

A várandósok gyógyszer- és védőszerkezelése

A jelenlegi hazai gyakorlat kritikája az újabb bizonyítékok alapján

Czeizel Endre

RISKS AND BENEFITS OF MEDICATION IN PREGNANT WOMEN

A magyar Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja megfelelő adatokat szolgáltat a terhesség alatti orvosságok – gyógyszerek és védőszerkezelések – kockázatának és hasznának értékeléséhez. A szerző a főbb gondok között az időfaktor helytelen értelmezését (az első trimeszter koncepciójának idejétmúltságát) és a gyógyszerek hibás pozitív teratogenitásáról szóló közlemények magyarázatát (emlékezzetorziás, véletlen hatás) említi. Következtetése szerint a gyógyszerek indokolatlanul eltúlzott teratogenitása jelenleg sokkal több kárt okoz a magzatokra nézve, mint a kisszámú, valóban humán teratogén gyógyszer alkalmazása. Nagyon fontos az orvosok és más szakemberek képzése, hogy hatékonyabban tudják értékelni a várandósok gyógyszeres kezelésekor a veszély és haszon mértékét. A védőszerkezelések közül a folsav és a folsavtartalmú multivitaminok alkalmazása a perikonceptiális időszakban fontos szerepet játszik az anencephalia, a spina bifida és más fejlődési rendellenesség elsődleges megelőzésében. Sajnos ezzel a lehetőséggel Magyarországon csak nagyon korlátozottan élnek, e szerek ritka és túl késői alkalmazása miatt.

The Hungarian Case-Control Surveillance System of Congenital Abnormalities can provide appropriate data for the evaluation of risk and benefits of drugs and pregnancy supplements in pregnant women. Among the main principles, the importance of time factor (the first trimester concept is outdated) and the explanation of frequent false teratogenic findings (e.g. recall bias, chance effect, etc.) are discussed. The main conclusion is that at present the exaggerated teratogenic risk of drugs is much more harmful for the fetus than the rare teratogenic effect of some drugs themselves. Medical doctors and other experts therefore need more education to know the principles and findings of modern human teratology because it may help us to have a better balance between the risks and benefits of drug use during pregnancy. On the other hand, the primary prevention of neural-tube defects and some other congenital abnormalities is demonstrated by periconceptual folic acid or folic acid-containing multivitamin supplementation. Unfortunately, this new method is used rarely and inappropriately (due to the late onset of supplementation) in Hungary.

**Veleszületett Rendellenességek
Eset-Kontroll Monitorja,
congenitalis abnormitások,
gyógyszerek és védőszerkezelések,
humán teratogén gyógyszerek,
folsav, magzatvédő vitaminok**

**Hungarian Case-Control Surveillance
System of Congenital Abnormalities,
congenital abnormalities,
drugs and supplements,
drugs with human teratogenic effect,
folic acid, fetus protecting vitamins**

dr. Czeizel Endre (levelezési cím/correspondence):
Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány/
Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases;
H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 32.

Érkezett: 2004. június 15. Elfogadva: 2004. július 20.

A humán teratológia eddigi legnagyobb katasztrófája az 1960-as évek elején történt: a volt NSZK-ban a várandósok által szedett Contergan (thalidomid) nevű gyógyszer miatt mintegy 6700 végtaghiányos – phocomeliás, „fókakezű” – gyermek született. [A szakirodalomban a fejlődési rendellenességet *congenitalis abnormitásnak* (CA) nevezzük.] A szakemberek kiszámolták, hogy ha akkor az NSZK-ban országos nyilvántartást vezettek volna a fejlődési rendellenességekről, ennek a „járványnak” az okát jóval korábban azonosíthatták volna, így megelőzhető volt több ezer végtaghiányos újszülött világrajövetelét. A magyar Egészségügyi Minisztérium ezért 1962-ben – *a világon először* – elrendelte a fejlődési rendellenességgel sújtott újszülöttek-csecsemők kötelező bejelentését; ezek alapján 1970-ben indult meg a *Veleszületett Rendelleneségek Országos Nyilvántartása* (VRONy) (1).

A Veleszületett Rendelleneségek Országos Nyilvántartása elsősorban a földrengést jelző intézményekhez hasonló szerepet játszott; észre kellett vennie, ha az országban valahol valamelyik fejlődési rendellenesség száma növekedést mutatott. Elsőként az amputációs típusú (terminalis transvers) végtaghiányos fejlődési rendelleneségek 1975-től kezdődő duplázódását ismertük fel (2). Az okot azonban a Veleszületett Rendelleneségek Országos Nyilvántartása nem tudta feltárni, pedig ez is alapfeltétele a fejlődési rendelleneségek megelőzésének. Külön eset-kontroll epidemiológiai vizsgálatot kellett ezért szervezni, s ez sok időt vett igénybe. A következők derültek ki: 1973-ban jelentősen megszigorították a terhességmegszakítás feltételeit – a korábbi kétszázazres gyakoriság így százezresre csökkent –, viszont ezzel párhuzamosan sokkal gyakoribbá vált az abortív célból adott, igen nagy adagú ösztrogén- (Hogival-, Limovan-, Limovanil-) kezelés. Az amputációs típusú fejlődési rendellenességet mutató gyermekeket világra hozó várandósok kilencszer gyakrabban kértek-kaptak ilyen gyógyszereket, mint a kontrollok (3). Az Egészségügyi Minisztérium rendeletben tiltotta meg ezek alkalmazását, 1978 után meg is szűnt e fejlődési rendellenesség halmozódása.

A Veleszületett Rendelleneségek Eset-Kontroll Monitorja

A Veleszületett Rendelleneségek Országos Nyilvántartása működtetése kapcsán szerzett tapasztalatok alapján, 1980-ban hoztam létre a Veleszületett Rendelleneségek Eset-Kontroll Monitorját (VREKM) (4). Az „eseteket” a Veleszületett Rendelleneségek Országos Nyilvántartásának bejelentett, fejlődési rendellenességgel sújtottak jelentik, míg a nem, születési idő és hely alapján illesztett, fejlődési rendellenességben nem szenvedő kontrollok nevét és címét a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) Népeségnyilvántartási Intézete bocsátotta rendelkezésünkre. Minden esetnek általában két kontrollja volt.

Mind a betegek, mind a kontrollok szüleit azonnal megkerestük levélben, és a következőkre kértük őket:

– Rövid időre bocsássák rendelkezésünkre a terhesgondozási könyvüket és minden, terhességükkel kapcsolatos orvosi dokumentációt (elsősorban szülésük kórházi zárójelentését). Így prospektív és orvosilag dokumentált adatokhoz jutottunk, többek között a várandósság alatt használt orvosságokról.

– Töltsék ki a mellékelt kérdőívet a rendelkezésükre bocsátott és az emlékezet felfrissítését szolgáló orvosság- és betegséglista megtekintése után.

