

VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Biomedicinos mokslų institutas (Farmacijos ir farmakologijos centras)

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Gydytojų ir vaistinininkų požiūris ir žinios apie vaistų teratogeninį poveikį

Studentas (-ė): Pijus Aukštikalnis

(vardas, pavardė, parašas)

V kursas, 1 grupė

Darbo vadovas: Prof. dr. Algirdas Utkus

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

Farmacijos ir farmakologijos centro vadovas: doc. dr. Kristina Garuolienė

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

Biomedicinos mokslų instituto direktorius: prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

(pedagoginis vardas, mokslo vardas, vardas, pavardė, parašas)

Darbo įteikimo data: 2023 m. gegužės 14 d. Registracijos Nr. _____

Studento elektroninio pašto adresas: pijus.aukstikalnis@mf.stud.vu.lt

2023 m.

Turinys

SANTRAUKA	4
SUMMARY	6
SANTRUMPOS	8
SĄVOKOS	9
ĮVADAS	11
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	13
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	14
1.1. Istoriniai teratogeninio poveikio aspektai	14
1.2. Teratologijos principai	17
1.3. Teratogeninio poveikio mechanizmai susiję su vaistų vartojimu	20
1.3.1. Folatų antagonizmas	20
1.3.2. Nervinės keteros ląstelių disrupcija	21
1.3.3. Endokrininė disrupcija.....	21
1.3.4. Oksidacinis stresas	22
1.3.5. Vaskulinė disrupcija	23
1.3.6. Specifinio receptoriaus ar fermento nulemta teratogenezė.....	23
1.4. Maisto ir vaistų administracijos vaistų vartojimo neštumo metu rizikos kategorijos bei neštumo ir žindymo žymėjimo taisyklės (angl. The Pregnancy and Lactation Labeling Rule)	26
1.5. Žmogaus vaisiaus vystymosi stadijos bei jautrūs raidos laikotarpiai.....	28
2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS	31
2.1. Tyrimo planavimas.....	31
2.2. Tyrimo objektas	31
2.3. Tyrimo metodai	31
2.4. Tyrimo instrumentas	31
2.5. Tyrimo imtis.....	32
2.6. Tyrimo eiga	33
3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	34
3.1. Tyrimo respondentų demografiniai duomenys ir profesiniai aspektai.....	34

3.2.	Respondentų nuomonė apie gydymo koregavimą nėštumo metu ar planuojant pastoti bei atsižvelgimas į teratogeninį poveikį skiriant ar išduodant vaistus.....	35
3.3.	Respondentų žinios apie vaistinių preparatų saugumą nėštumo metu.....	38
3.3.1.	Vaisiui pavojingiausias nėštumo laikotarpis.....	38
3.3.2.	Galimas priešepileptinių vaistinių preparatų teratogeninis poveikis ir jų saugumas nėštumo metu.....	39
3.3.3.	Galimas doksiciklino teratogeninis poveikis.....	42
3.3.4.	Kraują skystinančių preparatų keliamas pavojus ir saugumas nėštumo metu.....	44
3.4.	Respondentų nuomonė apie įvairių vaistų grupių vartojimą nėštumo metu.....	47
3.4.1.	Benzodiazepinų saugumas gydant nėščiąsias.....	47
3.4.2.	Triptanų grupės vaistų saugumas nėštumo metu migrenos priepuolių gydymui.....	50
3.4.3.	Galimas NVNU teratogeninis poveikis nėštumo metu.....	54
3.4.4.	Antipsichotinių vaistinių preparatų saugumas nėštumo metu.....	56
3.5.	Konkrečių vaistinių preparatų skyrimas įvairiais nėštumo laikotarpiais.....	58
4.	IŠVADOS.....	68
5.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	70
6.	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	71
7.	PRIEDAI.....	76

SANTRAUKA

Pijaus Aukštikalnio magistro baigiamasis darbas / mokslinis vadovas Prof. dr. Algirdas Utkus; Vilniaus Universiteto Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras, Vilnius.

Darbo tema: Gydytojų ir vaistininkų požiūris ir žinios apie vaistų teratogeninį poveikį

Darbo tikslas: įvertinti gydytojų ir vaistininkų požiūrį ir žinias apie galimą vaistų teratogeninį poveikį.

Darbo uždaviniai: 1. Įvertinti ir palyginti gydytojų ir vaistininkų požiūrį į galimą vaistų teratogeninį poveikį. 2. Išanalizuoti ir palyginti gydytojų ir vaistininkų žinias apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu. 3. Nustatyti veiksnius turinčius įtakos gydytojų ir vaistininkų požiūriui ir žinioms apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu. 4. Įvertinti gydytojų ir vaistininkų žinias apie konkrečių vaistinių preparatų skyrimą įvairiais nėštumo laikotarpiais ir palyginti jas tarp specialistų.

Darbo metodai: Atlikta literatūros analizė, peržiūrėti moksliniai darbai atlikti užsienyje ir Lietuvoje bei nagrinėjami medicininiai, farmaciniai straipsniai susiję su darbo tema. Iškelus darbo tikslą ir nustčius uždavinius buvo pasirinktas kiekybinis tyrimo metodas. Įrankis tyrimui atlikti buvo anoniminė anketinė apklausa. Tyrime dalyvavę specialistai buvo šeimos gydytojai, gydytojai neurologai ir vaistininkai. Anketa sudarė 19 klausimų, kurių tikslas buvo įvertinti specialistų požiūrį ir žinias apie galimą vaistų teratogeninį poveikį. Anketa buvo sudarinėjama remiantis moksline literatūra bei FDA ir EMA skelbiamais duomenimis. Respondentų atsakymai į anketą buvo renkami 2 mėnesius. Baigus rinkti respondentų anketų duomenis, buvo atlikta jų analizė naudojant SPSS Statistics programinio paketo 25 versiją.

