 1963-ban került bevezetésre. Szorongás, fájdalmas izom- és csontbetegségek és pszichoszomatikus betegségek, illetve epilepszia kezelésére használták, néha terhes nőknél is, például eclampsia kezelésekor a mai napig alkalmazzuk. A diazepam potenciális teratogén okozó hatása, Biggs és mtsai (2005) következtetése alapján: „Az emberi kísérleti adatok az első és harmadik trimeszterben utalnak kockázatra”. Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerészeti Hivatal (FDA) a diazepamot terhességi D kategóriába sorolta a csomagoláson történő feltüntetés céljából („Pozitív bizonyíték a humán magzati kockázatra, de a terhes nőknél való alkalmazásának előnyei elfogadhatóak lehetnek a kockázat ellenére.”), (FDA, 1980).

Tanulmányunk, melyet azon terhes nők körében végeztünk, akik nagy dózisban vettek be gyógyszereket öngyilkossági szándékkal, és túléltek azt, megmutatta, hogy ez az egyedi modell hasznos megközelítési módot biztosít, a gyógyszerek emberekre gyakorolt teratogén kockázatainak becsléséhez. ^{25,40} Mivel ez az önmérgezési modell láthatólag több előnnyel bír a korábban említett modelleknél, elhatároztuk, hogy kiértékeljük azon terhes nők adatait, akik diazepammal követtek el öngyilkosságot terhességük alatt. 1960. és

1994. között az 1044 terhes nő közül, akik öngyilkosságot kíséreltek meg, 411 hozott világra élő újszülöttet. A 411-ből ki tudtuk értékelni 367 (89, 3%) élve született csecsemő állapotát, elsősorban a veleszületett rendellenességeket (CA). Ebből a 367 gyermekből 112 (30, 5 %) édesanyja terhessége, alatt nagy dózisban használt diazepamot öngyilkossági céllal

6. 2 Módszerek

A diazepam (Seduxen®, Richter Magyarországon; Valium®, Apaurin®, Atensin®, Lembriol®, Meval®, Noan®, Novodian®, Paxel®, Seranack®, Tensium®, Tranimul®, Valrelease® vagy Vivol®, más országokban) általánosan a szorongás gyógyítására alkalmazták, és orálisan 5 mg diazepamot tartalmazó tablettaként adagolták. Magyarországon a diazepamot gyakran használták vetelés, illetve koraszülés veszélye esetén, terhes nőknél, de alkalmazták epilepsziás pácienseken.

6. 3 Eredmények

1044 önmérgezett terhes nő közül 229 (21, 9 %) kísérelt meg öngyilkosságot diazepammal. Ebből a 229 terhes nőből 73 döntött úgy, hogy megszakítja a terhességét (néhányan társadalmi okok miatt, mert nem tervezett, nem kívánt volt a terhesség), és mások a diazepam feltételezett teratogén hatása miatt. 40 terhesség vetéléssel végződött. 4 terhes nő ki lett zárva, mert hamis címet adtak meg, vagy elutasították a közreműködést. A maradék 112 terhes nő, aki élve született gyermeket hozott világra, került kielemezésre. A 112 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül kettő meghalt. Egy fiú a 25. terhességi héten csak 760 gramm súllyal született; és a másik halál egy baleset következménye volt. Négy gyermeket (3, 6 %) örökbe fogadtak.

A 112 terhes nő adatait, aki diazepammal vagy más gyógyszerrel kombináltan kísérelt meg öngyilkosságot, és élve született gyermekeket hozott világra, és az 1980. és 1996. között élve született gyermeket világra hozó 38 151 anya (a magyar újszülött minta 1, 8 %), mint referencia adatait a 7. táblázat mutatja be. Az öngyilkossági kísérletet elkövető nők körében az átlagos anyai életkor alacsonyabb volt, tükrözve a nagy arányt a legfiatalabb (19 év vagy kevesebb) korcsoportban. A legfiatalabb korosztályban a diazepammal öngyilkosságot megkísérelt terhes nők száma, 3, 7-szerese volt, mint a magyar referencia mintában. A legfiatalabb nő 16 éves, két másik páciens 17 éves volt. Azonban az átlagos születési sorrend hasonlóan mutatkozott, mind az önmérgező

csoport, mind a magyar terhes nők referencia mintája között. Az érintett gravidák csoportjában sokkal magasabb volt az egyedülálló vagy alacsony szociális helyzettel bíró nők aránya. Az önmérgező nők között 2, 2-szeres volt a dohányzók, és 9, 5-szeres a rendszeresen, alkoholt fogyasztó nők aránya a magyar referencia populációhoz képest.

A diazepammal öngyilkosságot megkísérelt 112 terhes nő közül 59 (52, 7 %) további gyógyszereket is használt az önmérgezéshez. Ezek a gyógyszerek főleg más benzodiazepineket tartalmaztak, mint a chlórdiazepoxid és nitrazepam, vagy meprobamate. A terhesség alatti öngyilkossági kísérletekhez összesen 25 gyógyszert, és a gyógyszerek 8 különböző kombinációját (14 olyan gyógyszerrel, amiket csak ezekben a kombinációkban használtak), összesen 39 különböző összetételű vegyi anyagot használtak. Ezek között a gyógyszerek között találunk humán teratogéneket, mint a phenytoint, amit epilepsziás nőknél használnak, vagy vény nélkül is megvásárolható gyógyszereket, mint a Rutascorbin®, ami aszkorbinsavat és rutozidot tartalmaz.

Bár a diazepam dózisa 25-800 mg között mozgott, az önmérgezéshez a leggyakrabban használt dózis 100 mg volt (ebben az esetben 20 tablettát), mert egy doboz 20 tablettát tartalmaz. A legmagasabb dózis 800 mg (160 tablettát!), melyet egy gyógyszerész használt öngyilkossági szándékkal a fogantatást követő 4. héten. Egy másik terhes nő 500 mg-mal (100 tablettát) követett el öngyilkossági kísérletet, a fogantatást követő 34. héten (3. táblázat). Emellett más gyógyszereket is használtak és természetesen mindkettő nagyon súlyos mérgezést szenvedett. Az öngyilkossági kísérletek miatti enyhe mérgezés 25, 0 %-os, a közepes 28, 6 %-os, a súlyos 38, 4 %-os és nagyon súlyos 8, 0 %-os részarányt képviselt. Az élve született gyermeket világra hozó terhes nők közel 50 %-a súlyos vagy nagyon súlyos állapotban került kórházba szenvedett.

Meg kell jegyezni, hogy azon terhes nők 2/3-a, akik az első három holdhónapban követtek el öngyilkossági kísérletet, vagy megszakították a terhességet, vagy korai magzati veszteséget szenvedtek. Csak öt terhességi héten nem volt öngyilkossági kísérlet (a 27. és a 35-38. héten). A 112 terhes nő közül 37 (33, 0 %) a fogantatást követő első három hónapban követett el öngyilkossági kísérletet; ez a legkritikusabb időszak a major congenitalis anomaliák kialakulására. Közülük 12 terhes nő használt csak diazepamot.

A 112 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül, 15 született rendellenességekkel. Bár ez a 13, 4 % magas születési előfordulási gyakoriságnak tűnik, szükséges ezen rendellenességek további kiértékelése. A 15 érintett CA-val rendelkező gyermek közül 9 izolált, 6 viszont többszörös veleszületett rendellenességgel jött világra.

A 9 izolált CA-val született újszülött közül csak egy rendellenesség tekinthető súlyosnak, a megfigyelt csecsemőkori pylorus stenosis. A többi 8 gyógyszer-

expozíciónak kitett gyermeknél csak enyhe veleszületett rendellenességet mutattak ki. 2 született lágyéksérvvel, 2 rejtett herével, 2 dongalábbal, 1 csípődysplasiával az Ortolani teszt alapján, és 1, pedig spontán záródó kamrai septum defectussal (8. táblázat).

A hat többszörös veleszületett rendellenességgel világra jött gyermek közül hárman a magzati alkohol szindrómával (FAS) kapcsolatos jellegzetes veleszületett rendellenességgel és alacsonyabb intelligencia szinttel, vagy enyhe értelmi fogyatékkal születtek. Azok a nők, akik ezeket a gyermekeket születték igen jelentős alkoholfogyasztók voltak, és ezek közül a terhes nők közül kettő az önmérgezést alkohollal kombinálta. Három gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek, ismeretlen eredetű többszörös veleszületett rendellenességgel jött világra, átlagos felfogással, egészségi állapotuk a szükséges orvosi kezeléseket követően jó volt.