– A nem válaszolókat a regionális védőnők keresték föl, és beszerezték a szükséges információkat. E három forrásból származó információgyűjtés révén az esetek 96%-ában sikerült megkapnunk a szükséges adatokat. Ekkor kerítettünk sort a szülők írásos engedélyének megkérésére is gyermekük adatainak nyilvántartásához; ennek fejében megígértük a kezelés, rehabilitáció és megelőzés terén ismertté váló új módszerekről szóló tájékoztatást. A szülők több mint 98%-a hozzájárult az adatok nyilvántartásához. A gyakoribb fejlődési rendelleneségekkel sújtott gyermekek szülei számára évente – vizsgálatlalt és tájékoztatással összekötött – értekezletet is tartottunk, az illetékes szakemberek bevonásával.

Az 1. táblázatban az orvosságokkal kapcsolatos fontosabb adatokat mutatom be a 22 843 eset és a 38 151 kontroll – ez a szám az összes születés 1,8%-át foglalta magába – édesanyjának terhessége alatt, az 1980–1996 közötti időszakban. (1996-ban kineveztek a Nemzeti Egészségvédelmi Intézet főigazgatójává, ezt követően munkatársaim változtattak az adatgyűjtés módszerén és az adatok még nem állnak rendelkezésre.) A Veleszületett Rendelleneségek Eset-Kontroll Monitorja jelenleg a fejlődési rendelleneségeknek a világon a legnagyobb eset-kontroll adatbázisát jelenti. A legfontosabb tanulságok a következők:

– Csupán a várandósok 8–11%-a nem részesült orvosság- (gyógyszer- vagy védőszer-) kezelésben. Ráadásul ez az érték magasabb a fejlődési rendellenességgel sújtott csoportban; ez azt sugallja, hogy az orvosságok terhesség alatti alkalmazásának az *elmaradása* árthatalmas. Más szóval, a kontrollcsoport alacsonyabb értéke az orvosságok fejlődési rendellenességet kivédő hatása mellett szól.

– Az előzőek pontosabb értelmezése miatt az orvosságokon belül két kategóriát kell elkülöníteni. A *gyógyszereket* a betegségek kezelése vagy „gyógyítása” érdekében adják. Ezzel szemben a terhesség alatt javasolt vitaminok, elsősorban a folsav, a kalcium- és vasszármarazékok általában nem az anyai betegségek kezelését, hanem bizonyos ártalmak kivédését szolgálják az anyában és főleg a magzatban. Éppen ezért ezeket helyes *védőszer* néven elkülöníteni. (Az angol szakirodalom a táplálékkiegészítő megnevezést használja, magam találobbna tartom a védőszer terminust.)

– A védőszer *jótekmény* hatása egyértelmű, hiszen akár összes, akár kizárólagos („csak”) alkalmazásukat tekintjük, gyakoriságuk a kontrollcsoportban magasabb.

– A gyógyszerek *okozhatnak ritkán fejlődési rendelleneségeket*, mivel kizárólagos („csak”) alkalmazásuk a

1. TÁBLÁZAT

A várandósság alatt szedett orvosságok: a gyógyszerek és a védőszerek aránya a veleszületett fejlődési abnormitással sújtott eseteket és az egészséges kontrollújszülötteket világra hozó édesanyák körében

A várandósság alatt szedett orvosságok	Esetek: congenitalis abnormitás (n=22 843) Szám (%)	Kontrollok: egészséges újszülöttek (n=38 151) Szám (%)	Esélyhányados	95%-os CI
Semmit nem szedett	2 598 (11,4)	3 157 (8,3)	1,4	1,3–1,5
Csak gyógyszereket	2 958 (12,9)	3 913 (10,3)	1,3	1,2–1,4
Csak védőszereket	4 543 (19,9)	8 403 (22,0)	0,9	0,8–0,9
Mindkettőt	12 744 (55,8)	22 678 (59,4)	0,9	0,8–1,0
Együtt	20 245 (88,6)	34 994 (91,7)	0,7	0,7–0,7
Összes gyógyszereszedő	15 702 (68,7)	26 591 (69,7)	1,0	0,9–1,0
Összes védőszerszedő	17 287 (75,7)	31 081 (81,5)	0,7	0,7–0,7

OR (odds ratio): esélyhányados, CI: konfidenciaintervallum

fejlődési rendellenességekkel sújtott csoportban gyakoribb. A különbség azonban csupán 2,6%-ot jelent, és az „összes gyógyszer” csoportban nem is észlelhető.

– A Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja adatbázisa csak a teratogén, tehát a fejlődési rendellenességet előidéző hatás kimutatására alkalmas. Nem képes a magzati halálozást vagy betegséget okozó ártalmak – például bizonyos fetotoxikus gyógyszerek – igazolására.

A gyógyszerek

Gyógyszereket csak indokolt esetben, megfelelő indikáció alapján szabad ajánlani. Különösen igaz ez a várandósokra, mivel a magzatok bizonyos gyógyszerekre érzékenyebbek lehetnek, mint a felnőttek. Ráadásul az embrióban a gyógyszereknek különleges, úgynevezett *teratogén* mellékhatásával is számolni kell, mivel a testformák és szervek kialakulásakor – az organogenezis alatt – megzavarhatják a genetikai program valóra váltását és morfológiai-strukturális fejlődési hibát, fejlődési rendellenességeket okozhatnak. Ilyenkor tehát az embrió *testi* elváltozásáról van szó, ami általában nem társul génmutációkkal vagy kromoszómaaberrációkkal.

Jelenleg a gyógyszerek teratogenitálásának megítélése nagyon eltúlzott, emiatt gyakorta a szükséges esetekben sem alkalmazzák őket. Elég arra utalni, hogy a várandósok mintegy 8%-ánál fordul elő gyógyszeres kezelést igénylő idült betegség, például: asthma bronchiale, depresszió, hypertonia, diabetes mellitus, epilepszia, pajzsmirigybetegség, migrén (5). Ezenkívül a várandósok többsége átesik olyan heveny betegségen – influenza-nátha, felső légúti vagy húgyúti fertőző betegség, vulvovaginitis-vaginosis stb. –, amelyek ugyancsak gyógyszeres kezelésre szorulnak. Így súlyos szakmai hiba azt állítani, hogy a várandósok gyógyszeres kezelését mindenképpen kerülni kell, legalábbis az első trimeszterben.