Rezultatai: Apklausoje dalyvavo 350 medicinos specialistų – 24 gydytojai neurologai, 146 šeimos gydytojai ir 180 vaistininkų. Apklausoje buvo pateikti klausimai apie vaistų ar jų grupių saugumą ar pavojų nėštumo metu. Beveik visi apklaustieji (95,4 proc.) mano, kad moteriai pastojus ar planuojant nėštumą visada reikia pradėti svarstyti medikamentinio gydymo koregavimą ir dauguma (81,4 proc.) atsižvelgia į galimą vaistų teratogeninį poveikį skiriant/išduodant vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims. 91,7 proc. respondentų teisingai atsakė, jog I nėštumo trimestras yra pavojingiausias laikotarpis vaisiui. Didžioji dalis specialistų (86,6 proc.) atsakė, jog – valpro rūgštis yra labiausiai siejama su įgimta stuburo smegenų išvaržą bei kitais nervinio vamzdelio defektais.

Dauguma apklaustųjų (83,1 proc.) pažymėjo manantys, kad saugiausias vaistas nuo epilepsijos nėštumo metu yra lamotriginas. 88,6 proc. respondentų pasirinko, jog doksiciklinas yra labiausiai siejamas su dantų spalvos pokyčiais. 88,0 proc. atsakovų pasirinko, jog iš kraują skystinančių vaistų, varfarinas pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu. Didžioji dalis specialistų (82,3 proc.) mano, kad saugiausias kraują skystinantis vaistas yra bemiparinas. 69,1 proc. apklaustųjų pasirinko, kad benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms, kai yra indikacijos, tačiau dozė turi būti koreguojama pagal nėštumo laiką. Daugiau nei pusę specialistų (60,9 proc.) pažymėjo, jog triptanai gali būti vartojami nėštumo metu, tačiau tik ūmių migrenos priepuolių lengvinimui. Daugiau nei trys ketvirtadaliai respondentų (76,6 proc.) nurodė, kad NVNU yra labiausiai siejama vaistų grupė su priešlaikiniu vaisiaus arterinio latako užsivėrimu. Tik 11,1 proc. apklaustųjų pasirinko, jog pastojus moteriai, vartojantys antipsichotinius vaistus, turi būti tęsiamas gydymas taikytas iki nėštumo. Vertinant specialistų nuomonę apie konkrečių vaistinių preparatų tinkamiausius skyrimo laikotarpius, respondentai dažniau rinkosi teisingus atsakymo variantus.

Išvados: Gydytojai ir vaistininkai yra linkę atsižvelgti į galimą vaistų teratogeninį poveikį. Gydytojų ir vaistininkų žinios apie įvairių vaistinių preparatų ar vaistų grupių galimą pavojų ar saugumą nėštumo metu yra pakankamos, kadangi didžioji dalis specialistų atsakinėdami į anketos klausimus pasirinko teisingus atsakymo variantus. Specialistų atsižvelgimui į galimą vaistų teratogeninį poveikį skiriant/išduodant vaistinius preparatus įtakos turėjo darbo stažas ir konsultuojamų nėščiųjų kiekis. Respondentų žinioms įtakos turėjo lytis, amžius, darbo stažas, ir konsultuojamų nėščiųjų kiekis. Gydytojų ir vaistininkų žinios apie konkrečių vaistinių preparatų skyrimą įvairiais nėštumo laikotarpiais yra pakankamos, kadangi tyrimo dalyviai, atsakinėdami į klausimus apie vaistų tinkamiausius skyrimo laikotarpius nėštumo metu, dažniau rinkosi teisingus atsakymo variantus. Tačiau buvo klausimų, į kuriuos didžioji dalis tyrime dalyvavusių specialistų atsakė klaidingai

Raktiniai žodžiai: teratogeninis poveikis, gydytojai, vaistininkai, gydytojai neurologai, šeimos gydytojai, teratogeniškumas, įgimtos anomalijos

SUMMARY

Master's thesis by Pijus Aukštikalnis; supervisor Professor dr. Algirdas Utkus; Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Pharmacy and Pharmacology center

Title of the thesis: Attitude and Knowledge of Doctors and Pharmacists About the Teratogenic Effects of Medication

Aim of the study: to assess the attitude and knowledge of doctors and pharmacists about the possible teratogenic effects of medication.

Objectives: 1. To assess and compare the views of doctors and pharmacists on the possible teratogenic effects of medication. 2. To analyze and compare the knowledge of doctors and pharmacists about the teratogenic effects and safety of medication during pregnancy. 3. To determine the factors affecting the attitude and knowledge of doctors and pharmacists about the teratogenic effects and safety of medication during pregnancy. 4. To assess the knowledge of doctors and pharmacists about prescribing specific medication in various periods of pregnancy and to compare them among specialists.

Methods: A literature analysis was performed, scientific research done abroad and in Lithuania was reviewed, and medical and pharmaceutical articles related to the topic were examined. A quantitative research method was chosen, after setting the aim and objectives of the study. The research tool was an anonymous questionnaire. The specialists involved in the study were general practitioners, neurologists and pharmacists. The questionnaire consisted of 19 questions, the purpose of which was to assess the attitude and knowledge of specialists about the possible teratogenic effects of medication. The questionnaire was compiled based on scientific literature and data published by FDA and EMA. Respondents' answers to the questionnaire were collected for 2 months. After collecting the data from the questionnaires, their analysis was performed using the SPSS Statistics software package version 25.

Results: 350 medical specialists participated in the survey - 24 neurologists, 146 general practitioners and 180 pharmacists. The survey included questions about the safety or danger of medication or medication classes during pregnancy. Almost all respondents (95.4%) believe that when a woman becomes pregnant or plans to become pregnant, it is always necessary to start considering the adjustment of medical treatment, and most (81.4%) consider the possible teratogenic effect of

medication when prescribing/dispensing medication to women of childbearing age or pregnant women. 91.7 percent of respondents correctly answered that the first trimester of pregnancy is the most dangerous period for the fetus. The majority of specialists (86.6%) answered that - valproic acid is most associated with congenital spinal cord herniation and other neural tube defects. Most of the respondents (83.1%) noted that they believe that lamotrigine is the safest drug for epilepsy during pregnancy. 88.6 percent of respondents chose doxycycline as the medication most associated with tooth discoloration. The majority of respondents (88.0%) chose that warfarin has the most pronounced teratogenic effect among blood thinners. The majority of specialists (82.3%) believe that the safest blood thinner is bempiparin. 69.1 percent of respondents chose that benzodiazepines can be prescribed to pregnant women when there are indications, but the dose must be adjusted according to the time of pregnancy. More than half of the specialists (60.9%) noted that triptans can be used during pregnancy, but only for the relief of acute migraine attacks. More than 3-quarters of respondents (76.6%) indicated that NSAIDs were the drug group most associated with premature closure of the fetal ductus arteriosus. Only 11.1 percent respondents chose that if a woman using antipsychotic medication becomes pregnant, the treatment applied until pregnancy should be continued. When while assessing the opinion of specialists about the most appropriate periods of administration of specific medications, the respondents chose the correct answers more often.

