

GYÓGYSZER INTERAKCIÓ A MAGZAT FEJLŐDÉSI ZAVARAINAK LÉTREJÖTTÉBEN.

(A TARDYL® NEUROTOXIKUS HATÁSA EMBERI MAGZATBAN)

PhD értekezés

Petik Dóra¹, Czeizel Endre², Szili Réka³, Bódis József³⁻⁴, Kriszbacher Ildikó³

¹Fővárosi Szent István és Szent László Kórház, Szülészeti - Nőgyógyászati Osztály, Budapest

²Genetikai Ártalmak Társadalmi Megelőzése Alapítvány, Budapest

³Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Intézet

⁴PTE Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Összefoglalás

A Budapesti Önmérgezett Modell adatbázisát használva értékeltém négy gyógyszer: amobarbitál, glutethimid, promethazin és az e három gyógyszert kombinációban tartalmazó Tardyl® teratogén és fetotoxicus/neurotoxikus hatását.

Módszer: 1960 és 1993 között öngyilkossági kísérletet elkövetett nők közül, először a terhesek kiválasztása történt. Gyermekeiknél a veleszületett fejlődési rendellenességek vizsgálatára, magzati kor és születési súly megállapítására és értelmi szintjük, illetve magatartási szintjük felmérésére került sor (beleértve a mentálisan retardáltak azonosítását). Az érintett gyermekek kontroll csoportját testvéreik jelentették, ahol ugyanezen szempontokat vizsgáltuk.

Eredmények: Terhesség alatt öngyilkosságot elkövető 1 044 nő közül 33 használta erre a célra az amobarbitált, közülük 14-en születték meg gyermeküket. Glutethimidet 33 terhes használt, közülük 16-an születték meg gyermeküket. Promethazint 89 nő használt öngyilkossági kísérletre, közülük 32 szülte meg magzatát. Bár az esetszám korlátozott, de a vizsgálat eredményei nem utaltak sem az amobarbitál, sem a glutethimid, sem a promethazin teratogén, fetotoxicus/ neurotoxikus hatására.

Tardyl®-t 74 nő használt önmérgezésre, közülük 27 szült élő gyermeket. Az érintett gyermekeknél a congenitalis abnormitások aránya nem volt magasabb, mint a testvérkontrolloknál. Azonban 27 érintett gyerek közül nyolc (29.6%) értelmi fogyatékos volt ($\chi^2_1 = 79.7$, $p < 0.0001$), míg a 46 testvér között nem fordult elő értelmi fogyatékos. A Tardyl® három komponensével külön-külön öngyilkosságot megkísérlő terhesek érintett gyermekeiben az értelmi fogyatékos nem volt gyakoribb. A Tardyl® esetében tehát sajátságos *hatóanyag interakcióról* van szó, amely csakis együttes effektusukkor érzékelhető.

Következtetések: Az önmérgezést elkövető terhesek gyermekeinek vizsgálata nem igazolta az amobarbitál, glutethimid és promethazin humán teratogén hatását, viszont ezek kombinációját tartalmazó Tardyl® nagy dózisa szignifikánsan növelte az értelmi fogyatékos kockázatát, strukturális defektus nélkül.

Kulcsszavak: amobarbitál, glutethimid, promethazin, Tardyl®, veleszületett rendellenességek, értelmi fogyatékos.

Interaction of drugs in the genesis of fetal abnormalities

Summary

Our work reports the use of self-poisoning model during pregnancy in the evaluation of teratogenic and fetotoxic/neurotoxic effects of amobarbital, glutethimide, promethazine and the combination of the three drugs in Tardyl®.

Methods: Pregnant women were identified among self-poisoned female between 1960 and 1993. Congenital abnormalities, intrauterine development and post-conceptional age, mental retardation, cognitive-behavioral status were compared in exposed children born to mothers who had attempted suicide by means of a drug overdose during pregnancy with their siblings.

Results: Of 1044 women with self-poisoning during pregnancy, 33 used amobarbital for suicide attempt, and 14 delivered live-born babies. 33 pregnant women used glutethimide, and 16 delivered live-born infants. 89 women used promethazine for suicide attempt and 32 delivered newborn babies.

The findings of these studies did not indicate teratogenic or fetotoxic (including neurotoxic) effects of large doses of amobarbital or glutethimide or promethazine.