Az alábbi három megjegyzés nagy fontosságú. Először is, a 15 veleszületett rendellenességgel világra jött mérgezésnek kitett gyermek közül 9 anyja használt diazepamot más drogokkal az önmérgezéshez. A 10. gyermek esetében a diazepam LSD-vel és marihuánával volt kombinálva. Ezért szükséges lenne megkülönböztetni ezen hatóanyagok hatásait, vagy vizsgálni a kölcsönhatásukat. Másodszor, a legtöbb veleszületett rendellenesség nem tekinthető a diazepam vagy más önmérgezéshez használt gyógyszer teratogén hatásának, mert az öngyilkossági kísérlet ideje nem fedi azt a kritikus időszakot, amikor az önmérgezett anyák veleszületett rendellenességgel világra jött újszülöttjeinél, megfigyelt rendellenességek kialakulnak (5. táblázat). A 37 terhes nő közül, azok, akik csak diazepammal vagy más gyógyszerekkel a fogantatást követő első három hónapban követték el öngyilkossági kísérletet, öt gyermeknek olyan veleszületett rendellenességei voltak, melyek kialakulásának kritikus időszaka a terhesség első trimesztere utánra esik. Harmadszor, a leggyakrabban megfigyelt veleszületett rendellenességek, mint a velőcső záródási rendellenesség, az ajakhasadék és a veleszületett keringési rendellenességek (kamrai septum defectuson kívül) nem fordultak elő.

Mivel 59, érintett gyermek az anyjuk első terhessége volt, közülük csak ötvenháromnak voltak testvérei. Összesen 87 testvér volt; ebből 7 (8, 1 %) veleszületett rendellenességekkel született. A 112 hozzárendelt testvér közül nyolcnak volt veleszületett rendellenessége, eloszlásuk a 9. táblázatban látható. A CA-k gyakorisága diazepammal öngyilkossági kísérletet elkövetett anyák mérgezésnek kitett gyermekei között, nem volt jelentősen magasabb a vizsgálat ideje alatt, mint a hozzájuk rendelt testvérek kontrollpárjában.

6. 4 Tárgyalás

A terhes nők, akik diazepammal követtek el öngyilkossági kísérletet, ugyanolyan jellegzetes karakterisztikát mutattak, vagyis legtöbbször fiatal volt, egyedülálló, alacsony szociális státusszal. Mindemellett nagyobb arányban cigarettáztak és fogyasztottak alkoholt.

A diazepam és anyagcsere terméke a desmethyldiazepam, ami szabadon áthalad a méhlepényen; ez a placentális transzfer már a fogantatást követő hatodik héten megtörténik.⁶⁴ Emellett a diazepam és anyagcsere termékei felhalmozódnak a magzati keringésben, az anyai szérumszintnél 1-3-szor magasabb koncentrációban.^{63,67,68} Ezek a vegyi anyagok lassan halmozódnak fel és lassan is távoznak, ezért még normál körülmények közötti használat esetén is a benzodiazepinek aktív anyagcsere termékei az anyai bevitel után halmozódnak fel a magzati szövetekben.¹⁰⁹

Bár elvárható lenne, hogy a nagy dózisu diazepammal elkövetett öngyilkossági kísérletek extrém, patológiás körülményeket hozzanak létre az embrióban és a magzatban, ilyen nem volt megfigyelhető. Teratologiai modellünk nem mutatott kapcsolatot a nagy dózisu diazepam, és a veleszületett rendellenességek között, bár 37 terhes nő kísérelt meg öngyilkosságot nagy dózisu diazepammal, a fogantatást követő első (pontosabban a 4. héten), második és harmadik holdhónapban, ami a kritikus időszak a legtöbb veleszületett rendellenesség kialakulására. A 37 terhes nő közül 5 esetében jött világra újszülött veleszületett rendellenességgel, de ezek az elváltozások, mint a rejtett herék (két fiúnál), csípődysplasia, lágyéksérv és a dongaláb, nem köthető össze a nagy dózisu diazepammal, melyet az anyák vettek be, mert e rendellenességek kialakulásának kritikus időszaka a terhesség utolsó hónapjaira tehető. A multifaktoriális eredetű idiopátiás strukturális dongaláb, kritikus időszaka a 7. és 10. terhességi hét közé esik.¹⁰⁴ Azonban a gyógyszer-expozíciónak tett gyermekeknél diagnosztizált dongaláb azon típusú deformáció volt, melynek kritikus időszaka szintén a terhesség utolsó trimeszterére esik.⁸⁶ A másik 10 beazonosított veleszületett rendellenesség közül hármát, magzati alkohol szindrómaként diagnosztizáltunk, a mi pontozásos rendszerünk alapján.¹¹⁰ Végül a veleszületett rendellenességek születéskori gyakorisága a mérgezésnek kitett gyermekek esetében nem volt magasabb, mint testvéreiknél.

A mérgezésnek kitett gyermekeknél és testvér kontroll csoportoknál megfigyelt veleszületett rendellenességek szokatlanul magas aránya megmagyarázható, a nagyon alapos orvosi vizsgálatok, a minor anomaliák részletes kiértékelése, az alacsonyabb szocioökonómiai státusz, és az öngyilkosságot megkísérelt terhes nők gyakrabban

veszélyes életmódja alapján. Marden és mtsai (1964) klasszikus tanulmányában, a vizsgált gyermeknél egy, kettő és három vagy több minor anomaliat észleltek 13, 4 %, 0, 8 %, és 0, 5 %-ában. Korábbi tapasztalat megmutatta, hogy a minor anomaliák egybeesése sokkal magasabb a veleszületett rendellenességekkel világra jött újszülötteknél. ²⁷ Azonban érdemes megemlíteni, hogy Bracken és Holford (1981) és Rosenberg és Mitchell (1984) statisztikailag jelentős kapcsolatot talált, a terhesség alatti diazepam használat és a veleszületett lágycsér magasabb kockázata között, mert a tanulmányunk 15 veleszületett rendellenességgel világra jött újszülöttje közül kettő (13, 3 %) lágycsérrel született. A magyar veleszületett lágycsér születéskori gyakorisága 1, 1 % . ²¹

A diazepam emberekre gyakorolt teratogén hatása vitatott. Azon gyermekek között, akik diazepam hatásának voltak kitéve a méhben, a nyúlajak teratogén kockázatáról már beszámoltak ^{94, 96,} és felvetődött a benzodiazepin embryofetopatia is a pszichiátriai betegségekkel diagnosztizált anyák gyermekei esetében, a tipikus arcon előforduló rendellenességek, és a neurológiai működési zavarok alapján. ⁷⁶ Magyarországon nem tudták ezeket megerősíteni egy ad hoc esettanulmányban ^{22,} vagy a Magyar Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja adataiban. Legutóbbi esettanulmányunk a rövid távú diazepam kezeléssel kapcsolatban, a szokásos terápiás adagok terhesség alatti alkalmazása a vetélés, vagy a koraszülés veszélye esetén szintén nem mutatott semmilyen teratogén hatást. ³⁸

Azonban néhány vizsgálat mutatott kapcsolatot a diazepam kezelés és a jelentősebb veleszületett rendellenességek között, különösen az ajakhasadék esetében, miközben több tanulmány nem találta meg ezeket a kapcsolatokat. ^{14, 101} Ebben a vizsgálatban, a csoport és esettanulmányoknak csak metaanalízise lett említve. ⁴² Kilenc csoporttanulmány nem epileptikus pacienseknél nem mutatott kapcsolatot a jelentősebb veleszületett rendellenességek, vagy a nyúlajak, illetve az első trimeszterben lévő, a diazepam hatásnak kitétt terhesség között (az odds-ratio 95 %-os megbízhatósági intervallummal: 0, 90, 0, 61-1, 35 és 1, 19, 0, 34-4, 15). Egy hasonló analízis 9 esettanulmány összegyűjtött adatai alapján kapcsolatot mutatott ki a jelentősebb veleszületett rendellenességek (az esélyarány 95 %-os megbízhatósági intervallummal: 3, 01, 1, 32-6, 84) és az izolált ajakhasadék között (az esélyarány 95 %-os megbízhatósági intervallummal: 1, 79, 1, 13-2, 82).

Amennyire tudjuk csak egyetlen esettanulmányt tettek közzé eddig a lehetséges kapcsolatról, egy egyszeri nagymennyiségű, 580 mg diazepam túladagolása a terhesség 43. napja körül és a többszörös veleszületett rendellenesség között, ide értve az ajak-és szájpadhasadék, az arckoponya aszimmetria, a szemek hypertelorismusa, kétoldali

fülkagyló (periauricularis) elváltozás előfordulását.⁸⁹ A mi vizsgálatunkban egy terhes nő valószínűleg a fogantatást követő 27. napon (pont a 43. terhességi napon) 800 mg diazepammal kísérelt meg öngyilkosságot, de rendellenességek nélkül hozta világra újszülöttjét.