Conclusions: Doctors and pharmacists tend to consider the possible teratogenic effects of medication. The knowledge of doctors and pharmacists about the potential danger or safety of various medication or medication classes during pregnancy is sufficient, since the majority of specialists chose the correct answers when answering the questionnaire. Specialists' consideration of the possible teratogenic effect of medication when prescribing/dispensing medications was influenced by the length of service and the number of pregnant women consulted. Respondents' knowledge was influenced by gender, age, length of service, and the number of pregnant women consulted. The knowledge of doctors and pharmacists about the prescription of specific medication in various periods of pregnancy is sufficient, since the participants of the study, when answering questions about the most suitable periods of prescribing drugs during pregnancy, chose the correct answers more often than not. However, there were questions to which most of the specialists who participated in the study answered incorrectly.

SANTRUMPOS

IA – įgimtos anomalijos

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

FDA - JAV maisto ir vaistų administracija (angl. Food and Drug Administration)

CNS – centrinė nervų sistema

RNR - ribonukleino rūgštis

DHFR - dihidrofolato reduktazė

THF – tetrahidrofolatas

5-MTHF - 5-metiltetrahidrofolatas

DNR - deoksiribonukleino rūgštis

DES – dietilstilbestrolis

RDF – reaktyvi deguonies forma

AKF – angiotenziną konvertuojantis fermentas

AT II - angiotenzinas II

HMG-CoA - hidroksimetilglutarilo – kofermentas A

COX-1 - ciklooksigenzė-1

NMDA - N-metil-D-aspartatas

GABA - γ -amino sviesto rūgštis

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

PLLR - nėštumo ir žindymo žymėjimo taisyklės (angl. The Pregnancy and Lactation Labeling Rule)

SAM – sveikatos apsaugos ministerija

EMA - Europos vaistų agentūra (angl. European Medicines Agency)

SAVOKOS

Mezenchima - gemalo jungiamasis audinys

Galvos smegenų vandenė – galvos apimties padidėjimas dėl per didelio kaukolės ertmėje susikaupusio skysčio kiekio

Mikrocefalija - neproporcingai maža, palyginti su kūnu, galva

Aplazija - kūno dalies, organo arba jo dalies, audinio neišsivystymas

Hipoplazija - nepakankamas audinio, organo, kūno dalies arba viso organizmo išsivystymas

Oftalmoplegija - vieno ar daugiau akių judesius kontroliuojančių raumenų paralyžius arba silpnumas

Koloboma - akies obuolio dangalų spraga

Atrezija - angos arba ertmės nebuvimas ar užakimas

Amelija - įgimta anomalija, kuriai būdingas visiškas vienos ar kelių galūnių nebuvimas

Fokomelija – įgimta galūnių anomalija, kuriai būdingas galūnių neišsivystymas ar jų dalių trūkumas

Organogenezė - procesas, kurio metu embrioninės ląstelės diferencijuojasi ir išsivysto į įvairius organus

Kancerogenezė - piktybinės, vėžinės ligos atsiradimas dėl įvairių vidinių ir išorinių veiksnių poveikio

Ksenobiotikas - biologinei sistemai svetima medžiaga

Pluripotentinė ląstelė – ląstelės galinčios diferencijuotis į bet kokio tipo ląsteles

Neuruliacija - gemalo nervinio vamzdžio formavimosi procesas

Neurokristopatija - ligų, kurias sukelia nenormali nervinės kėtos ląstelių vystymasis, migracija ar diferenciacija, grupė

Adenokarcinoma – piktybinis liaukinio epitelio auglys

Makšties adenozė - yra gerybinė makšties anomalija

Kriptoizmas – būklė, kurios metu viena ar abi sėklidės nenusileidžia į kapšeljį

Hipospadija - įgimtas defektas, kai šlaplė atsiveria netipinėje vietoje

Porencefalija - cistinių ertmių buvimas smegenyse

Gastrošizė – įgimta anomalija, kai kūdikio žarnos išsiveržia už pilvo pro angą šalia bambos

Polando sindromas - įgimtas defektas, kuriam būdingas nepakankamai išvystytas krūtinės raumuo ir trumpi pirštai vienoje kūno pusėje

Oligohidramnionas – per mažas vaisiaus vandenių kiekis

Kontraktūra – tai sąnario judesių amplitudės sumažėjimas

Hipokalvarija – nevisiškas kaukolės kaulų suformavimas

Neurogenezė – procesas, kurio metu gaminami funkciškai aktyvūs neuronai iš pirminių ląstelių