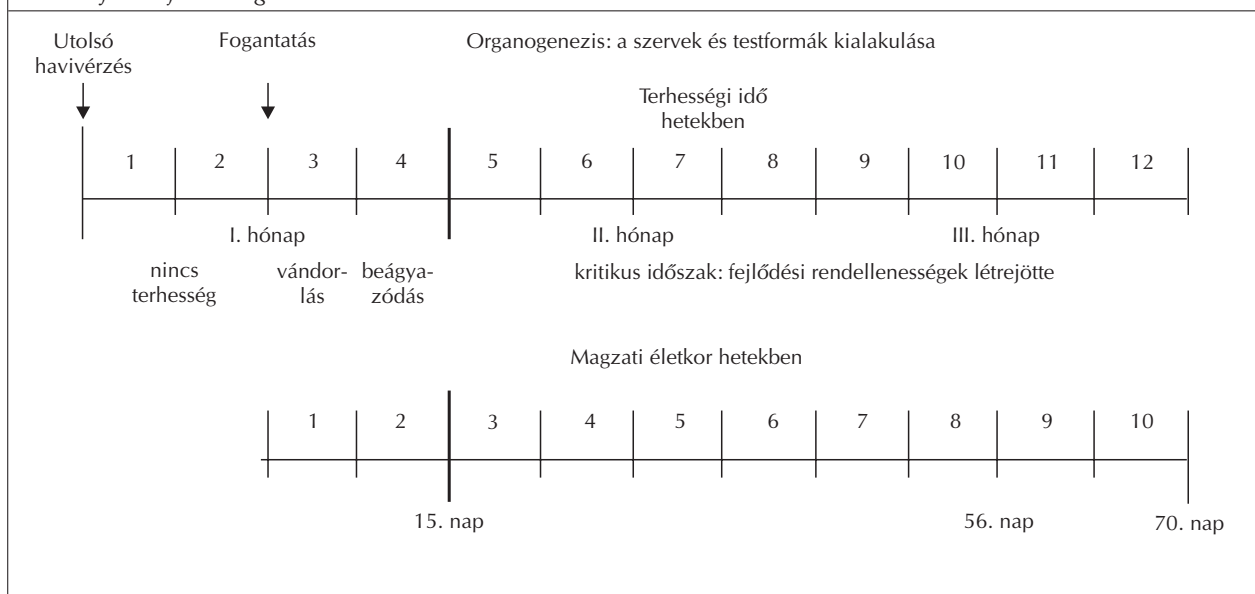
Az *első trimeszter* koncepció amúgy is idejétmúlt hiedelem. A terhességet jelenleg az utolsó havivérzés

első napjától számítják (1. ábra). Ebből adódóan a nők terhességük első két hetében nem is terhesek. A fogamzás a petevezeték oldalsó szájadékában zajlik, innen a magzatkezdemény – a zigóta – egy hét alatt, tehát a terhesség harmadik hetében jut el a fogadására felkészült méhbe. A terhesség negyedik hetében a hólyagcsíra (blastocya) beágyazódik a méhnyálkahártyába. Az ötödik hét első napján, tehát a 29. napon kezdődik meg a három csíralemezből a testformák és szervek kialakulása, vagyis a differenciálódás, a DNS eltérő szakaszainak aktiválódása miatt. A terhesség harmadik és negyedik hetében a vándorló és beágyazódó magzatkezdeményben az egymást követő osztódások eredményeképpen „mindenre képes” összejtek alakulnak ki. Ha ilyenkor éri a várandóst valamilyen ártalmas hatás – például teratogén gyógyszer –, akkor nagyon súlyos ártalom esetén a magzatkezdemény elpusztul, míg kevésbé súlyos esetben a károsodott sejteket a többiek pótolják, és a magzat zavartalanul fejlődik tovább. A terhesség első hónapjában tehát a *minden vagy semmi* szabálya érvényesül, vagyis a magzatkezdemény vagy elpusztul – ez esetben csupán a havivérzés néhány napos megkésését érzékelik –, vagy éppen jön a világra. A *terhesség első hónapjában tehát semmiféle fejlődési rendellenesség nem alakulhat ki*, ezért minősítettem az első trimeszter koncepciót idejétmúlt hiedelemnek.

Az első trimeszter veszélyességével kapcsolatos korábbi nézet elévülését azért is nagyon fontos elfogadtatni, mivel jelenleg Magyarországon a nők több mint fele nem tervezi terhességét. Öbennük a kimaradt havivérzés alapján – ami általában a terhesség 29. napjára esik – tudatosul a fogantatás. Ekkor kezdenek el gondolkodni, mi is történt a megelőző hetekben (születésnap ünnepség során alkoholt ittak, drogot fogyasztottak, ilyen-olyan betegségük miatt gyógyszereket szedtek stb.). Félelmükkel gyakorta orvoshoz fordulnak. A szakemberek többsége azonban nincs tisztában azzal, hogy a *kimaradt havivérzés előtti időszakban semmiféle fejlődési rendellenességtől nem kell tartani*. Az idejétmúlt első trimeszter koncepció miatt gyakorta megijeszítik a várandóst, és ezzel nemegyszer válnak a terhességmegszakítás kezdeményezőivé.

1. ÁBRA

Az időfaktor jelentősége



Fejlődési rendellenességek kialakulásával csak a *várandósság második és harmadik hónapjában* kell számolni, azzal a kiegészítéssel, hogy néhány fejlődési rendellenesség – például a hypospadiasis – kritikus időszaka átnyúlik a negyedik hónapra is. Különböző az orvosi gondolkodás sajátos „tudathasadásának” kell tekinteni a terhességi idő és a magzati életkor (ez utóbbit ugyanis a fogantástól számoljuk) kettősségét (1. ábra). A súlyos fejlődési rendellenességek döntő többsége a magzati élet harmadik–nyolcadik hete, tehát a 15–56. nap között alakul ki, ez tehát a terhesség ötödik és tizedik hetének felel meg. Éppen ezért nevezzük ezt a periódust kritikus időszaknak, amikor az embrió különleges védelemre szorul.

Sajnos jelentős az orvosok tájékozatlansága a gyógyszerek teratogenitásának megítélésében. Sok oka van ennek. Elsők között említhető, hogy e téma általában kimarad mind az egyetemi oktatásból, mind az orvosok továbbképzéséből. A szakirodalom is félrevezető. Egyrészt a szerkesztők szívesen közlik a „pozitív” eredménnyel végződő vizsgálatok eredményeit és az érdekes kazuistikákat, viszont a negatív – így a gyógyszerek ártalmatlanságáról tudósító – kéziratok gyakorta visszautasítást kapnak. A manapság szokásos esetkontroll vizsgálatokban nemritkán megfelelnek az *emlékezet torzulásáról*. Ugyanis a fejlődési rendellenességben szenvedő gyermeket világra hozó nők egyfolytában azon rágódnak, hogy mi lehetett ennek az oka, ezért megkérdésükkor szinte ömlik belőlük a vélt vagy valódi ártalmak tömege. Ezzel szemben az egészséges kisbabát világra hozó édesanyák már gyermekük jelenével és jövőjével foglalkoznak, ezért gyakorta megfelelnek a terhesség alatti eseményekről. Emiatt az esetkontroll vizsgálatokban az adott gyógyszer szedésekor a már nagyon is szignifikáns 1,8-es OR- (esélyhányados-) értékig a különbséget általában az emlékezzetorzítás okozza (6). Arról is meg szoktak

felelkezni, hogy amikor nagyszámú – magunk 25 – fejlődésirendellenesség-csoportot értékelnek, akkor a minden 20. fejlődési rendellenességben kapott szignifikáns különbséget a *véletlen* idézi elő, mivel a szignifikáns eltérés a 0,05 szintnél kezdődik. Végül nagyon fontos a *zavaró tényezők* – például: az anyai életkor vagy a gyógyszerelés okát képező betegségek – figyelembevétele, ezért ma már csak a korszerű biosta-