Cerqueira és mtsai (1988) hangsúlyozták a terhesség alatti magas dózisú benzodiazepin kiértékelésékor, a mérgezés mértékének fontosságát. A mi tanulmányunkban a magas dózisú diazepammal megkísérelt öngyilkosság 39 terhes nő esetében, az ajakhasadék kialakulásának kritikus időszakában (a terhesség 2-4. hónapja), 15 súlyos vagy nagyon súlyos mérgezést szenvedett, de egyik sem hozott világra ajakhasadékkall és kemény- és lágyszájpad-hasadékkal gyermeket. A fenti ellentmondás a nemzetközi irodalomban talán megmagyarázható az alapjául szolgáló betegségekkel, ami utal a diazepam kezelésre. A görcsös betegség ellen kezelt epilepsziás anyák gyermekei között észlelt nagyobb arányú ajakhasadék ismert⁷⁵, mindemellett legutolsó tanulmányunk megállapításai, magasabb arányú nyúlajak megjelenését mutatták ki pánikbetegséggel kezelt anyák gyermekei körében.¹ Ez a kapcsolat nem volt kimutatható azon gyermekeknél, akik édesanyját, a pánikbetegségét gyógyszerekkel, főleg diazepammal kezelték.

Így a pszichiátriai betegségekkel kezelt terhes nők utódaiban a veleszületett rendellenességek, főleg a pszichiátriai betegségekkel és az azzal, kapcsolatos életstílussal (többszörös alkohol és más anyagok alkalmazása), vagy azok interakciójával kapcsolhatóak, de nem a diazepammal magával.¹² Ez a feltételezés segíthet értelmezni a diazepam különböző teratogén hatásait, melyeket a korábbi magyar és amerikai-skandináv tanulmányokban vizsgáltak.

Teratologiai modellünknek egyik legfontosabb információja, hogy a CA-k előfordulása nem volt magasabb, annak ellenére, sem hogy az anya rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában, magas dózisban használt diazepamot, ez fontos érv az ellen, hogy a gyógyszer human teratogén lenne. Az önmérgező modellnek gyengeségei is vannak, mindközül a legnagyobb azon terhes nők korlátozott száma, akik a veleszületett rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában kísérelnek meg öngyilkosságot, emellett a terhesség alatti öngyilkossági kísérletek viszonylag ritkák és a legtöbb terhességet megszakítják az öngyilkossági kísérlet után a terhesség korai szakaszában. Néhány terhes nő többféle gyógyszert használ az önmérgezésre; a különböző gyógyszerek lehetséges hatásainak szétválasztása nehéz. Emellett néhány öngyilkosságot megkísérlő terhes nő cigarettázik és fogyaszt alkoholt is.

Lezárásként elmondható, hogy a terhesség alatt nagy dózisban önmérgezésre használt diazepam lehetséges teratogén hatásának vizsgálata nem mutatott magzati teratogén hatást, amikor az öngyilkosság a főbb veleszületett rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában történt. Emellett tanulmányunk bemutatta az önmérgező modell alkalmazásának kivitelezhetőségét és lehetséges előnyeit a gyógyszerek humán teratogén kockázatának becslésében.

7. A CHLORDIAZEPOXID TERATOGÉN ÉS FETOTOXIKUS HATÁSA 35 ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLETET ELKÖVETETT GRAVIDÁNÁL

7.1 Bevezetés

Értekezésem következő szakasza bemutatja a terhesség alatti önmérgezés modellje alapján szerzett kutatási eredményeket a chlórdiazepoxid teratogén hatásáról. 1960-ban a chlórdiazepoxid (Librium®) volt az első piacra került benzodiazepin (Wyss és Maier, 1960). Hamarosan követte a diazepam (Valium®) 1963-ban. A chlórdiazepoxidot szorongásra és pszichoszomatikus betegségek kezelésére használták, néhányszor terhes nők esetében is.

Korábbi kutatásunk eredményei azt mutatják, hogy a terápiás dózisban terhesség alatt szedett chlórdiazepoxid nem jelent szignifikáns mértékben kockázatot a humán magzati fejlődési rendellenesség kialakulására jöllehet egy kismértékben magasabb kockázat keringési rendellenességek kialakulására nem zárható ki. ³⁹ Rothman és Társai (1979) kutatásaik során 390 keringési rendellenességgel bíró újszülöttet vizsgáltak 1254 egészséges csecsemőből álló kontroll csoport mellett. Ezek a kutatók számos gyógyszer, beleértve a chlórdiazepoxid nagyobb arányú szedését állapították meg azoknál az anyáknál, akiknek utódai keringési rendellenességgel születtek. Briggs és Társai (2005) arra a következtetésre jutottak, hogy „a humán kísérletek eredményei a terhesség első és harmadik harmadában fellépő kockázatra utalnak”. Az Egyesült Államok Gyógyszer Engedélyezési Hivatala (FDA) 1980-ban a chlórdiazepoxidot D kategóriába sorolta („Pozitív kutatási adat áll rendelkezésre, amely igazolja a humán magzatra jelentett kockázatot, terhes nőknél való alkalmazásából származó előnyök azonban elfogadhatóvá teszik használatát eme kockázat ellenére is.”).

7.2 Eredmények

Jelen kutatás során 1960 és 1994. közötti önmérgezéseket vizsgáltunk meg: 1044 terhes nőt és 411 élve született csecsemőt. Ezek közül az élve született csecsemők közül 367-nek (89, 3 %-nál) egészségügyi állapotát felmértük, különös tekintettel congenitalis abnormalitásokat (CA), születési súlyt, valamint felmértük ezeknek a csecsemőknek a kognitív viselkedésbeli állapotát. A 367 gyermekhez tartozó anyáknak 9, 5 %-a, összesen 35-en nagy dózisz chlórdiazepoxidot használtak az önmérgezéshez.

A chlordiazepoxid (Elenium®, Polfa®, Magyarországon; Librium®, Clipoxide®, Corax®, Librax®, Librelease®, Libritabs®, Medilium®, Nack®, Novopoxide®, Relaxil®, Selium®, Trilium®, más országokban) tablettaként használatos, 5mg hatóanyaggal, szájon át bevehető kezelésképpen a szorongásos betegségek esetében.

Egy kivételével mind a 88 chlordiazepoxiddal megkísérelt öngyilkosság a vizsgálat második és harmadik szakaszában történt. A 88 nő közül egy megtagadta az együttműködést, egy hamis lakcímet adott meg, 35 a terhesség megszakítását kérte (néhányan a nem tervezett és nem kívánt terhességükkel kapcsolatban szociális helyzetük miatt, néhányan a gyógyszerek feltételezett magzati károsító hatásai miatt). 16 terhesség magzati halállal végződött (12 nagyon korai vetélés, 4 vetélés) és 35 nő élő gyermeknek adott életet.

A 10. táblázat mutatja annak a 35 terhes nőnek az adatait, akik chlordiazepoxiddal önmagában, vagy más gyógyszerekkel kombinálva kíséreltek meg öngyilkosságot és hoztak világra élő gyermeket, a magyar újszülött minta referencia anyákkal történt összevetésben. Az átlagos életkor az öngyilkosságot elkövetett anyák körében sokkal alacsonyabb volt, a legfiatalabb (19 éves és fiatalabb) korcsoportban, közel ötször annyian voltak az érintett populációban, mint a magyarországi anyák referenciacsoportjában. A legfiatalabb lány 15, 5 éves, két másik 16 éves volt. Az átlagos születési sorrend szintén alacsonyabb volt, az öngyilkossági kísérletet elkövetett csoportban, mint a magyar referencia populációban, mert több volt, az első terhesség. Ezek a különbségek statisztikailag nem voltak jelentősek.

Az öngyilkossági kísérletet elkövetett terhes nők körében, többen voltak az alacsonyabb szociális státusszal rendelkezők illetve az egyedülálló nők; illetve 2, 9-szer több volt a dohányzók és 16, 1-szer a rendszeres alkoholfogyasztók száma a magyar terhes populációhoz képest.

A 35 chlordiazepoxiddal öngyilkosságot megkísérelt terhes nők közül 15 (42, 9%) további gyógyszert használt az öngyilkosságra (11. táblázat). Ezek általában más benzodiazepinek voltak, mint diazepam, nitrazepam vagy meprobamate. A chlordiazepoxid dózisa 20-300mg között volt, (ami 4-60 tablettának felel meg), átlagosan 117 ± 86 mg (23, 1 tablettát). A legalacsonyabb dózis is (20mg) más gyógyszerekkel kombinálva egy páciens esetében.