Hipotonija - sumažėjęs raumenų tonusas

Aberacija – tai chromosomų skaičiaus ar struktūros pakitimai

IVADAS

Igimtos anomalijos (toliau – IA) yra morfogenezės sutrikimai, pasireiškiantys organų ar kūno dalių vystymosi metu. Tai gali būti anatomiciniai defektai, metaboliniai sutrikimai ar funkciniai pokyčiai, įskaitant ir protinį atsilikimą. Skirtingų šaltinių duomenimis IA yra diagnozuojamos nuo 2 proc. iki 5 proc. naujagimių (1,2). Šie sutrikimai gali būti priežastis ilgalaikių ar net visą gyvenimą trunkančių sveikatos sutrikimų. IA gali būti sukeltos tiek genetinių, tiek egzogeninių veiksnių – fizinių, cheminių ir biologinių. IA priežasčių struktūroje genetiniams sutrikimams yra priskiriami 25 proc. atvejų, o egzogeniniai veiksniai sukelia apie 10 proc. atvejų. Tarp galimų egzogeninių veiksnių apie 1 proc. IA sukelia nėščiųjų vartojami vaistiniai preparatai. Vaistų teratogeninio poveikio nustatymas yra sudėtingas procesas, apimantis eksperimentinius duomenis gautus iš tyrimų su gyvūnais ir žmonių vaistų vartojimo patirtį. Teratogeninis vaistų poveikis pirmiausia testuojamas tyrimuose su gyvūnais, kur analizuojamas vaistų poveikis vaisiui skirtingomis dozėmis, skirtingais nėštumo laikotarpiais. Šie tyrimai yra nepakeičiamas pradžios taškas vaistų teratogeniškumo tyrimuose, tačiau jie negali garantuoti visiško vaistų saugumo nėštumo metu (2). Nepaisant jų identiško fenotipo, IA gali būti sukeltos įvairių priežasčių ir pasireikšti skirtingais patogenetiniais keliais, todėl jų diagnostinis procesas dažnai yra ilgas ir sudėtingas. Nors diagnostinės ir terapinės priemonės per pastaruosius dešimtmečius sparčiai tobulėja, kas lemia geresnę šių ligų nustatymą ir ilgalaikę sergamumo/mirtingumo prognozę, IA vis tiek sudaro daug problemų sveikatos priežiūros sistemai, atsižvelgiant į reikalingų išteklių kiekį šių ligų priežiūrai (1).

Nėštumas yra kritiškas laikotarpis vaisiui, turintis daug įtakos tolimesniam jo gyvenimui po gimimo, todėl vaistai nėštumo metu turėtų būti skiriami tik įvertinus galimos naudos ir rizikos santykį. Pagal 2011 metais atliktą tyrimą, apie 90 proc. moterų nėštumo metu vartojo bent 1 vaistinį preparatą. Tarp apklaustųjų, 70 proc. moterų nėštumo metu vartojo 1 ar daugiau receptinių vaistinių preparatų. Receptiniai vaistiniai preparatai buvo vartojami lėtinių ligų, reikalaujančių pastovaus medikamentinio gydymo, ir naujų ar ūmių sveikatos sutrikimų, pasireiškusių nėštumo metu, gydymui. Daugelis vaistų, skirtų vartoti suaugusiems, taip pat yra patvirtinti vartoti ir nėščiosioms, nebent yra aiški kontraindikacija. Tačiau dažnai duomenų apie vaistų saugumą, tinkamas dozes ar dozavimą nėštumo metu nepakanka (3). Iš tūkstančių vaistinių preparatų tik apie 20 vaistų ar jų grupių yra identifikuoti kaip teratogenai. Tačiau netgi žinomi teratogenai, išskyrus kai kuriuos priešvėžinius vaistus, talidomidą ir isotretinoiną, yra siejami su daugiau nei 90 proc. sveikų naujagimių po poveikio nėštumo metu. Vaistų kaip teratogenų identifikavimas yra sudėtingas procesas, nes tam kad vaistinis

preparatas sukeltų ĮA turi būti pasiektos tam tikros sąlygos – teratogeninis poveikis turi pasireikšti vaisiui jautriu nėštumo laikotarpiu, nėščiosios vartojama dozė privalo būti pakankamai didelė, kad pasireikštų neigiamas poveikis taip pat įtakos turi ir motinos bei vaisiaus genetinė predispozicija (4). Duomenų apie vaistų saugumą trūkumas gali sukelti neužtikrintumą skiriant vaistus nėščioms moterims. Be to, gydymas nėščiosioms vis tiek yra reikalingas, kadangi motinos ligos taip pat gali būti žalingos vaisiui. Todėl gydytojai dažnai susiduria su dilema – surasti pusiausvyrą tarp rizikos ir naudos motinos ir vaisiaus atžvilgiu. Skirdamas vaistus nėščiosioms, gydytojas privalo įvertinti galimą riziką vaisiui ir naudą motinai ir ne visada tinkama išeitis yra gydymo nutraukimas. Kadangi gydymas nėščiosioms dažnai yra būtinas, gydytojas skirdamas vaistus turi vadovautis vaistų skyrimo nėščiosioms principais ir būti gerai informuotas apie naujausius vaistų saugumo tyrimus. Tai gali padėti gydytojui priimti tinkamus sprendimus ir gerai kontroliuoti pacienčių gydymą bei būklę (5).

Iki šiol Lietuvoje nėra atlikta tyrimų, apibūdinančių gydytojų ir vaistininkų požiūrį bei žinias apie vaistų teratogeninį poveikį. Remiantis Higienos instituto duomenimis 2021 metais Lietuvoje ĮA buvo diagnozuotos apie 50-čiai tūkst. vaikų, nuo 0 iki 17 metų amžiaus grupėje (6). Kadangi vaistiniai preparatai taip pat gali prisidėti prie įgimtų raidos sutrikimų išsivystymo, yra tikslinga įvertinti vaistus skiriančių gydytojų ir juos išduodančių vaistininkų žinias apie galimą jų teratogeninį poveikį. Šiam tikslui pasiekti magistrantas analizavo mokslinę literatūrą, mokslinius darbus, FDA ir EMA skelbiamą informaciją, peržiūrėjo farmacinius bei medicininius straipsnius, suformulavo darbo tikslą ir uždavinius, sudarė ir platino anketinę apklausą, atliko gautų duomenų analizę, pateikė darbo rezultatus ir išvadas.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: įvertinti gydytojų ir vaistininkų požiūrį ir žinias apie galimą vaistų teratogeninį poveikį.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti ir palyginti gydytojų ir vaistininkų požiūrį į galimą vaistų teratogeninį poveikį.
2. Išanalizuoti ir palyginti gydytojų ir vaistininkų žinias apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu.
3. Nustatyti veiksnius, turinčius įtakos gydytojų ir vaistininkų požiūriui ir žinioms apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu.
4. Įvertinti gydytojų ir vaistininkų žinias apie konkrečių vaistinių preparatų skyrimą įvairiais nėštumo laikotarpiais ir palyginti jas tarp specialistų.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Istoriniai teratogeninio poveikio aspektai