2. TÁBLÁZAT

A humán teratogén gyógyszerek listája 2003-ban

Gyógyszer	Kockázat*
<i>Nagy kockázat (25% felett)</i>	
Contergan (thalidomid)*	75%
<i>Közepes kockázat (10–25% között)</i>	
Roaccutan (isotretinoin)	25%
Syncumar (acenocoumarol)	20%
Andriol, Danazol stb. (androgének)	20%
Tetran B* (oxytetracyclin)	20% (?)
Syntestrin* (szintetikus ösztrogén)	15%
Byanodine, Cuprenil* (penicillamin)	15%
Neotigason (etretinat)	10%
<i>Kis kockázat (2–10%)</i>	
Ptimal* (trimetadion)	5%
Citosztatikumok (Busulfan, Cytosan stb.)	5%
Diphedan (phenytoin)	3%
A-vitamin (napi 25 000 IU felett)	3%
Methotrexat (folátantagonista)	2%
Convulex-Depakine-Everiden (valproinsav)	2%
Cytotec (misoprostol)	2%
<i>Nagyon kis kockázat (2% alatt)</i>	
Stazepin-Tegretol-Neurotrop (carbamazepin)	1%
Hogival*, Limovan*, Limovanil* (ösztrogének nagyon nagy adagja)	1%
Lítium-karbonát	1%

*Fejlődési rendellenesség kockázata.

**Magyarországon nincsen forgalomban.

3. TÁBLÁZAT

<i>A Canesten hüvelytablettával kezelt és nem kezelt terhesek egészséges újszülöttjeinek adatai</i>					
Újszülöttek	Kezeltek (n=2539)		Nem kezelték (n=30 265)		Különbség (p-érték)
	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	
Születési súly (g)	3 308	509	3 270	525	0,001
Terhességi idő (hét)	39,5	2,0	38,8	2,2	0,0003
	Szám	(%)	Szám	(%)	
Kis születési súly (<2500 g)	124	(4,9)	1 816	(6,0)	0,002
Koraszületés (<37. hét)	185	(7,3)	2 996	(9,9)	0,0001

tisztikai elemzésekre alapozhatjuk véleményünket. A korábbi közlemények ritkán feleltek meg e kritériumoknak, ezért a szakirodalom tele van hamis pozitív közlésekkel.

A gyógyszergyárak és a gyógyszerek alkalmazását szabályozó hatóságok is nagyban hozzájárulnak a haszon-veszély megítélésének egyensúlybomlásához. A nyugati országokban gyakorta indítottak jogi pereket a gyógyszergyárak ellen készítményeik vélt teratogenitása miatt, és ez nagyon sokba került nekik. Emiatt az 1980-as évektől kialakult gyakorlat szerint, ha ismert akár egy „pozitív” állatkísérletes vagy humán vizsgálat is az adott gyógyszerrel kapcsolatban, a gyógyszer használati utasításán feltűntetik, hogy terhesnek nem ajánlatos szednie, legalábbis az első trimeszterben...

A jelenleg forgalmazott mintegy 8200 készítmény közül pedig valójában nagyon kevesnek igazolt a *humán* teratogenitása. (Az állatkísérletek eredményei emberre szinte sohasem extrapolálhatók.) A 2. táblázatban bemutatom a *humán teratogén gyógyszerek* listáját (7–9). Több készítmény már nincsen gyógyszer-tári forgalomban. A Tetrán kockázati értéke utáni kérdőjel azt kívánja érzékeltetni, hogy csupán a tejfogak elszíneződését idézte elő, ezért megkérdőjelezhető az e gyógyszer alkalmazása miatt évente korábban végzett több száz terhességmegszakítás jogszerűsége. A gyógyszerek többségének teratogén kockázata 10% alatt mozog, tehát alacsony. Végül nem egy teratogén gyógyszer – megfelelő szakértelemmel – a várandósság alatt helyettesíthető más készítménnyel, így például az acenokumarol heparinnal. Nagyon kevés gyógyszerről igazolódott be tehát a *humán* teratogenitás; ez összhangban áll azzal a tapasztalattal, hogy a fejlődési rendellenességek kevesebb mint 1%-át idézhetik elő gyógyszerek (4).

A rendszerváltás óta kibővült a gyógyszerek választéka; azt hiszem, nincs olyan szakember, aki az összesnek a nevét és hatóanyagát tudja. Lényegében csak a 2. táblázatban felsorolt gyógyszerek *humán* teratoge-

nitását kell a szakembereknek ismerni. A többiek esetében ugyanis nem áll rendelkezésünkre kétségtelen bizonyíték *humán* teratogenitásukra.

A várandósok gyógyszerelésének nyilvánvaló *előnyeiről* szinte megfélekednek. Pedig az anya betegségei kedvezőtlenül befolyásolják a magzat fejlődését és születés utáni életkilátásait. E betegségeket ezért a terhesség alatt is kezelni kell! Például a jól kezelt várandós cukorbeteg újszülöttjénél nem kell számolni a diabetes mellitus teratogén hatásával. Ezzel szemben a nem megfelelően kezelt cukorbeteg várandósok esetén még manapság is látjuk a diabetes mellitus teratogenitásának megnyilvánulását (combcson- és keresztcsonti hiány, szívrendellenesség stb.). A terhesség alatt a szexuális úton terjedő fertőzések megfelelő kezelésével a koraszülés gyakorisága és a koraszülöttséggel összefüggő fejlődési rendellenességek előfordulása csökkenthető (10). Példaképpen csak a clotrimazol terhesség alatti kezelésének jótékony hatását mutatom be (3. táblázat).

Mindezek ellenére a jelenlegi orvosi gyakorlatban a gyógyszerek teratogenitásának indokolatlan eltűzése érvényesül, s ennek igen veszélyesek a következményei:

– Számos – különben tervezett és/vagy szívesen vállalt – *terhességet szakítanak meg* indokolatlanul, a gyógyszerek feltételezett teratogenitása miatt (11).

– A beteg nők nagyon sok esetben nem kapják meg várandósságuk alatt a szükséges gyógyszereket. Utaltam már a szexuálisan terjedő fertőzésekre. Többségüket nem kezelik a várandósság alatt, mivel szinte minden szóba jöhető gyógyszer használati utasításán szerepel a korábban említett figyelmeztetés. A következmény a koraszülések igen magas gyakorisága lesz. Sokszor az influenzás várandósokat sem kezelik a gyógyszerek teratogenitásától való félelem miatt, a magas láz viszont többfajta fejlődési rendellenességet is okozhat (12). Az egyik, Európai Unió által támogatott, hét országban végzett kutatásunk szerint jelenleg a *várandósok szükséges gyógyszerkezelésének elmaradása mintegy tízszer nagyobb kárt okoz a magzatban, mint a gyógyszerek ritka teratogén hatása.*

– Jelenleg hazánkban a várandósok több mint kétharmada részesül gyógyszerkezelésben (1. táblázat). Vizsgálataink szerint a terhes nők többsége nem szedi be ezeket a szükséges dózisban és ideig, mivel fél a magzati fejlődési rendellenességektől (13). Akik meg szedik, azok végig szoronganak terhességük alatt. A iatrogén ártalmak közé sorolható a nők megfosztása

Jelenleg a gyógyszerek teratogenitásának megítélése nagyon eltűzött, emiatt gyakorta a szükséges esetekben sem alkalmazzák őket.