Az öngyilkossági kísérlethez leggyakrabban 100mg-ot használtak, mert egy doboz chlordiazepoxid 20 db tablettát tartalmazott. Az önmérgezés nagyon súlyos 2 esetben, súlyos 18 alkalommal, közepes 12-szer és enyhe 3 terhes nő esetében volt. A 35 mérgezésnek kitett gyermek közül 12 (34, 3%) fiú, 23 lány született; a lánygyermek

ilyen magas aránya eltér a várható nemi aránytól, ami 18 fiú és 17 lány ($\chi^2=2, 1; P=0, 15$). Egy érintett fiú, aki súlyos intrauterin növekedési retardációval született (születési súly: 1270g, terhesség ideje: 38 hét) exitált IRDS-ben a születést követő második napon. Az anya rendszeresen fogyasztott alkoholt és dohányzott. Két veszélyeztetett gyermeket örökbe fogadtak.

A 35 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül 6 (17, 1%) született rendellenességgel. Ez a magas arány további részletes analízist igényel (2. táblázat). A 35 gravida közül 18 (51, 3%) a fogamzás utáni 4. és 12. hét között kísérelt meg öngyilkosságot, ami a kritikus időszak a legtöbb születési rendellenesség kialakulásához. A 18 gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek közül négy (22, 2%) rendellenességgel született. Az egyik fiú szív és érrendszeri rendellenességgel, mégpedig 2-es típusú pitvari septum defectussal és köldöksérvvel született; az anya 100 mg chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot a fogamzás utáni hatodik héten. Egy, a 11. héten 100 mg chlórdiazepoxiddal és 100 mg nitrazepammal öngyilkossági kísérletet elkövetett gravida leány újszülöttjénél, komplex légzőszervi rendellenességet (hasadt epiglottist, trachealis és bal oldali bronchialis szűkületet) és egy minor anomaliát (uvula bifida-t) diagnosztizáltak. Ennek a két congenitalis anomalianak a kritikus időszaka átfedésben volt az önmérgezés idejével. A harmadik érintett újszülött, egy fiú, lágyéksérvvel született; az anya a fogamzás utáni 12. héten kísérelte meg az öngyilkosságot chlórdiazepoxiddal, nitrazepammal és belloiddal (butobarbital, hyoscyamine, scalis cornuti alkaloidája). Ennek az enyhe születési rendellenesség kialakulásának kritikus időszaka a terhesség utolsó hónapjában van. A negyedik gyógyszer-expozíciónak kitett gyermek anyja 250 mg chlórdiazepoxiddal kísérelte meg az öngyilkosságot a fogamzás utáni 12. héten; itt a pyloureteralis szűkület következtében kialakult enyhe hydronephrosist diagnosztizálták. Ennél a gyermeknél nem volt szükséges sebészi beavatkozásra, ennek következtében nehéz meghatározni, hogy ez az eset születési rendellenesség vagy minor rendellenesség kategóriájú-e.

Két további két gyermek, akinél CA-t észleltek, olyan anyától születtek, akik terhességük első harmada után követtek el öngyilkossági kísérletet. Ezen két újszülöttnak többszörös fejlődési rendellenességei voltak. Egy megközelítőleg 85-ös IQ-val rendelkező fiúnál, négy kisebb rendellenesség mellett kétoldali dongalábat diagnosztizáltak, ami teljesen helyreállt tartós, konzervatív kezelés során. Az anyja erős alkoholista és dohányos volt (20 cigaretta/nap) aki chlórdiazepoxiddal (275 mg), diazepammal (50mg) meprobamattal (2000mg) és nitrazepammal (280mg) kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 16. hetében. Ennek a mérgezésnek kitett gyerekeknek két idősebb testvére volt.

Az egyik idősebb lánynak kb. 100-as IQ-ja volt és egy minor rendellenessége (mongol redője); a másik idősebb testvére kb. 85-ös IQ-val és három minor anomáliával rendelkezett. Az anya életmódja úgy tűnik, komolyan befolyásolhatja a congenitalis abnormitások kialakulását. Egy másik fiúnak fetalis alkohol szindrómára tipikus jellemzői voltak (FAS), ami, közepes microcephaliát és kisebb rendellenességeket okozott kb. 75-ös IQ-val. Az anyja egy erős alkoholista és dohányos volt, aki meprobamattal (4000mg) összekevert chlórdiazepoxiddal (300mg) és folsavval (120mg), valamint nagy mennyiségű alkohollal kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 18. hetében. Ennek az anyának volt még egy idősebb fia, akinek szintén fetalis alkohol szindrómája volt, (kb. 75-ös IQ-val rendelkezett).

Így, hat születési rendellenességből három (veleszületett lágyéksérv, vesemedence tágulás, FAS) nem hozható összefüggésbe a chlórdiazepoxiddal. Huszonkét testvérből három (13, 6%) congenitalis anomáliával született. Ezeknek a testvéreknek veleszületett lágyéksérve retentio testise és az előbb említett fetalis alkohol szindrómája volt. Egy másik fiútestvérnek, pectus excavatumot diagnosztizáltak az anyja glutethimide-el kísérelt meg öngyilkosságot a terhesség 8. hetében. Ez az anya glutethimide-el (2000mg) chlórdiazepoxiddal (80mg) és meprobamattal (4000mg) kísérelt meg újabb öngyilkosságot a terhesség 16. hetében és a mérgezésnek kitett lányának nem volt születési rendellenessége. A CA-k teljes arányát 17, 1%-nak mértük a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekek csoportjában, ami 13, 6% volt a testvérek csoportjában. Az érintett újszülöttek, testvéreikkel való összehasonlításának kiértékelésben, 17, 1% és 11, 4%-ban találhatóak csak eltérések.

Az születési rendellenesség arányának változása a megfigyelt csoportok között nem volt jelentős. A 35 érintett gyermeket összehasonlítva a testvérükkel az átlagos születési súly majdnem szignifikáns csökkenést mutatott azoknál, akiknek az anyja önmérgezést követett el (12. táblázat). Ez az eltérés nyilvánvalóbb volt annak a 19 érintett gyermeknek a kiértékelésénél, akinek az anyja csak chlórdiazepoxiddal (2769 ± 720 g) követett el öngyilkossági kísérletet, az átlagos terhességi időtartam nem különbözött mérgezésnek kitett gyerekek és a testvéreik között.

Azon páciensek gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekei, akik a terhességük alatt chlórdiazepoxiddal kíséreltek meg öngyilkosságot, intrauterin növekedési retardatioja volt. Ezeket az eredményeket visszaigazolta a magas arányú alacsony születési súlyú újszülöttek aránya az érintett gyermekek között, összehasonlítva a testvéreikkel. A koraszületések aránya a megfigyelt csoportokban hasonló volt.

Egyértelmű dózis függő kapcsolat volt az IUGR tekintetében, a között a 19 mérgezésnek kitett gyerek között, akiknek az anyja csak chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot. Az átlagos terhességi időtartam nem mutatott szignifikáns összefüggést a chlórdiazepoxid adagjával, bár alacsonyabb volt 100-150mg használata után. Azonban az átlagos születési súly csökkenése szignifikánsan összefüggésben volt a chlórdiazepoxid adagjának növekedésével (ANOVA teszt $P=0,02$). A kognitív, fejlődési státuszt 31 gyermeknél (kettőt örökbe fogadtak, egy meghalt, egyet nem teszteltek a projekt első szakaszában) és 21 testvérnél mérték (3-as táblázat). A kognitív státusz megoszlása hasonló volt a mérgezésnek kitett gyerekek és testvéreik között. Nagyon alacsony kognitív státusz (kb. 75-ös IQ) egy érintett gyermeknél és egy testvérnél merült fel (mindkettőnél FAS-t diagnosztizáltak). Bár az átlagos IQ a gyógyszer-expozíciónak kitett gyerekeknél magasabb volt, mint a testvéreiknél, de az adaggal összefüggő kapcsolatot nem találtak. Harmincegy mérgezésnek kitett gyerekből ötnél jelentkezett enyhe viselkedészavar.

7. 3. Összefoglalás

A terhes populáció, amely chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot, jellemvonásaiban korábban említett csoportoknak megfelelő képet mutatott, azaz nagy arányban fiatal, első szülő, hajadon, és alacsony szociális státusú páciensek adatait elemeztük. A dohányosok és a rendszeres alkoholfogyasztók nagy arányban fordultak elő. A chlórdiazepoxid átjut a placentán és olyan mértékben felhalmozódik a magzati keringésben, ami megközelítőleg 1-3 szorosa az anyai vérszintek.^{67,68,105} Ez azért van, mert gyógyszerként a magzat a chlórdiazepoxid és aktív metabolitjai számára deep compartmentként viselkedik, ezért ezek a kémiai anyagok lassan halmozódnak fel és lassan választódnak ki.⁶⁵ A chlórdiazepoxid felezési ideje 40 és 140 óra között van.¹⁰⁹

A chlórdiazepoxid biológiailag aktív desmethyl-chlórdiazepoxid, demoxepam és N-desmethyl-diazepamig bontódik le, amely biológiailag aktív metabolit. A benzodiazepineknél ezen aktív metabolitjai felhalmozódnak a magzati szövetekben. Így, a nagy adag chlórdiazepoxiddal megkísérelt öngyilkosság egy extrém patológiai helyzetet produkálhat az embrióban és a magzatokban.