74 pregnant women used the combination of amobarbital, glutethimide and promethazine (Tardyl®) for suicide attempt and 27 delivered live-born babies. The rate of congenital abnormalities was not higher in exposed children than in their sib controls. However, of the 27 exposed children, eight (29.6%) were mentally retarded ($\chi^2_1 = 79.7$, $p < 0.0001$) while mental retardation did not occur among 46 sib controls. The components of Tardyl® used separately for suicide attempt during pregnancy were not associated with a higher risk of mental

retardation. Therefore the high doses of Tardyl[®] associated with the high risk for mental retardation may be due to the interaction of its three drug components.

Conclusion: The findings of our study showed that the high doses of a drug containing three components may be associated with a significantly increased risk for mental retardation without any structural defects, whereas each of these three component drugs taken alone was not associated with this adverse effect of their babies.

Keywords: amobarbital, promethazine, glutethimide, Tardyl[®], congenital abnormalities, mental retardation

Irodalom:

1. Shepard TH, Lemire RJ. Catalog of Teratogenic Agents. 11th ed. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore 2004.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005.
3. 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.
4. 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.
5. Czeizel AE, Gidai J, Petik D, Timmermann G, Puho HE. Self-poisoning during pregnancy as a model for teratogenic risk estimation of drugs. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 11-28.
6. Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I, Glauber A, Bácskai P, Molnár G. Pregnancy outcome and health conditions of offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Peditr Hung* 1984; 25: 209-236.
7. Czeizel AE, Szentesi I, Szekeres I, Molnár G, Glauber A, Bácskai P. A study of adverse effects on the progeny after intoxication during pregnancy. *Arch Toxicol* 1988; 62: 1-7.
8. Czeizel AE, Lendvay A. Attempted suicide and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 497.
9. Lendvay A, Czeizel AE. A behavioural teratologic study on offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Peditr Hung* 1992; 32: 347-369.
10. 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.
11. Czeizel AE. Specified critical period of different congenital abnormalities: A new approach for human teratology. *Cong Anom (Kyoto)* 2008; 48: 103-109.
12. Szegal B. Diagnostic of psychomotor development. *Hung Psychol* 1980; 37: 148-188.
13. Lendvay A, Czeizel AE. A behavioural teratologic study on offspring of self-poisoned pregnant women. *Acta Peditr Hung* 1992; 32: 347-369.
14. Petik D, Timmerman G, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of teratogenic and fetotoxic effect of large doses of amobarbital used for suicide attempt in 14 pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 79-85.
15. Krauer B, Draffan GH, Williams FM et al. Elimination kinetics of amobarbital in mothers and their newborn infants. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 442-447.
16. Draffan GH, Dollery CT, Davies DS et al. Maternal and neonatal elimination of amobarbital after treatment of the mother with barbiturates during late pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 271-275.
17. Petik D, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the effects of large doses of glutethimide that were used fro self-poisoning during pregnancy on human fetuses. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 69-78.
18. Nicholson AN. The use of short- and long-acting hypnotics in clinical medicine. *Brit J Clin Pharm* 1981; 11: 615-695.
19. Petik D, Ács N, Bánhidly F, Czeizel AE: A study of the potential teratogenic effects of large doses of promethazine in 32 self- poisoned pregnant women. *Toxicology and Industrial Health*, 2008; 24: 87-96.
20. Carrol JJ, Moir RS. Use of promethazine (Phenergan) hydrochloride in obstetrics. *J Am Med Ass* 1958; 168: 2218-2224.
21. Zakut H, Mannor SM, Serr DM. Effect of promethazine on uterine contractions. *Harefush* 1970; 78: 61-62.
22. Ruffel HD, Nochimson DJ, Paul RH, Hon EH. Effects of meperidine and promethazine during labor. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 738-745.
23. Méhes K. Informative morphogenetic variants in the newborn infant. *Akadémiai Kiadó, Budapest* 1988
24. Petik D, Czeizel B, Bánhidly F, Czeizel AE. A study of the risk of mental retardation among children of Pregnant women who have attempted suicide by means of a drug overdose. *Journal Injury and Violence* 2011 Jul;3(2): 105-15
25. Vitéz M, Korányi G, Gönczy E, Rudas T, Czeizel AE. A semiquantitative score system for epidemiological studies of fetal alcohol syndrome. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 301-308.