A terhesség első hónapjában semmiféle fejlődési rendellenesség nem alakulhat ki.

4. TÁBLÁZAT

A vitaminok, kalcium- és vaskészítmények szedése az eset- és kontrollcsoportban

Vitaminok, kalcium- és vaskészítmények (a tabletták dózisa)	Esetek (n=22 843) (%)	Kontrollok (n=38 151) (%)
Vitaminok		
B ₁ (5–10 mg)	188 (0,8)	361 (0,9)
B ₆ (20 mg)	2 013 (8,8)	4 085 (10,7)
Folsav (3 mg)	11 275 (49,4)	20 765 (54,4)
B ₁₂ (0,3–1 mg)	189 (0,8)	354 (0,9)
C (100–500 mg)	904 (4,0)	1 660 (4,4)
D ₃ (1000–3000 NE)	6 000 (26,3)	9 975 (26,1)
E (100 mg)	1 402 (6,1)	2 259 (5,9)
Egyéb vagy meg nem nevezett vitaminok	2 292 (10,0)	3 816 (10,0)
„Multivitaminok”	1 325 (5,8)	2 497 (6,5)
Kalcium (600 mg)	1 819 (8,0)	3 590 (9,4)
Vas (elemi vas: 34,5–100 mg)	14 728 (64,6)	26 751 (70,1)

A kalcium- és vaskészítmények döntő többségét védőszerként alkalmazták.

legszebb jussuktól, hogy valóban áldott állapotként éljék meg az új élet világra hozását.

Nagy szükség lenne ezért a gyógyszerek várandósság alatti alkalmazásakor a veszélyek és hasznok korszerű értelmezésére, ezáltal az eltúlzott teratogenitási kockázat áldatlan következményeinek felszámolására.

A védőszer

A várandósok körében nagyon gyakori a védőszer szedése. Az 1. táblázat adatai szerint az esetek és kontrollok édesanyjainak 75,7%-a és 81,5%-a részesült ilyen kezelésben. Érdemes megnézni a védőszer eloszlását is. A vaskészítmények mellett a folsav dominál (4. táblázat). A vitaminok között még a D- és a B₆-vitamin szedése gyakori, az utóbbi azonban a várandósok gyakori émelygésének, hányingerének és hányásának „gyógyszere” is. A multivitaminokat inkább csak a jómódúak szedik.

A továbbiakban csak a B₁₁-vitaminnal, annak is szintetikus formájával, a *folsavval* foglalkozom.

A B₁₁-vitaminnak ismert a természetes formája, ez a *folát* nevet kapta, mivel a zöld levelű növényekben (folium: zöld levél) található meg, és felfedezése 1931-ben *Lucy Wills* (14) angol orvosnő nevéhez fűződik. Ő – a B₁₂-vitaminnal való rokonsága miatt – a B₁₁ nevet adta e vitaminnak, de ezt akkor nem fogadták el. Később előállították e vitamin szintetikus formáját, és folsavnak nevezték el. Gyakorta még a szakemberek sincsenek tisztában e vitamin két formájával, ezért együttesükre most a *B₁₁-vitamin* megnevezést ajánlják. A B₁₁-vitamin nélkülözhetetlen a sejtosztódásokhoz, mivel a DNS szintézisekor a legfontosabb szénmolekula-donornak számít. Emiatt régóta szerepet tulajdonítottak hiányának az embriófejlődés kisiklásában, vagyis a fejlődési rendellenességek létrejöttében (15). Az úgynevezett antifolát készítményekkel – például metotrexáttal – magzati halálozás is előidézhető, ezért használják ezeket méhen kívüli terhességekben és

abortusz kiváltására. A folsav mégis az 1980-as években, az idegcső-záródási rendellenességek kivédhetősége kapcsán került reflektorfénybe.

Az anencephalia és a spina bifida elsődleges megelőzése

Az organogenezis nyitányát lényegében az ideglemez kialakulása jelenti, ennek két oldalt feltüremkedő részének a záródásából lesz az idegcső. Az idegcső elülső-felső része felfúvódva hólyaggá, majd aggyá fejlődik. Az alsó-hátsó része pedig megnyúlik, s a gerincvelőt hozza létre. Az embrióban e képződményeket azonnal kötőszöveti burok veszi védelmébe, amelyből aztán a koponya és a gerincoszlop formálódik. Ha az idegcső elülső része a terhesség 38. napjáig nem záródik, később már nem is fog; ennek anencephalia a következménye. Ha viszont az idegcső alsó pólusa a terhesség 42. napjáig nem záródik, spina bifida cystica vagy aperta létrejöttével kell számolni. E két, kórereditileg összefüggő rendellenességet a nemzetközi szakirodalomban idegcső-záródási rendellenességnek nevezik, rövidítése NTD (neural-tube defect).

Régi megfigyelés, hogy az idegcső-záródási rendellenességek jóval gyakoribbak a szegény és iskolázatlan szülők gyermekei körében, mint a jómódú iskolázottak utódaiban. *Richard Smithells* angol gyermekgyógyász ezt a táplálkozás különbözőségével magyarázta, mivel a gazdagok általában egészségesen táplálkoznak, míg a szegények azt eszik, amihez hozzájutnak. E feltevésére alapozta azt az ötletét, hogy a várandósok táplálkozását ki kellene egészíteni az embrió szédületesen gyors fejlődésének időszakában az élet legfontosabb alapelemeivel: vitaminokkal, nyomelemekkel és ásványi sókkal. *Smithells* és munkatársai

A gyógyszerek teratogenitásának témája kimarad mind az egyetemi oktatásból, mind az orvosok továbbképzéséből.