Az első meglepő eredmény, a chlórdiazepoxiddal öngyilkosságot megkísérelt anyák mérgezésnek kitett gyerekei között a nőneműek túlsúlya (65, 7%). Ez a különbség nem számottevő a mérgezésnek kitett gyerekek korlátozott száma miatt de említést érdemel. 16 magzati halálból, 12 nagyon korán elhalt az öngyilkossági kísérlet után a terhesség negyedik és ötödik hetében.³⁴ A nagyon korán elhalt embriók kémiai terhességként lettek

diagnosztizálva, így, feltehetően magasabb a kockázata a fiú embriók korai elhalásának a terhesség nagyon korai szakaszában, nagy adag chlórdiazepoxiddal elkövetett öngyilkossági kísérlet után. Annak ellenére, hogy megfigyelték a terhesség alatt chlórdiazepoxiddal történő önmérgezés utáni születési rendellenességek magas arányát, a CA-val rendelkező gyermekek részletes és kritikus értékelése, nem jelzett egyértelmű ok-okozati kapcsolatot a chlórdiazepoxiddal. Nem volt különbség a születési rendellenességek arányában, a mérgezésnek kitett gyerekek és a testvéreik esetében sem. Továbbá, az érintett gyermekek között hat születési rendellenességből három nyilvánvalóan nem volt összefüggésben a chlórdiazepoxiddal elkövetett öngyilkossági kísérlettel.

A negyedik esetben, a multiplex CA-val rendelkező gyermek anyja alkoholista volt. A lehetséges kapcsolat az alkohol káros hatása, és a nagy adag chlórdiazepoxid közötti kölcsönhatás viszonylatában, további tanulmányozást igényel.

Vizsgálatunk eredményei alapján nem tudtuk megerősíteni a lehetséges összefüggést, a veleszületett keringési rendellenesség és az öngyilkossági kísérlethez használt nagy dózisú chlórdiazepoxid között. Különösen érdekes, mert a korábban a terhesség második és harmadik hónapja alatt bevett chlórdiazepoxid használatáról készült tanulmányok csak a veleszületett keringési rendellenességgel mutattak kapcsolatot, azonban a különböző keringési rendellenességek típusa, beleértve a II. típusú pitvari septum defectust, nem emelkedett az elvárt szám fölé a 36 vizsgált esetben.³⁹ Így nem volt kimutatható összefüggés, a II. típusú pitvari septum defectus és a chlórdiazepoxid kezelés között.

A 17 esetből, melyben az anyák nagy adag chlórdiazepoxiddal kíséreltek meg öngyilkosságot, a veleszületett keringési rendellenességek kialakulása szempontjából kritikus időszakban csak egy (5, 9%) esetet említhetünk meg. Így a klinikai kezelésekhöz kis és nagy adagban használt chlórdiazepoxid teratogén veszélye, és az öngyilkossági kísérletek összehasonlítása, külön-külön nem mutatott egyértelmű összefüggést, a veleszületett keringési rendellenességekkel.

Milkovich és Van den Berg (1974) értékelt 35 terhes nőt, akik a terhesség első 42 napja alatt chlórdiazepoxiddal követett el öngyilkossági kísérletet. Négy gyermeknek CA-val született: microcephalia, mentális retardatio, duodenum atresia és Meckel-diverticulum. A másik két esetben mentális retardatio, alsó végtagi bénulás, és sükettség alakult ki. Hartz, és mtsai (1975) után követték 50.000 terhességet és nem találtak összefüggést, a születési rendellenességek növekedési arányával, 501 gyereknél, akiknek az anyja, a terhesség első három hónapjában chlórdiazepoxiddal követett el öngyilkossági

kísérletet. A michigani Medicaid résztvevői által készített tanulmány, 229, 101 kihordott terhességet vizsgált 1985 és 1992 között, amely esetszámból 788 magzat kapott nagy dózisú chlórdiazepoxidot, az anya öngyilkossági kísérletének következtében, a terhesség első három hónapjában.⁹¹ Összesen 44 (5.6%) születési rendellenességet figyeltek meg. A hat legfőbb CA csoport elemzései, beleértve a keringési születési rendellenességeket nem támasztotta alá az összefüggést. Végezetül, a csecsemők száma négy másik tanulmányban, melyekben a születési rendellenességek gyakorisága nem volt több mint az elvárt 38 (Crombie és Társai 1975), 98 (Kullander és Kallen 1976), 257 (Heinonen és Társai 1977) és 1427 (Bracken és Holford 1981) gyerek között az anyai chlórdiazepoxid kezelés után a terhesség első három hónapjában.

Állatkísérletes vizsgálatokban, a központi idegrendszeri károsodás növekedett előfordulását tapasztalták hörcsögöknél, akiket 45-500-szor nagyobb adag chlórdiazepoxiddal kezeltek, mint a klinikumban szokás.⁵⁷ A chlórdiazepoxid nem volt teratogén a patkányoknál 1.5-1.6-szor nagyobb adagban, mint ahogyan a klinikai gyakorlatban alkalmazták.^{15,95}

Önmérgezési modellünk fő felfedezése, hogy nagy adag chlórdiazepoxid önmagában a magzat intrauterin növekedési elmaradását idézi elő. Habár az átlagos terhességi időszakok összehasonlíthatóak voltak a vizsgált gyermekek és a testvér kontroll-csoport között, az átlagos születési súly alacsonyabb volt azoknál a gyermekeknél, akiknek az anyja egyedül chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot, a vizsgált terhesség során. A chlórdiazepoxid használata után, a terhesség második és különösen a harmadik harmadában, melyek a magzati növekedés intenzív szakaszai, is volt kapcsolat a gyógyszeradaggal. Az alacsony születési súly aránya (nem a koraszülések aránya), szintén magasabb arányszámot mutat. Nem csökkent azoknak a gyermekeknek az IQ-ja, akiknek az anyja chlórdiazepoxiddal kísérelt meg öngyilkosságot azokhoz a testvéreikhez képest, akik ugyanattól az anyától születtek, de a terhesség alatt nem volt öngyilkossági kísérlet. Mindazonáltal ezek a felfedezések ellentétesek a nagy adagban bevett chlórdiazepoxid káros neurotoxikus hatásával. Ezen felül, nem növekedett a viselkedési rendellenességek száma azon anyák gyermekeinél, akik chlórdiazepoxiddal kíséreltek meg öngyilkosságot a terhesség ideje alatt.

Az önmérgezési modell legnagyobb ereje az, hogy a születési rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában beszédett nagy dózis ellenére nem alakult ki rendellenesség, így a modell fontos érveket sorakoztat fel amellet, hogy a gyógyszernek nincs teratogén hatása. A modell emellet lehetővé teszi a dózis-függő hatás becslését (mint a chlórdiazepoxiddal kapcsolatba hozott méhen belüli fejlődés gátlása esetében).

Azonban a modell nyilvánvaló korlátokkal is rendelkezik, a legnagyobb mindközül az, hogy a születési rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában öngyilkosságot elkövető terhes nők száma korlátozott. Ennek részben az az oka, hogy az öngyilkossági kísérletek szerencsére ritkák, részben, pedig az, hogy öngyilkossági kísérletek után a terhességeket rendszerint még a korai szakaszban megszakítják. Néhány nő több mint egy gyógyszert használ az öngyilkossági kísérlethez, ami nehezzé teszi egy bizonyos gyógyszer hatásának vizsgálatát, emellett nem elhanyagolandó faktor, hogy néhány terhes nő cigarettázik és alkoholt is, fogyaszt.