Teratologija – tai embriologijos ir patologijos mokslo atšaka tirianti ĮA (7). Šie defektai gali būti pastebėti vaisiui dar negimus arba paaiškėti po gimimo, toliau jo gyvenime. ĮA yra nulemtos vidinių bei išorinių veiksnių nėštumo metu. Nors tokie sveikatos sutrikimai buvo apibūdinti gydytojų bei filosofų iš Hipokrato laikų, teratologija kaip moderni mokslo šaka prasidėjo ankstyvame XX a. Teratologijos „gimimu“ yra laikoma publikacija, apie seriją eksperimentinių tyrimų atliktų su kiaulėmis 1930 - aisiais metais (8). Šių tyrimų esmė buvo, jog nėsčios kiaulės buvo maitinamos dieta, kuri pasižymėjo vitamino A trūkumu. Visiems gimusiems paršeliams pasireiškė įgimtų defektų įvairovė, tarp kurių dominavo akių anomalijos. Tai leido tyrimų autoriui Fredui Halui (angl. Fred Hale) suprasti, jog maistinių medžiagų deficitas sutrikdo vidinį veiksni, kuris yra atsakingas už akių vystymąsi (9). Eksperimentinės teratologijos tėvu yra laikomas gydytojas pediatras Josefas Warkany (angl. Josef Warkany). Praėjusio šimtmečio 4 – tame bei 5 – tame dešimtmečiuose jam pirmajam pavyko įrodyti, jog ĮA gali sukelti įvairūs išoriniai veiksniai, pavyzdžiui radiacija ar skurdi motinos dieta. Iki to biologijoje ir medicinoje buvo manoma, jog žinduolių embrionas vystosi praktiškai nepralaidžioje motinos gimdoje, kur jis yra apsaugotas nuo išorinių veiksnių. Šis požiūris atitiko visuotinai priimtą nuomonę, kad dauguma aspektų normalaus ir nenormalaus vystymosi buvo nulemti genetiškai. Nors buvo paskelbtos publikacijos, kuriose įgimtos anomalijos buvo pastebėtos po nėsčių moterų ir gyvūnų poveikio jonizuojančia spinduliuote, esminė implikacija, jog žinduolių embrionai yra jautrūs aplinkos veiksniams, nebuvo iš karto suvokiama. Josefo Warkany ir jo kolegų moksliniai darbai, įrodantys, jog ĮA skaičius ir tipas žinduolių palikuoniams, kurių motinos buvo paveiktos neigiamu aplinkos poveikiu gali būti nuspėtas, nesukėlė didelio susirūpinimo dėl tokio pobūdžio rizikos žmogaus embrionui (10). Netgi australų oftalmologo sero Normano McAlisterio Greggo (angl. Sir Norman McAlister Gregg) atradimai ne iš karto atkreipė biomedicinos mokslininkų dėmesį, kad ir kiti išoriniai agentai taip pat gali prasiskverbti pro biologinius apsauginius barjerus ir paveikti vaisiaus vystymąsi. Jis pirmoje 1941 metų pusėje pastebėjo, jog buvo diagnozuota daugiau įgimtos kataraktos atvejų. Publikacijoje jis pateikė 78 įgimtos kataraktos atvejus, kurie pasireiškė abiejose akyse ir jie buvo diagnozuoti nuo vaiko gimimo, kadangi jose buvo matomi tankūs balti neskaidrumai, visiškai užimantys vyzdžių plotus. Daugeliui naujagimių taip pat buvo nustatytos įgimtos širdies ydos bei kitos ĮA. Atsižvelgiant į naujagimių gimimo datas, Greggui pavyko nustatyti, jog motinų, kurių vaikams pasireiškė šios ĮA, ankstyvas nėštumo laikotarpis sutapo su intensyviausiu 1940-ųjų metų

raudonukės epidemijos laikotarpiu. Tuo remiantis, jis nustatė, kad visais įgimtos naujagimių kataraktos atvejais motinos šia liga sirgo ankstyvu nėštumo laikotarpiu, dažniausiai pirmą arba antrą mėnesį (11).

Praėjusio šimtmečio 5 – tame dešimtmetyje buvo atlikta ir kitų tyrimų įrodančių, kad vaisiaus vystymasis gali būti paveiktas net tik vidinių, bet ir išorinių veiksnių. J. B. Thiersch kartu su F. S. Philips 1950 metais sukėlė žiurkių ir pelių vaisių žūtį. Šis nepageidaujamas poveikis išryškėjo po mažų aminopterino dozių – stipraus folio rūgšties antagonisto, nėščioms pelėms ir žiurkėms pirmą nėštumo savaitę. Šiuo vaistu paveikti gyvūnai neteko svorio, bet rimtesnių sveikatos sutrikimų nenustatyta. Tačiau, jų embrionai buvo negrįžtamai pažeisti, kai šio veiksnio poveikis pasireiškė implantacijos metu. Histologinis ištyrimas parodė, jog vaisto veikimo vieta yra embriono mezenchima (12). Po eksperimento su gyvūnais, J. B. Thiersch nusprendė atlikti tyrimą su žmonėmis. Jis norėjo stebėti ir įvertinti folio rūgšties antagonisto poveikį žmogaus vaisiui. 1952 metais J. B. Thiersch išleido publikaciją apie aminopterino poveikį žmogaus vaisiui. Vaistas nėščiosioms buvo skiriamas oraliniu būdu, suminė jo dozė buvo nuo 6 iki 12 miligramų, kuri buvo suvartota per 2 - 5 dienas. Į tyrimą buvo įtraukiamos moterys, kurių nėštumo laikas buvo I – as nėštumo trimestras. Aminopterinas buvo skiriamas tik toms tiriamosioms, kurioms buvo terapinė nėštumo nutraukimo indikacija. Iš 12 tiriamųjų, 10 – čiai moterų įvyko persileidimas ar vaisiaus mirtis. Kitoms dviems moterims aminopterinas nesukėlė vaisiaus mirties, todėl nėštumas nutrauktas chirurginiu būdu. Abiem atvejais vaisiams nustatytos IA – nesuaugęs gomurys ir lūpa bei galvos smegenų vandenė (13). Šie tyrimai ne tik parodė, kad aminopterinas pasižymi teratogeniniu poveikiu, bet taip pat patvirtino folio rūgšties svarbą ankstyvame embriono vystymosi laikotarpyje ir embriono audinių jautrumą folio rūgšties trūkumui pirmajame trečdalyje intrauterinio gyvenimo lyginant su suaugusio žmogaus kaulų čiulpais ir žarnyno epiteliumi. J. B. Thiersch tyrimas su nėščiomis moterimis buvo pirmas pranešimas apie vaistų sukeltas IA žmonėms.