5. TÁBLÁZAT

Bizonyos fejlődésirendellenesség-csoportok kivédhetősége a 0,8 mg folsavat tartalmazó multivitaminok perikonceptcionális szedése után a két magyar intervenció vizsgálatban

A kivédhető fejlődési rendellenességek csoportja	Randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálat		OR (95%-os CI)	Kontrollált intervenció kohorsz-vizsgálat		OR (95%-os CI)	Egyesített adatbázis		OR (95%-os CI)
	Kezelt (n=2471)	Nem kezelt (n=2391)		Kezelt (n=3056)	Nem kezelt (n=3056)		Kezelt (n=5527)	Nem kezelt (n=5447)	
NTD	6	0	0,07 (0,04–0,13)	1	9	0,11 (0,01–0,51)	1	15	0,08 (0,01–0,47)
Cardio-vascularis CA-k	10	20	0,42 (0,19–0,98)	31	50	0,60 (0,38–0,96)	41	70	0,57 (0,39–0,85)
Húgyúti CA-k	2	9	0,21 (0,05–0,95)	14	19	0,71 (0,33–1,50)	16	28	0,56 (0,30–1,04)
Végtag-hiányos CA-k	1	5	0,19 (0,03–1,18)	1	3	0,33 (0,01–3,71)	2	8	0,25 (0,05–1,16)
Congenitalis pylorus-stenosis	2	8	0,24 (0,05–1,14)	0	2	0,00 (0,00–26,8)	2	10	0,20 (0,04–0,90)
Archasadékok	4	5	0,77 (0,22–2,69)	4	3	1,63 (0,31–2,88)	8	8	1,00 (0,37–2,63)

CA: fejlődési rendellenesség, CI: konfidenciaintervallum, NTD: idegcső-záródási rendellenesség, OR: esélyhányados

társai (16) azonnal hozzá is fogtak elméletük ellenőrzéséhez; olyan asszonyoknak, akiknek idegcső-záródási rendellenességgel született a gyermekük, 0,36 mg folsavtartalmú multivitamin adtak. Kontrollként ebben a kezelésben nem részesülő, korábban ugyancsak idegcső-záródási rendellenességgel született gyermekkel sújtott asszonyok szolgáltak. Tisztában voltak az idegcső-záródási rendellenesség nagyon korai kritikus időszakával, amelynek a kezdete egybeesik a kimaradó havivérzéssel, ezért e kiegészítést a fogamzás előtti hónapban kezdték el és legalább a második terhességi hónap végéig folytatták. (Innen származik a *perikonceptcionális* multivitamin kiegészítés fogalma.) E módszerrel az idegcső-záródási rendellenességek *ismétlődésének mintegy 90%-át* sikerült kivédeniük, ami fantasztikus eredménynek tűnt.

Több szakember azonban nem fogadta el vizsgálatuk eredményét, mivel ez nem randomizált, kettős vak kutatás volt; ezért szerintük a szociális kiválogatódás komolyan befolyásolhatta eredményeiket. Az ilyen jellegű vizsgálatokban ugyanis a tanult emberek inkább részt vesznek, az ő gyermekeiknél pedig eleve ritkább az idegcső-záródási rendellenesség. Ezért az angol Medical Research Council multinacionális,

randomizált, kettős vak kutatást szervezett; ebben Magyarország is részt vett (17). Sőt, a résztvevők 43%-át mi biztosítottuk. E kutatás szerint a nagy adagú (4 mg)

folsav az idegcső-záródási rendellenesség *ismétlődésének 72%-át* kivédte. Ilyen nagy dózisú folsav azonban csak gyógyszerként alkalmazható, ezért csakis orvosi receptre és ellenőrzés mellett adható.

A nagy kérdés az volt, hogy az idegcső-záródási rendellenességek *első előfordulása* – az összes eset 95%-a ilyen – kivédhető-e *fiziológiás adagú*, tehát 1 mg-nál kisebb dózisú folsavval? E kérdésekre a magyar, randomizált, kettős vak vizsgálat adott pozitív választ (5. táblázat): a 0,8 mg folsavat tartalmazó multivitamin az idegcső-záródási rendellenességek első jelentkezésének 93%-át meg tudtuk előzni (18). Ezt az eredményünket később egy másik intervenció kutatás is megerősítette (5. táblázat). Mindezek alapján szinte a világ minden országában igen intenzív felvilágosítási kampány keretében ajánlják a folsav vagy a folsavtartalmú multivitamin alkalmazását a perikonceptcionális időszakban.

Elsőként sikerült igazolnunk az általunk használt multivitamin (magzatvédő vitamin) védőhatását a szív- és húgyúti rendellenességek, valamint a végtaghiányok és a pylorus stenosis esetében (19, 20) (5. táblázat). E váratlan eredményünket – a pylorus stenosis kivételével – számos, USA-beli kutatás megerősítette (21). A magzatvédő vitamin azonban nem csökkentette az ajak- és szájpadhasadék, valamint a hátsó szájpadhasadék előfordulását. A Veleszületett Rendellenességek Eset-Kontroll Monitorja szerint a nagy adagú – általában 6 mg – folsav azonban mintegy 30%-kal csökkenti e fejlődési rendellenességek gyakoriságát is (22). E dózis-hatás összefüggés nyilvánvalóan tükrözi az idegcső-záródási rendellenességek és az archasadékok eltérő kórereditét.

Az anya betegségei kedvezőtlenül befolyásolják a magzat fejlődését és születés utáni életkilátásait. E betegségeket ezért a terhesség alatt is kezelni kell.

A homocisztein kóroki szerepe

A mi kutatásainkkal párhuzamosan végzett molekuláris genetikai vizsgálatok azonban új megvilágításba helyezték a *magzatvédő vitaminok fejlődési rendellenességeket kivédő* szerepét (2. ábra). A táplálék fehérjekomponensei aminosavakra bomlanak szervezetünkben. Ezek egyike, a metionin, fontos szerepet tölt be az életfolyamatokban. A metioninból viszont – a bizonyos szint felett mérgezőnek tekinthető – *homocisztein* alakul ki. Szervezetünk több szinten védekezik ellene. Egyfelől a cisztation- β -szintáz (CBSz) enzim segítségével – a B₆-vitamin közreműködésével – végtermékekké bontja. Másfelől a szervezetünk képes a mérgező homociszteint hasznos metioninná visszaalakítani. E méregtelenítési folyamatot a metioninszintáz (MSz) enzim végzi B₁₂-vitamin segítségével úgy, hogy egy metilcsoportot köt a homociszteinhez. Ez a metilcsoport adja a B₁₁-vitamin jelentőségét.

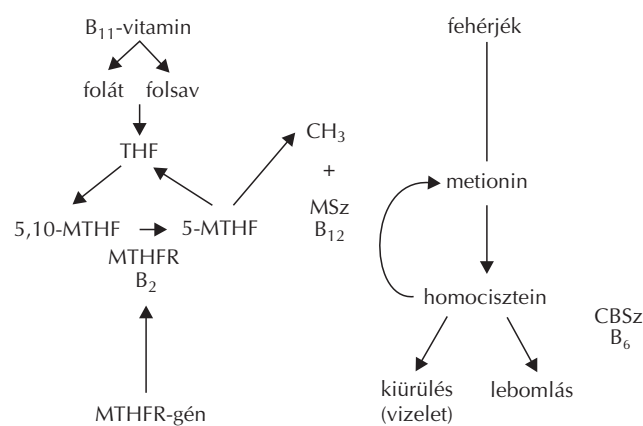
A táplálék révén szervezetünkbe kerülő folát és a beszedett folsavtableta ugyanis lebomlik a szervezetünkben, és ekkor a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim a B₂-vitamin segítségével állítja elő a homocisztein méregtelenítéséhez szükséges metilcsoportot. Minden enzim fehérje, amelynek működését a kromoszómák valamelyik locusán lévő génpár határozza meg. Sikert az MTHFR locusát az 1. kromoszóma rövid karján lokalizálni. Sőt, fény derült e gének gyakori mutációjára, amikor a DNS-szakaszon belül a 677. helyen lévő citozint (C) timin (T) váltja fel. A magyar lakosság 11%-a e génhelyen homozigótamutáns (tehát TT-s), míg 45%-a heterozigóta (CT-s) (23). A homozigótákban az MTHFR működésének rossz a hatásfoka, ezért nem képesek elég metilcsoportot produkálni, emiatt szervezetük képtelen hatékonyan méregteleníteni a homociszteint. A homociszteintútlengés lassítja az idegcsőzáródást, ezáltal idegcső-záródási rendellenességet okozhat. Ha azonban megfelelő időben – tehát perikonceptcionálisan – és megfelelő adagban bevisszük a szervezetbe a B₁₁-, B₁₂-, B₂- és B₆-vitaminokat, akkor a génhiba ellenére működésbe lép az MTHFR enzim, biztosítja a szükséges metilcsoportot és így a homocisztein méregteleníthető. Ilyen módon védhető ki a magzatvédő vitaminokkal az idegcső-záródási rendellenességek, és valószínűleg több más fejlődési anomália is.