Lezárásként elmondhatjuk, hogy a terhesség alatt nagy dózisban önmérgezésre használt chlórdiazepoxid lehetséges teratogén hatásának általunk elvégzett vizsgálata vitatott eredményekkel járt. A terhesség alatt a születési rendellenességek kialakulásának kritikus időszakában öngyilkosságra használt nagy dózisú chlórdiazepoxid teratogén hatására nem találtunk egyértelmű bizonyítékokat. Azonban tanulmányunk megmutatta, hogy az ilyen hatásnak kitett esetben intrauterin növekedési elmaradás jelent meg, vagyis a chlórdiazepoxid fetotoxikus, IUGR-t okoz, amit a kis születési súllyal világra jött újszülöttek magas aránya bizonyít. Nem volt megfigyelhető a nagy dózisú chlórdiazepoxid esetében fejlődési neurotoxikus hatás, valójában a mérgezésnek kitett gyermekek átlagos intelligenciaszintje magasabb volt, mint testvéreiké. Tanulmányunk bemutatja az önmérgező modell alkalmazásának kivitelezhetőségét, előnyeit és hiányosságait a gyógyszerek humán teratogén és fetotoxikus kockázatainak vizsgálatában.⁵⁰

8. A MUSCULO-SCELETALIS DEFECTUSOK ARÁNYÁNAK EMELKEDÉSE A NAGY DÓZISÚ NITRAZEPAMMAL ÖNGYILKOSSÁGI KÍSÉRLETET ELKÖVETŐ ANYÁK ÚJSZÜLÖTTEIBEN

8. 1 Bevezetés

A nitrazepam a közepes felezési idejű benzodiazepinek közé tartozik, szedatívumként, anticonvulsivumként, izomrelaxansként alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. A nemzetközi irodalomban a nitrazepamra, és teratogenitására önmagában vonatkozó vizsgálat nem található, a benzodiazepin csoportot általánosan vizsgáló tanulmány¹⁴, az első és harmadik trimeszterben emelkedett kockázatot említ fetotoxicitásra vonatkozólag. Az FDA a nitrazepamot a korábban említett készítményekhez hasonlóan a D-kategóriába sorolja.

8. 2 Eredmények

Az 1044 gravidából, aki öngyilkossági kísérletet követett el 107 (10. 3 %⁹ használt nitrazepam származékot önmagában vagy kombinációban más gyógyszerekkel. 2 visszautasította az együttműködést, 42 páciens megszakította terhességét, 16 páciensnél csak kémiai terhességet diagnosztizáltak, 3 spontán abortus következett be, 43 gravida élő gyermeket szült a projekt 2. és 3. periódusában.

Az öngyilkossági kísérletet elkövetett asszonyok és a 1. 8%-ot reprezentáló magyar minta adatait a 13. táblázat tartalmazza. Az átlag életkort alacsonyabbnak mértük az érintett csoportban, több primipara, és ugyanakkor több 3 vagy annál több gyermekkel rendelkező páciens követünk. Az egyedülálló és alacsony szociális státuszú asszony is nagyobb arányban fordult elő, az „öngyilkos” csoportban. Többszörös arányban találkozhattunk a dohányzókkal és alkoholfogyasztókkal is. A 43 páciensből 22 más gyógyszert is használt az önmérgezéshez (14. táblázat). Főleg benzodiazepin

származékokat, mint diazepam (11 páciens), 2 terhes asszony nitrazepam, diazepam kombinációt használt alkoholfogyasztás közben.

A nitrazepam dózisa 31 mg és 700 mg között mozgott (3-70 tableta) az átlag 204+-168 mg. Egyetlen asszony csak 3 tableta nitrazepamot vett be, azonban másik 4 gyógyszerből igen magas dózist használt. A leggyakrabban használt mennyiség a 100 mg, hiszen egy levél nitrazepam 10 db-ot tartalmaz. Az öngyilkossági kísérlet utáni állapot 1 esetben nagyon súlyos, 23 esetben súlyos, 8 esetben közepes és 11 esetben enyhe volt. A 43 élve született gyermek közül 23 fiú és 20 leány született, 13 esetben diagnosztizáltak CA-t.

A 43 asszonyból 24 kísérelt meg öngyilkosságot nitrazepammal önmagában vagy kombinációban a 4. és 12. postconcepcionális hét között, amely a CA-k szempontjából kritikus periódus. Ezek az újszülöttek CA-val születtek:

Három újszülöttnak lágyéksérve volt, egynek torticollist diagnosztizáltak, egy gyermeknél pectus excavatum igazolódott, jöllehet ezen CA-k szempontjából a kritikus periódus a terhesség utolsó hónapjai. A 7. gyermek multiplex CA-val rendelkezett: pes equinovarus, 5 minor anomalia, édesanyja a terhesség 9. postconcepcionális hetében követett el önmérgezést 100 mg nitrazepammal.

A többi 6 újszülöttből 3 izolált, 3 multiplex CA-val rendelkezett. A 3 izoláltból 2 lágyéksérvet, egy bronchus stenosiszt figyelhettünk meg. A 3 multiplex elváltozásból egy 75-ös IQ-jú gyermek a FAS tipikus jeleit mutatta, pes equinovarus mellett, édesanyja, aki alkoholista volt és erős dohányos, a terhesség 25. hetében vett be 200 mg nitrazepamot és 100 mg diazepamot (a gravida korábbi gyermekei is a FAS jeleit mutatták). A második multiplex malformatioval bíró gyermek elváltozásai is a FAS-ra utalnak: enyhe microcephalia, pes equinovarus, édesanyja a terhesség 16. hetében követett el öngyilkossági kísérletet 3 gyógyszer kombinációjával. A multiplex elváltozások közül a harmadik gyermeknél szintén pes equinovarus látható, 4 minor anomáliával együtt, édesanyja alkoholista volt és 3 gyógyszer kombinációjával követett el az önmérgezést.

Mindhárom multiplex esetben a malformatiok nagy része ugyanazt a mintát követte, mindhárom anya nitrazepamot használt legnagyobb dózisban, és mindhárom anya alkoholfogyasztó, és erős dohányos volt. A 29 kontroll testvér közül 3-nak volt CA-ja: ajak-és szájpad hasadék, kamrai septum defectus, és korábban említett FAS. A CA-k előfordulása 4. 3-szer nagyobb a gyógyszer-expozíciónak kitett gyermekekben.

A gravidák, akik nitrazepammal követtek el öngyilkossági kísérletet a korábbiakhoz hasonlóan nagyrészt fiatalok, alacsony szociális statusúak, egyedülállók, alkoholfogyasztók, és dohányosok voltak. Vizsgálatunkban a CA-k igen nagy százalékban

voltak jelen az érintett populációban a kontroll testvérekkel szemben (30 vs 7%), sajnos azonban vizsgálatunk bizonytalan pontja az édesanyák életvitelével, elsősorban az alkoholfogyasztással kapcsolatos. A vizsgált asszonyokról általánosságban elmondható, hogy az alkoholfogyasztás mennyisége gyakorisága változó az önmérgezést megelőzően és az öngyilkossági kísérlet alatt, ezért lehetséges, hogy a mi becslésünk, ami az alkoholfogyasztásra vonatkozott, túlzó, hiszen az egész terhességre extrapoláltuk azt, és az erre vonatkozó anyai információ nem mindig megbízható.

8.3 Összefoglalás

A CA-k magas prevalenciájának tisztázásakor fel kell hívni a figyelmet a teratogenesis alapszabályaira:

A CA-k leggyakrabban a terhesség ún. kritikus periódusában fordulnak elő (3. és 12. terhességi hét között). Másodszor nagyon fontos megemlíteni a teratogén hatás dóziszfüggő voltát. Feltételezhető, hogy a nitrazepam teratogén hatása dóziszfüggő hatást mutat, azonban a vizsgált személyek számának korlátozott volta miatt ez egyértelműen nem jelenthető ki. Harmadszor, a humán teratogének általában specifikus CA-kat, CA-szindrómákat okoznak (például hydantoin, retinoid sav, alkohol, rubeola). A 43 érintett gyermek közül 5-nek inguinalis herniája volt, amely sebészeti ellátást igényelt. A lágyéksérv prevalenciája 11.6% volt az elvárt 1.1%-hez képest.²¹ Bracken és Hollford és Rosengerg és társai szignifikáns összefüggést találtak, a benzodiazepin-származékok és a lágyéksérv magzati kockázata között. A multiplex CA-kat szemlélve azonnal szembetűnik az alkohol feltételezhető hatása, hiszen például az ízületi malformatiok, például a pes equinovarus, a fetalis alkohol szindróma tipikus alkotóelemét képezik. A 11 erős alkoholfogyasztó anya gyermekei közül, 4 gyógyszer-expozíciónak kitett újszülött született multiplex CA-val (terhességi kor: 9.,16.,16.,25. hét)

A CA-k prevalenciája az alkoholfogyasztó anyák között, akik nitrazepammal önmagában vagy más gyógyszerrel követtek el önmérgezést 45.5% volt, míg ugyanez az arány 25% volt az alkoholt nem fogyasztó anyák gyermekei között. Feltételezhető az interakció a nagy dózisu nitrazepam – valamint a diazepam- és az alkohol között, a fetotoxikus hatást tekintve. Ezt tovább erősíti, hogy a kontroll testvérek között csak egy szenvedett FAS-ban. Negyedszer meg kell említeni, hogy a megfigyelt 13 CA nem mutat jellemző eloszlást, hiszen a megszokott és súlyos CA-k (vitiumok, velőcső-záródási rendellenességek, ajak-és szájpadhasadék) nem jelentek meg. Végül a 9 izolált CA közül legalább 7 (de a másik 2 légzőszervi eltérés is tulajdonképpen ide tartozik) mind a

musculo-sceletalis rendszer elváltozásai voltak, és ebbe a képbe illik bele a 4 multiplex CA-val rendelkező gyermekben talált pes equinovarus és 3 gyermekben előforduló minor anomália, a rectus diastasis is.