Vaisiaus IA gali būti sukeltos ne tik tiesiogiai paveikus nėščiąją cheminiais agentais, bet taip pat gali būti nulemti ir kitų aplinkos veiksnių poveikio. Aplinkoje esančios cheminės medžiagos taip pat gali būti IA priežastimi. Pirmas pranešimas apie tokį įvykį buvo paskelbtas 1959 metais, kuriame minimos nėščios moterys buvo paveiktos metilo gyvsidabriu. Šių motinų naujagimiams buvo diagnozuota mikrocefalija, neurologiniai sutrikimai bei dantų raidos sutrikimai (14). Minamatos liga, kuri gali sukelti mirtinus ar kitus sunkius psichikos ir fizinius sutrikimus, sukėlė metilo gyvsidabriu užterštos nuotekos, išleistos į Minamatos įlanką, pagal kurią ir buvo pavadinta liga. Žmonėms ši liga pasireiškė suvalgius šiuose vandenyse sugautas žuvis, kurios buvo užterštos metilo gyvsidabriu.

Nors pirmasis ligos protrūkis įvyko 1953 metais, ligos klinika buvo oficialiai pripažinta ir vadinama Minamatos liga nuo 1956 metų (15). Vaikai, kurie iki gimimo buvo paveikti metilo gyvsidabriu, postnataliniu laikotarpiu - pasižymėjo sunkiais protinio ir motorinio vystymosi sutrikimais. Jiems buvo nustatyti kramtymo, rijimo, kalbos, eisenos bei koordinacijos sutrikimai ir nevalingi judesiai. Sutrikimai visada pasireiškė abiejuose kūno pusėse. Psichiniai sutrikimai buvo glaudžiai susiję su motoriniais sutrikimais. Simptomai buvo sukelti difuzinio smegenų pažeidimo. Vaikai, kurie buvo paveikti metilo gyvsidabrio iki gimimo turėjo elgsenos pokyčius: drovūs, užsitarę, be iniciatyvos, nerodantys emocijų. Kai kurie iš jų buvo labai jautrūs, lengvai supykstantys. Kai kuriems iš jų išryškėdavo hiperaktyvumas, koncentracijos stoka, jautrūs įvairiems dirgikliams, pvz., garsui (16).

Pasaulinio lygio domėjimasis teratologija prasidėjo 1960 – tujų pradžioje. Tai paskatino tuo laikotarpiu įvykusi talidomido tragedija. Talidomidu prekiauti buvo pradėta 1957 metais kaip raminančiu vaistiniu preparatu, skirtu nerimui, įtampai bei miego sutrikimams gydyti. Vaistas greitai įgijo populiarumą ir greitai tapo vienu iš labiausiai prekiaujamu vaistu pasaulyje. Buvo skelbiama, jog šis vaistinis preparatas pasižymi dideliu efektyvumu ir saugumu (17,18). Dėl šių priežasčių talidomidas išplito visame pasaulyje - juo buvo prekiaujama skirtingais pavadinimais apytiksliai 46 šalyse. Pastebėjus, jog šis vaistas taip pat pasižymi pykinimą slopinančiu poveikiu, jis pradėtas skirti nėščiosioms kaip rytinį pykinimą slopinanti priemonė. Nepaisant jo efektyvumo, talidomidas buvo susietas su periferine neuropatija. Dėl šios priežasties Pranciška Kelsey (angl. Frances Kelsey), Jungtinių Amerikos Valstijų (toliau - JAV) maisto ir vaistų administracijos (angl. Food and Drug Administration) (Toliau - FDA) recenzentė, atsisakė išduoti licenciją talidomido platinimui JAV (18,19). Už šį nuopelną Pranciškai Kelsey vėliau buvo įteiktas aukščiausias JAV civiliui skiriamas apdovanojimas – Prezidento apdovanojimas aukso žvaigžde už išskirtinę federalinę civilinę tarnybą. Ji buvo antroji moteris gavusi tokį apdovanojimą (20). Nors 1961 metais paaiškėjo, kad talidomidas yra labai teratogeniškas žmogaus vaisiui ir buvo išimtas iš prekybos, dėl talidomido vartojimo nėštumo laikotarpiu, pasaulyje gimė daugiau nei 10000 vaikų, kuriems pasireiškė sunkios IA. Šis įvykis iki šių dienų yra laikomas didžiausia medicinos katastrofa istorijoje (21). Pirmoji publikacija atkreipianti pasaulio dėmesį į talidomido sukeltą IA buvo paskelbta vokiečių pediatro Hanso Rudolfo Wiedemanno (angl. Hans Rudolf Wiedemann). Ši publikacija atkreipė gydytojų dėmesį į padidėjusį IA dažnį rinkoje atsiradus talidomidui – ir tai padėjo sustabdyti šio vaisto skyrimą nėščiosioms moterims. Taip pat H. R. Wiedemannas pateikė įtikinamų įrodymų dėl egzogeninės šių IA kilmės ir tai, paskatino tolimesnių etiopatogenetinių tyrimų vykdymą (22).

Talidomidas sukelia plataus spektro ĮA žmogaus vaisiui. Defektai gali būti pavieniai arba dauginiai, gali sutrikdyti įvairių besivystančių sistemų raidą. R. W. Smithells apibūdino ir klasifikavo 154 talidomido sukeltus ĮA atvejus. Jis šias deformacijas suskirstė į 4 skirtingas grupes:

A. Viršutinių galūnių defektai: rankų dalinis ar visiškas neišsivystymas, rankų ar jų dalių ilgio pokyčiai, stipinkaulio aplazija ar hipoplazija, pirštų dalinis ar visiškas neišsivystymas.

B. Apatinių galūnių defektai: tarp dubens ir pėdos išsivystęs tik rudimentinis kaulas, šlaunikaulio hipoplazija, blauzdikaulio bei šėvikaulio deformacijos, pėdų deformacijos, įgimtas klubo išnirimas.

C. Ausų ir akių defektai: ausies kaušelio nebuvimas ar jo sumažėjimas ir deformacija, veido paralyžius, išorinė oftalmoplegija, akies obuolio nebuvimas ar jo sumažėjimas, koloboma.