Hogyan hasznosíthatjuk a magzatvédő vitaminokat?

A folsav vagy a folsavtartalmú „multivitaminok” megfelelő időben, tehát perikonceptcionális szedése optimális megoldás lehetne. (Azért használom az idézőjelet, mivel mikroelem-kombinációkról van szó, hiszen csaknem mindegyik ilyen készítményben nyomelemek és ásványi sók is találhatóak.) Mégis, három gonddal kell szembesülnünk. Az első, hogy hazánkban a terhességek 55%-át nem tervezik, ezért csak a kimaradó havivérzés alapján észlelik a nők a terhességüket. Ek-

2. ÁBRA

A homocisztein méregtelenítése



CBSz: cisztation- β -szintáz, CH₃: metilcsoport, MSz: metioninszintáz, MTHF: metilén-tetrahidrofolát, MTHFR: metilén-tetrahidrofolát-reduktáz, THF: tetrahidrofolát
A B₆-vitamin a CBSz kofaktora, a B₁₂-vitamin pedig a metioninszintázé.

kor azonban már késő a folsav vagy a magzatvédő vitaminkombináció szedését megkezdeni, mivel az idegcső-záródási rendellenesség már kialakulóban lehet. A másik, hogy még a terhességüket tervező nők is csak ritkán kezdik el a folsav vagy a multivitaminok szedését a fogamzás előtt legalább egy hónappal. Ennek oka a szükséges felvilágosítási kampány hiánya és az orvosok tájékozatlansága. Hollandiában a leendő terhesek több mint 70%-a él e lehetőséggel (21). Magyarországon általában a várandósgondozás során írják fel a folsavat; a nők döntő többsége azonban csak a terhesség nyolcadik-tizedik hete *után* keresi fel a terhesgondozót. Ezt követően a folsav szedésének már semmiféle indoka nincsen, mivel Magyarországon megaloblastos anaemia nem fordul elő. A jelenlegi gyakorlat tehát szakmailag hibás és pénzpocsékoló. Harmadszor, sajnos, a multivitaminok, de még a folsav is elég drága, és semmiféle OEP-támogatást nem kap. Egy-egy várandósnak átlagosan hét-nyolc hónapi adagra lenne szüksége. Számos országban – hogy csak Törökországot vagy Argentínát említsem – a társadalombiztosítás jelentősen támogatja e magzatvédő vitaminok szedését a fogamzás körüli időszakban. Joggal, hiszen egy-egy spina bifidában szenvedő gyermek orvosi ellátási költsége az első évben mintegy ötmillió forintba kerül. Az is furcsállható, hogy az idegcső-záródási rendellenességek magzati diagnosztikáját, majd az ezt követő orvosi javallat alapján történő terhességmegszakítást az OEP finanszírozza, de e fejlődési rendellenességek megelőzését nem.

Sok szülészorvos úgy gondolja, hogy elég a vitaminban dús táplálkozás. A magyar lakosság B₁₂-vitamin-fogyasztása optimálisnak tekinthető, ezzel szemben B₂- és B₆-vitamin-bevitele elmarad a kívánatostól. A folátfogyasztás pedig aggasztóan alacsony. A nemzöképes korú magyar nők napi folátbevétele 0,16 mg (24), pedig az idegcső-záródási rendellenességek hatékony

kivédéséhez 0,66 mg-ra lenne szükség (25). A különbség tehát 0,50 mg, ez csak napi – minden napi! – 15 tányér spenót elfogyasztásával oldható meg... Táplálkozás révén tehát sajnos nem megoldható az idegcső-záródási rendellenességek és más fejlődési rendellenességek kivédése. Az országos intézet módszertani levele is félrevezető, mivel a leendő várandósoknak a táplálék révén bejutó folsav mennyiségének növelését ajánlja. De hogyan? A táplálékban szemernyi folsav sincs!

A jelenlegi hazai orvosi gyakorlatban tehát alig élnek a fejlődési rendellenességek elsődleges megelőzésének lehetőségével. Sok más országban ezt kulcsfontosságúnak tartják. Az USA-ban, ha a szakember nem ajánlja a folsav vagy a folsavtartalmú multivitamin szedését a fogamzás előtt, és idegcső-záródási rendellenességben szenvedő magzat fogamzik, az orvosi műhiba miatt igen jelentős kártérítést ítélnék meg a családnak.

Vitatott kérdés, hogy folsavat vagy folsavtartalmú multivitamin ajánlatos-e szedni (26). A 0,8 mg folsavat tartalmazó multivitamin az idegcső-záródási rendellenességek körülbelül 90%-át védi ki, míg a napi 1 mg dózis alatti folsav önmagában mintegy 60%-át. Ezenkívül a többi fejlődési rendellenesség megelőzhetősége egyelőre csak a multivitaminok alkalmazásakor igazolt. Így a folsavtartalmú multivitamin helyes javasolni, ez ellen csak a magasabb ár szól.

A folsav dózisában sincs megegyezés. Az Amerikai Orvosi Akadémia szerint különbséget kell tenni az alkalmazás szerint: a nagy adagú (általában 3–6 mg) folsav betegek körében, gyógyszerként való alkalmazása, és a kis adagú (1 mg alatt) folsav védőszerként, egészsé-

gesek körében való alkalmazása között (27). Ezzel szemben Wald és munkatársai (28) abból indultak ki, hogy a folsav dózisának emelési arányában az idegcső-záródási rendellenességek kivédhetőségének hatékonysága is emelkedhet. A folsav nagy adagjának ajánlásakor azonban számolni kell az ikerterhességek gyakoriságának növekedésével és nagyon ritkán anyai mellékhatásokkal, így epilepsziaprovokációval és a vészes vérszegénységben szenvedők idegrendszeri komplikációival (29).