Vizsgálati eredményeink és Belenkaya és társai, valamint Yang P-T és társai (2008) által közölt publikációk további hypothesisekre sarkallnak. Egyrészt a nagy dózisú nitrazepam (egyedül vagy diazepammal kombinálva) felhalmozódhat a magzati sejtekben és a mesenchymalis sejtek fejlődésének zavarát, okozhatja. Más részről meg kell említeni a csont és izomszövet fejlődésében fontos szerepet játszó Wnt fehérjéket, amelyek működését egy speciális recycling rendszer az ún. retromer komplex (RC) irányítja. Amennyiben az RC károsodik a Wnt –t szállító transzport fehérje, az úgynevezett Wntless receptor instabillá válik és lebomlik, ez a későbbiekben a magzat fejlődését is károsíthatja. Ha hypothesisünk helytálló, az *ún kritikus periodus fontossága csökken*, hiszen az említett CA-k egy, a magzati mesenchyma sejtek fehérjeszintézisének általános zavarának következményei.

9. Felhasznált irodalom

1. Ács N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal panic disorder and congenital abnormalities – a population-based case-control study. *Birth Defects Research (Part A)*. 2006; 76: 253-61.
2. Ayd FJ, JR. (ed). Exposures to benzodiazepine in utero. *Int Drug Ther Newslett*, 1987; 22: 37-8.
3. Appleby L. Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. *Br Med J* 1991; 302: 137-140.
4. Bailey B. Are the teratogenic risks associated with antidotes in the acute management of poisoned pregnant women? *Birth Defects Res (Part A)* 2003; 67: 133-140.
5. Bao VT, Imreh E, Czeizel AE. Cytogenetic effects of diazepam in peripheral lymphocytes of self-poisoned persons. *Mutat Res* 1992; 298: 131-137.
6. Banarjee, U (1975) Conditional learning in young rats born of drug-addicted parents and raised on addictive drugs, *Psychopharmacol.* 42:113-116.
7. Barno A. Criminal abortion death, illegitimate pregnancy death and suicide in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 350-563.
8. Barry WS, St. Clair SM. Exposures to benzodiazepine in utero. *Lancet*, 1987; 1: 1436-7.
9. Bertolote JM, Fleischmann A. Suicidal behavior prevention: WHO perspectives on research. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2005; 133: 8-12.
11. Bracken MB, Holford TR. Exposure of prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. *Obstet Gynecol.* 1981. 5: 336-44.

12. Bergman U, Rosa FW, Baum C et al. Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life. *Lancet*. 1992. 240:694-6.
13. Bridges BA, Bochkov NP, Jansen JD. Genetic monitoring of human population accidentally exposed to a suspected mutagenic chemical. *Mutat Res* 1979; 64: 57-60.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
15. Buttar HS. Effects of chlordiazepoxide on the pre- and postnatal development of rats. *Toxicology* 1980; 17: 311-21.
16. Byer AJ, Taylor TR, Semmer JR. Acetaminophen overdosage in the third trimester for pregnancy. *Am J Med Assoc* 1982; 247: 3114-3115.
17. Calzolari, E, Bianchi (1995) Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990 *Am. J. Med Genet* 58:187-194.
18. Christensen HD, Pearce K, Gonzales C, Rayburn WF. Does prenatal alprazolam exposure increase anxiety in adult mice offspring. (Abstract) *Teratology* 1994; 49:390. (only).
19. Clair St., SM, Schirmer (1992) First trimester effects to alprazolam *Obstet. Gynecol.* 80: 84-846
20. Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming DM et al. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. *N Engl J Med* 1975; 293: 198-9.
21. Czeizel AE, Gardonyi J. A family study of congenital inguinal hernia. *Am J Med Genet* 1979; 4: 247-54.
22. Czeizel AE, Lányi Engelmayer Á, Klujber V. Etiological study of mental retardation in Budapest, Hungary. *Am J Ment Defic* 1980; 85: 120-128.
23. Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I et al. Pregnancy outcome and health conditions of offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Paediatr Hung* 1984a; 25: 209-236.

24. Czeizel AE, Szentesi I, Molnár G. Lack of effect of self-poisoning on subsequent reproductive outcome. *Mutat Res* 1984b; 127: 175-182.
25. Czeizel AE, Self-poisoning as a model for the study of mutagenicity and teratogenicity of chemicals on human beings. In: Ramel C, Lambert B, Magnusson J (eds.). *Genetic Toxicology of Environmental Chemicals. Part B: Genetic Effects and Applied Mutagenesis*. Alan R. Liss, New York, 1986. pp. 237-244.
26. Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I et al. A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988a; 62: 1-7.
27. Czeizel AE, Telegdi L, Tusnányi G. *Multiple Congenital Abnormalities*. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1988b.
28. Czeizel AE, Lendvay A. Attempted suicide and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 497 (only)
29. Czeizel AE, Elek Cs, Susánszky É. The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991; 6: 285-288.
30. Czeizel AE, Szabados Á, Susánszky É. Lower birth weight of offspring born after self-poisoning of parents. *Mutat Res* 1992; 269: 35-39.
31. Czeizel AE. Intrauterine growth retardation as a potential endpoint in mutation epidemiology. *Mutat Res* 1993; 296: 211-219.
32. Czeizel AE. Budapest Registry of Self-poisoned Patients. *Mutat Res* 1994a; 312: 157-163.
Czeizel AE. Phenotypic and cytogenetic studies in self-poisoned patients. *Mutat Res* 1994b; 313: 175-181.
33. Czeizel AE. Human germinal mutagenic effects in relation to intentional and accidental exposure to toxic agents. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 615-617.
34. Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposed to large doses of chemicals. *Environ Molec Mutag* 1997; 30: 240-244.

35.Czeizel AE, Tomcsik J, Tímár L. Teratologic evaluation of 178 infants born to mothers who attempted suicide by drugs during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 195-201.

36.Czeizel AE, Tomcsik M. Acute toxicity of folic acid in pregnant women. *Teratology* 1999. 60. 3-4.

37.Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel Cs, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology* 2001; 63: 176-185.

38.Czeizel AE, Erős E, Rockenbauer M, et al. Short-term oral diazepam treatment during pregnancy. A population-based teratological case-control study. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 451-62.

39.Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotox Teratol* 2004a; 26: 593-8.

40.Czeizel AE, Gidai J, Petik D et al. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxic Indust Health* (in press in 2007 or 2008)

41.Czeizel AE, Petik D, Puhó E. Smoking and alcohol drinking during pregnancy: the validity of retrospective maternal self-reported information. *Centr Eur J Publ Health* 2004; 12: 179-183.

42.Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major congenital malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *Brit Med J*. 1998. 317: 839-44.

43.Erős E, CzeizelAE, Rockenbauer M, et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolom and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ;101:147-54.

44. Esaki K, Oshio, K, Yanagita, J (1981) Effects of oral administration of alprazolam on the rat fetus *Preclin Rep Cent Inst Exp Anim* 7:65-77
45. FDA: Food and Drug Administration. Fetal Risk Summary. *Federal Register*. 1980; 44: 37434-67.
46. Fleischman AR, Barondess JA. Adolescent suicide: Vigilante and action to reduce the toll. *Contemp Pediatr* 2004; 21. 27-35.
47. Frautsch S, Cerulli A, Maine D. Suicide during pregnancy and its neglect as a component of maternal mortality. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 47: 275-284.
48. Friedman JM, Polifka JE. *The Effects of Drugs on the Fetus and Nursing Infant*. Johns Hopkins Univ Press, Baltimore. 1996.
49. Gidai J., Petik D., Puhó E., Bánhidly F., Ács N., Czeizel AE., A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in ten pregnant women on fetal development. *Toxicology and Industrial Health* (In press 2008. 07.)
50. Gidai J., Petik D., Puhó E., Bánhidly F., Ács N., Czeizel AE., A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women *Toxicology and Industrial Health* (in press 2008. 07.)
51. Gidai J., Petik D., Puhó E., Bánhidly F., Ács N., Czeizel AE., An evaluation of data for ten children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy. *Toxicology and Industrial Health* (in press 2008.07.)
52. Gidai J., Petik D., Puhó E., Bánhidly F., Ács N., Czeizel AE., No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring. *Toxicology and Industrial Health* (in press 2008.07.)
53. Gidai J., Petik D., Puhó E., Bánhidly F., Ács N., Czeizel, Musculoskeletal defects in children of 43 mothers who attempted suicide during pregnancy. *Toxicology and Industrial Health* (in press 2008.07.)