D. Vidinių organų defektai: įgimta širdies liga, inkstų bei virškinamojo trakto anomalijos, choanų atrezija.

Talidomido sukeltos ĮA gali pasireikšti įvairiomis minėtų defektų kombinacijomis. Dažniausiai pasitaikiusi ĮA kombinacija buvo viršutinių galūnių amelija ar fokomelija su nepakitusiomis apatinėmis galūnėmis. Sunkiausias galūnių defektų derinys buvo 4 galūnių fokomelija, kai rankų amelija ar fokomelija pasireiškė kartu su kojų fokomelija. Vyriškos lyties atstovams, kuriems buvo nustatytos šios ĮA, varpa ir kapšelis buvo neišsivystę, o sėklidės neapčiuopiamos. Bendras negyvagimių ir naujagimių mirtingumas buvo apie 45%. Mirties priežastys buvo žinomos ne visais atvejais, tačiau buvo susietos su įgimtomis širdies, inkstų ir virškinimo sistemos anomalijomis. Dažniausia mirties priežastis perinataliniu laikotarpiu buvo žarnyno atrezija (23,24).

Įvykiai iki talidomido sukeltos tragedijos prisidėjo prie žinių teratologijos srityje, tačiau, nepaisant jos sukeltų mirčių, talidomido katastrofa davė labai didelį postūmį teratologijos mokslui. Ji atkreipė dėmesį į tai, kad žmonių ir kitų žinduolių embrionai gali būti labai pažeidžiami tam tikrų aplinkos veiksnių, nors jų toksinis poveikis motinoms yra nereikšmingas arba jo nėra. Tai lėmė apsvarstymą ir formulavimą vaistų saugos vertinimo procedūros, skirtos įvertinti riziką negimusiam kūdikiui, kurių iki tol nebuvo (10).

1.2. Teratologijos principai

Eksperimentinės teratologijos tikslas periode po talidomido tragedijos buvo įgimtų vystymosi sutrikimų atsiradimo priežasčių ir mechanizmų nustatymas bei tikslus jų paaiškinimas. 1973 metais embriologas Jamesas G. Wilsonas (angl. James G. Wilson) teratologiją apibrėžė kaip

mokslą, nagrinėjantį struktūrinio ar funkcinio pobūdžio vystymosi nukrypimų priežastis, mechanizmus ir apraiškas. Jis suformulavo ir knygoje „Handbook of Teratology“ aprašė 6 teratologijos principus (25). Šie principai yra vis dar naudojami teratologijoje dabartiniais laikais.

Pirmas principas: genetinis polinkis – jautrumas teratogenams priklauso nuo embriono/vaisiaus genotipo ar motinos genotipo ir aplinkos bei genotipo tarpusavio sąveikos. Svarstant, tai kas yra žinoma apie žinomų žmogaus teratogenų poveikį, yra aišku, kad dvi svarbiausios teratogenų savybės yra tokios, jog teratogenai sukelia kintamą fenotipą paveiktam vaisiui, bet ne kiekvienam paveiktajam pasireiškia teratogeninis poveikis. Klinikinėje literatūroje yra sukaupta pakankamai įrodymų leidžiančių matyti, jog teratogenai sukelia specifines, pasikartojančias ĮA, kurios gali kisti tarp skirtingų klinikinių atvejų. Tai reiškia, jog jautrumas teratogeninėms medžiagoms yra kintamas (26,27).

Antras principas: priklausomybė nuo raidos stadijos – jautrumas teratogenai kinta priklausomai nuo vystymosi stadijos. Teratogeninis poveikis besivystančiam vaisiui sukelia skirtingas ĮA esant skirtingoms vystymosi stadijoms. Embrioninis laikotarpis, kurio metu vyksta organogenezė vidutiniškai vyksta nuo 14 dienos iki 60 dienos po pastojimo. Šis laikotarpis yra jautriausias teratogenų poveikiui, kai toks poveikis turi didžiausia tikimybę nulemti ĮA atsiradimą. Pavyzdžiui, laikotarpis tarp 3 ir 5 nėštumo savaitės yra kritiškas centrinės nervų sistemos (toliau - CNS) vystymuisi, kadangi šio laikotarpio metu formuojasi nervinis vamzdelis (26,28).

Trečias principas: teratogenezės mechanizmai – skirtingi teratogenai besivystančias ląsteles ir audinius veikia specifiniais būdais (mechanizmais), sutrikdydami normalią embriogenezę (patogenezę). J. G. Wilsonas sąvoką „mechanizmas“ apibūdino kaip ankstyvą, dažnai ir pirmąjį, įvykį tarp priežasčių ir pasekmių (26). Teratogeninė patogenezė dažnai apima apoptozės, biosintezės ir morfogenezės pokyčius per įvairius mechanizmus, pavyzdžiui mitozės trukdžiai, ribonukleino rūgštis (toliau – RNR) arba baltymų sintezės pokyčiai, substratų, pirmtakų ar energijos šaltinių trūkumai, membranos transportavimo procesų pakitimai, ląstelės paviršiaus arba matricos modifikacijos, dėl kurių pakinta ląstelių migracija, arba osmosinis balansas (29).

Ketvirtas principas: galutinis raidos rezultatas paveikus žalingam veiksniai gali būti labai įvairus: mirtis, ĮA, augimo sulėtėjimas, funkciniai sutrikimai ar vėlyva kancerogenezė. Šios sutrikusio vystymosi pasekmės niekada nepasireiškia su vienoda tikimybe. Labiausiai tikėtina, jog jų pasireiškimas priklauso nuo vaisiaus vystymosi stadijos, kurios metu jis buvo paveiktas teratogeno bei jo dozės (26). Pavyzdžiui, poveikis pasireiškęs prieš implantaciją, dažniausiai baigiasi embriono

žūtimi, ankstyvos organogenezės metu atsiranda CNS, akių ir galūnių bei kitos ĮA, vėliau organogenezėje pasireiškia ausų, išorinių lytinių organų, dantų, gomurio bei liežuvio pažaidos, vėlesnės histogenezės ir funkcinio organų brendimo laikotarpiu gali atsirasti struktūrinės audinių anomalijos ar organų funkcijos sutrikimai. Neretai pasireiškia augimo sulėtėjimas dėl bendros ląstelių nekrozės (29).