Magam a WHO legutóbbi állásfoglalásával értek egyet – ennek kialakításában nekem is részem volt –, hogy elsősorban a 0,4–0,8 mg folsav- és B₁₂-, B₂-, B₆-vitamin-tartalmú multivitamin ajánlatos elkezdni minimum egy hónappal a tervezett fogamzás előtt, mivel ettől az idegcső-záródási rendellenességek igen jelentős mértékű és az összes fejlődési rendellenesség mintegy harmadának kivédése remélhető.

A fenti célok megvalósíthatósága érdekében az USA-ban, Kanadában, Chilében és más országokban kötelezővé tették a liszt dúsítását folsavval; az eredmények minden várakozást felülmúltak. E témát azonban másutt már ismertettük, a hazai előrelépést sürgetve (30).

Jelenleg hazánkban a korábban családonkénti átlagos gyermekszám 11-ről 1,3-ra zuhant. Ezzel párhuzamosan az újszülöttek egészségessége nagyon felértékelődött, hiszen a fejlődési rendellenességben szenvedő vagy fogyatékos gyermek megpecsételi a családot, elsősorban a nő sorsát is. Mindent meg kellene ezért tennünk a fejlődési rendellenességek kivédéséért, amelynek az esélye az elmúlt 25 évben örvendetesen javult. Sajnos hazánkban mégis messze vagyunk az új eredmények hatékony kiaknázásától. Az egyik súlyos gond a várandósság alatti gyógyszerkezelések hibás megítélése. Nem a szükséges gyógyszerek alkalmazásának a kerülése a megoldás, hanem megfelelő szakértelem birtokában a veszély és haszon helyes értelmezése. A másik gond, hogy a magzatvédő vitaminok fejlődési rendellenességeket kivédő hatásával alig élnek hazánkban.

IRODALOM

1. Czeizel AE. The first 25 years of the Hungarian Congenital Abnormality Registry. *Teratology* 1997;55:299-305.
2. Czeizel AE, Pazonyi I. Increase of upper-limb reduction deformities in Hungary. *Lancet* 1986;i:701.
3. Czeizel AE, Keller I, Bod M. An aetiological evaluation of increased occurrence of congenital limb reduction abnormalities in Hungary, 1975-1978. *Int J Epidemiol* 1983;12:445-9.
4. Czeizel AE, Rockenbauer M, Siffel C, Varga E. Description and mission evaluation of the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities, 1980-1996. *Teratology* 2001;63:176-85.
5. Czeizel AE. Ten years of experience in periconception care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:43-9.
6. Rockenbauer M, Czeizel AE, Olsen J, et al. Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 2001;12:461-6.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yafe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999.
8. Friedman JM, Polifka JE. The effect of drugs on the fetus and nursing infants. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996.
9. Shepard TH. Catalog of teratogenic agent. 9th ed. Johns Hopkins Baltimore: University Press; 1998.
10. Czeizel AE, Rockenbauer M. A lower rate of preterm birth after clotrimazole therapy during pregnancy. *Paediatr Perinat Epid* 1999;13:58-64.
11. Czeizel AE. A terhességmegszakítások orvosi javallat alapján történő engedélyezésének az elemzése. *Orv Hetilap* 1983;124:1297-302.
12. Medveczky E, Puhó E, Czeizel AE. An evaluation of maternal illnesses in the origin of neural-tube defects. *Arch Gynecol Obstet* 2004;267:178-85.
13. Czeizel AE, Petik D, Vargha P. Validation studies of drug exposures in pregnant women. *Pharmacoepid Drug Safety* 2003;12:409-16.
14. Wills L. Treatment of 'pernicious anaemia' of pregnancy and 'tropical anaemia' with special reference to yeast extract as a curative agent. *Brit Med J* 1931;1:1059-64.
15. Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;1:1254.
16. Smithells RW, Sheppard S, Wild J, et al. Prevention of neural tube defect recurrences in Yorkshire: final report. *Lancet* 1989;2:498-9.
17. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural-tube defects: results of the MRC vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-7.
18. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-

- tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *New Engl J Med* 1992;327:1832-5.
19. Czeizel AE. Prevention of congenital abnormalities by periconceptual multivitamin supplementation. *Brit Med J* 1993;306:1645-8.
 20. Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptual multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996;62:179-83.
 21. Czeizel AE. Folic acid-containing multivitamins and primary prevention of birth defects. In: Bendich A, Deckelbaum RI (eds): Preventive Nutrition. 2nd ed. Totowa–New Jersey: Human Press; 2001. p. 349-71.
 22. Czeizel AE. Prevention of oral clefts through the use of folic acid and multivitamin supplements: evidence and gap. In: Wyszinsky DF. Cleft lip and palate. From origin to treatment. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 443-57.
 23. Czeizel E, Tímár L, Botto L. A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) gén polimorfizmusának (C677T) magyarországi gyakorisága. *Orv Hetil* 2001;142:1227-9.
 24. Czeizel AE, Susánszky E. Diet intake and vitamin supplement use of Hungarian women during the periconceptual period. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:300-5.
 25. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341:148-9.
 26. Czeizel AE. The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004;1:50-61.
 27. US National Academy of Sciences. Dietary reference intakes: folates, other B vitamins and choline. Washington: DC. National Academy Press; 1998.
 28. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2063-73.
 29. Czeizel AE. Folic acid and the prevention of neural-tube defects. *N Engl J Med* 2004;350:210.
 30. Czeizel AE, Kalina A. A hyperhomocysteinaemia és következményeinek népegészségügyi szintű korlátozása. *Orv Hetil* 2003;144:1981-9.



TOVÁBBKÉPZÉS

SEMMELWEIS EGYETEM – MSD SCIENTIFIC STUDY CENTER

Témák:

Szeptember 29. Kardiológia

- Kardioprotekció a sürgősségi kardiológiai betegeknel: dr. Mezőfi Miklós, Szent Imre Kórház
- ACE-gátlók alkalmazása diabeteshez társuló hypertóniában: dr. Barna István, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
- A fix kombinációk helye az antihipertenzív terápiaiban: dr. Kinczel Beatrix, MSD

Október 2. Osteoporosis

- Az osteoporosisterápia korszerű szemlélete: dr. Bors Katalin, Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház
- Az osteoporosisgondozás napi gyakorlata: dr. Major Annamária, Osteoporosis Centrum, Budapest
- Fosamax – a hatékony megoldás az osteoporosis kezelésében: Benkő Hedvig, MSD

Október 12. Stroke-prevenció

- A házi orvos feladatai a stroke-betegek preventív szemléletű ellátásában: dr. Csornai Márta, Bács-Kiskun Megyei Kórház, Kecskemét
- A statinok jelentősége a vascularis betegségek terápiajában: dr. Romics László, Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb
- Statinválasztás nagy rizikójú betegek esetében, az új bizonyítékok tükrében: dr. Csigás Attila, MSD

Helyszín:

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, A épület, II. emelet. 1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.

Információ:

SE Központ, 266 0926/5513 mellék.

Programonként nyolc kreditpont szerezhető. A programot a Semmelweis Egyetem Továbbképzési Központja akkreditálta.