54. Graham JDP, Hitchens RAN, Marshall RW, Mitchell GM. Self-poisoning – A decennial survey from Cardiff. *Publ Health* 1979; 93: 223-229.
55. Gonzales C, Smith R, Christensen HD, Rayburn WF. Prenatal alprazolam induces subtle impairment in hind limb balance and dexterity in C57BL/6 mice. (Abstract). *Teratology* 1994; 49: 390. (only).
56. Gunnarskog J, Kallen AJB. Drug intoxication during pregnancy: A study with central registries. *Reprod Toxicol* 1993; 7: 117-121.
57. Guram MS, Gill TS, Geber WF. Comparative teratogenicity of chlordiazepoxide, amitriptyline, and a combination of the two compounds in the fetal hamster. *Neurotoxicol* 1982; 3: 83-90.
58. Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S et al. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development and childhood mortality. *N Engl J Med*, 1975; 292: 726-8.
59. Hawton K, Rodham K, Evans E, Weatherall R. Deliberate self-harm in adolescents: self report survey in schools in England. *Br Med J* 2002a; 325: 1207-1211.
60. Hawton K, Van Heeringen K. *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. John Wiley and Sons, New York, 2002b
61. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth defects and drugs in pregnancy*. Publ. Sciences Group, Littleton, MA, 1977.
62. Huong TTT, Szentesi I, Czeizel AE. Lower prevalence of chromosome aberrations and SCEs in self-poisoned pregnant women. *Mutat Res* 1988; 198: 255-259.
63. Idanpaan-Heikkila JE, Jouppila PL, Puolakka JO, Vorne MS. Placental transfer and fetal metabolism of diazepam in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971. 109: 1011- 6.

64. Jauniaux E, Jurkovic D, Lees C. et al. In-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. *Hum Reprod* 1996. 11: 889-92.
65. Jorgensen NP, Thurmann-Nielsen E, Walstad RA. Pharmacokinetics and distribution of diazepam and oxazepam in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:493-97.
66. Joubert K. Standards of the body mass and body length of birth in Hungary on the basis of the 1990-96 nation-wide live-born data (Hungarian with English abstract) *Magyar Nőorvosok Lapja* 2000; 63: 155-163.
67. Kanto JH. Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation, with particular reference to pharmacokinetic considerations. *Drugs* 1982. 23: 354-80.
68. Kanto J, Erkkola R, Sellman R. Accumulation of diazepam and n-demethyldiazepam in the fetal blood during labour. *Ann Clin Res* 1973. 5: 375-9.
69. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. The possible association between the combination of vaginal metronidazole and miconazole treatment and poly/syndactyly. Population-based case-control teratologic study. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 89-94.
70. Kessel N. Self-poisoning. *Brit Med J* 1965; 2: 1265-1270, 1336-1340.
71. King RA, Apter A. *Suicide in Children and Adolescents*. Cambridge Univ. Press. Cambridge, 2003.
72. Kleiner GJ, Greston WM (eds.). *Suicide in Pregnancy*. John Wright, Boston, 1984.
73. Laegreid L, Olegard R, Wahlstrom J et al. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987; 1: 108-9.
74. Kullander S, Kallen B. A prospective study of drugs and pregnancy: I. *Psychopharmaca*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55: 25-33.
75. Lakos P, Czeizel AE. A teratological evaluation of anticonvulsant drugs. *Acta Paediatr Acad Sci Hung*. 1977. 18: 145-53.

- 76..Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborns. *Neuropediatrics* 1992; 23: 18-23.
- 77.Lendvay A, Czeizel AE. A behavioural teratologic study on offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Paediatr Hung* 1992; 32: 347-365.
78. Lester D, Beck AT. Attempted suicide and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1084-1085.
- 79.MacMahon B, Pugh TF, Ipsen I. *Epidemiologic Methods*. Little, Brown and Co. Toronto, 1960.
- 80.Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant including minor variants. *J Pediatr* 1964; 64: 351-371.
- 81.McElhatton PR, Carbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratogenic Information Service (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10: 285-294.
- 82.Milkovich L, Van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human embryonic and fetal development. *N Engl J Med* 1974; 291: 1268-
- 83.Neel JV, Schull WJ, Awa AA et al. The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for human. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 1053-1072.
84. Ornoy A, Arnon J, Shechtman S et al. Is benzodiazepine use during pregnancy really teratogenic? *Reprod Toxicol* 1998; 12: 511-5.
- 85..O'Brien JP. Increase in suicide attempts by drug ingestion. The Boston experience, 1964-1972. *Arch Gen Psychiat* 1977; 34: 1165-1169.

86. Pazonyi I, Kun A, Czeizel AE. Congenital postural deformity association. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1982; 23: 431-45.
87. Pollak K. Kindliche Missbildungen nach Suizidversuch der Mutter während der Schwangerschaft. *Zbl Gynäk* 1989; 81: 1830-1837.
88. Rayburn WF, Gonzales C, Christensen HD. Social interactions of C57BL/6 mice offspring exposed prenatally to alprazolam (Xanax) (Abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:389. (only).
89. Rivas F, Hernandez A, Cantu JM. Acentric craniofacial cleft in a newborn female prenatally exposed to a high dose of diazepam. *Teratology* 1984; 30: 179-80.
90. Robertson J. The epidemiology of self-poisoning. *Publ Health* 1977; 91: 75-82.
91. Rosa F, 1993, cit. Briggs GG, Friedman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
92. Rosenberg L, Mirchell AA, Parsells JL et al. Lack of correlation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. *N Engl J Med* 1983;309:1282-5.
93. Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Keridberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 433-9.
94. Safra MJ, Oakley GP. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet* 1975; 2: 478-9.
95. Saito H, Kobayashi H, Takemo S, Sakai T. Fetal toxicity of benzodiazepines in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984;46:437-47, cit. Shepard TH, Lemire RJ. *Catalog of Teratogenic Agents*. 11th ed. Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, 2004. p. 2134.
96. Saxen I, Saxen L. Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet* 1975; 2: 498 (only)

97. Schick-Boschetto B, Zuber C. Alprazolam exposure during early human pregnancy. (Abstract). *Teratology*, 1992; 45: 460. (only).
98. St. Clair SM, Schirmer RG. First trimester exposures to alprazolam. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 843-6.
99. Schneidman ES (ed). *Suicidology, Contemporary Developments*. Grune and Stratton, New York, 1976.
100. Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D et al. Attempted suicide in Europe: rates, trends and sociodemographic characteristics of suicide attempters during the period 1989-1992. Results of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93: 327-338.
101. Shepard TH, Lemire RJ. *Catalog of Teratogenic Agents*. 11th ed. Johns Hopkins Univ Press, Baltimore, 2004.
102. Skegg K. Self-harm. *Lancet*. 2005; 366: 1471-1483.
103. Smith AJ. Self-poisoning with drugs: a worsening situation. *Brit Med J* 1972; 2: 157-159.
104. Stewart SF. Club-foot: its incidence, cause and treatment. An anatomical-physiological study. *J Bone Jt Surg* 1951. 33A: 577-84.
105. Stirrat GM, Edington DJ, Berry DJ. Transplacental passage of chlordiazepoxide. *Br Med J* 1974; 2: 719 (only).
106. Szegal B. Diagnostic of psychomotor development. *Hung Psychol* 1980; 37: 148-188.
107. Takeno S, Nakagawa M, Sakai T. Teratogenic effects of nitrazepam in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1990;69:59-70. cit. Shepard TH, Lemire RJ. 2004.
108. Timár L, Czeizel AE. Birth weight and congenital anomalies following poisonous mushroom intoxication during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 861-866.

109. Usdin E, Skolnick P, Tallman JF Jr. Pharmacology of Benzodiazepines, Macmillan, London, 1982.
110. Vitéz M, Korányi G, Gönczy E, et al. A semiquantitative score system for epidemiological studies of fetal alcohol syndrome. *Am J Epidemiol* 1984 ;119:301-8.
112. Vizi E. Szilveszter. *Humán Farmakologia*, Medicina Kiadó 1998., P 49-265.
113. Weckstein L. *Handbook of Suicidology. Principles, Problems and Practice*, Brunner-Mazel, New York, 1980.
114. Weir JG. Suicide during pregnancy in London, 1943-62. In: Kleiner GJ, Greston WM (eds.). *Suicide in Pregnancy*. John Wright, Boston, 1984.
115. WHO (World Health Organization). Updated Background Information on the Nuclear Reactor Accident in Chernobyl, USSR June 12, 1986. WHO, Copenhagen, 1986.
116. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-194.
117. Yang P-T., Lorenowicz M., Shihankova M.. Wnt signalling requires retromer-dependent recycling of MIG14/Wntless in Wnt producing cells

10. Táblázatok