Penktas principas: teratogeno patekimas – ar pasieks nepalankus aplinkos veiksnys besivystantį embriono/vaisiaus audinį priklauso nuo veikiančio agento pobūdžio. Ne visi teratogenai savo taikinį pasiekia vienodomis aplinkybėmis. Perėjimas per placentą yra labai svarbus veiksnys suteikiantis teratogenui galimybę pasiekti vaisių. Gebėjimas praeiti placentos barjerą yra nulemtas teratogeno prigimties. Tik tie teratogenai, kurių molekulinė masė yra mažesnė nei 600 Da bei turintys mažą joninį krūvį gali kirsti placentą paprastos difuzijos būdu. Teratogenai, kurių molekulinė masė bei joninis krūvis yra didesni pro placentą gali patekti tik palengvintos difuzijos bei aktyvaus transporto būdais. Keletas kitų veiksnių taip pat turi įtakos teratogeno gebėjimui pasiekti vaisių, pavyzdžiui, kelias, kuriuo teratogenas pateko į motinos organizmą, teratogeno kiekis, sisteminė absorbcija bei motinos metabolizmo galimybė susitvarkyti su ksenobiotiniais junginiais (26,29).

Šeštas principas: dozės ir atsako ryšys – sutrikusios raidos pasireiškimo dažnis bei sunkumas, priklauso nuo teratogeno dozės ir didėja nuo poveikio nepasireiškimo iki mirtino lygio. Teratogeninis poveikis dėl šių medžiagų pasireiškia tik tada kai yra viršijama slenkstinė dozė, kuri yra skirtinga kiekvienam teratogenui. Iki šios ribos teratogeninis poveikis vaisiaus vystymuisi nepasireiškia. Tai vadinama nepastebimo poveikio lygiu (angl. no observable effect level). Virš slenkstinės dozės neigiamas poveikis stiprėja pagal dozės ir atsako santykį. Grafiškai vaizduojant teratogeninio poveikio dozės ir atsako ryšį, kreivė kyla ganėtinai stačiai kol pasiekia ribą, po to seka stabilus platus. Šios kreivės nustatymas yra esminis tikrųjų teratogenų identifikavimo kriterijus (26,29).

Jamesas G. Wilsonas iš pradžių pasiūlė Teratologijos principų rinkinį 1959 metais. Atsirandant daugiau informacijos, J. G. Wilsonas, peržiūrėjo bei papildė savo hipotezes ir teratologijos principai brendė kartu su teratologijos mokslo progresu. 1977 metais, kai šie principai buvo pateikti knygoje „Handbook of Teratology“, jie tapo tapo standartine pagrindinių šios srities principų formuluote. Wilsono principais ir toliau vadovaujamosi moksliniuose teratologijos tyrimuose taip pat jie plačiai naudojami mokyme. Naujausios žinios apie molekulinę bei ląstelinę embriogenezę tik padeda giliau suprasti vystymosi mechanizmus, kuriais grindžiami Wilsono teratologijos principai (30).

1.3. Teratogeninio poveikio mechanizmai susiję su vaistų vartojimu

Vaistų vartojimas nėštumo metu yra norma, o ne išimtis. Nors didžiajai daliai nėščių moterų yra skiriamas medikamentinis gydymas, sveikatos priežiūros specialistai ir besilaukiančios moterys vis dar jaučia nerimą šiuo klausimu. Neapibrėžtumas vertinant riziką vaisiui, susijusią su vaistų vartojimu nėštumo metu, gali sukelti neracionalų elgesį, dėl ko gali būti nutraukiamas motinai reikalingas gydymas, nesilaikoma vaistų vartojimo rekomendacijų bei perdėtai sureaguoja pavartojus tariamai „rizikingo“ vaisto (31). Nepaisant to, gydant moteris nėštumo metu vaistų vartojimas kartais yra neišvengiamas, pavyzdžiui, tarp moterų, kurioms yra diagnozuota sunki depresija, hipertenzija, epilepsija ar diabetas. Teratogeninio poveikio rizika nėra tiksliai žinoma daugiau nei 90% vaistų patvirtintų JAV per paskutinius dešimtmečius, kadangi nėščiosios dažniausiai nėra įtraukiamos į klinikinius vaistų tyrimus, o tyrimų su gyvūnais duomenys ne visada leidžia nustatyti teratogeninį poveikį žmonėms. ĮA gali būti sukeliama įvairiais mechanizmais ir nors mechanizmai, kuriais vaistai gali sukelti ĮA, vis dar nėra visiškai suprantami, jų supratimas gali būti svarbus vaistų kūrimo tyrimams bei vaistų skyrimui vaisingo amžiaus moterims. Šie mechanizmai yra:

- A. Folatų antagonizmas
- B. Nervinės keteros ląstelių disrupcija
- C. Endokrininė disrupcija
- D. Oksidacinis stresas
- E. Vaskulinė disrupcija
- F. Specifinio receptoriaus ar fermento nulemta teratogenezė (32).

1.3.1. Folatų antagonizmas

Folatai per dvi redukcijos reakcijas dihidrofolato reduktazės (toliau - DHFR) yra paverčiami biologiškai aktyvia tetrahidrofolato (toliau - THF) forma. THF toliau verčiamas 5-metiltetrahidrofolato (toliau - 5-MTHF) monoglutamatu, kuris yra pagrindinė folatų forma kraujyje. Ši folatų forma į ląsteles pernešama trimis būdais: su membrana susijusiais receptoriais, nešiklių tarpininkaujamos sistemos bei pasyvios difuzijos būdais. Nuo folio rūgšties priklausomi procesai yra būtini vaisiaus augimui ir vystymuisi, nes 5-MTHF veikia kaip svarbus kofermentas daugelyje biocheminių reakcijų, būdamas vieno anglies vieneto akceptorius arba donoras, pavyzdžiui, purino ir pirimidino sintezėje bei deoksiribonukleino rūgšties (toliau - DNR) metilinimo reakcijose (32). Todėl vaistai, kurie sutrikdo folatų metabolizmą, gali turėti teratogeninį poveikį slopindami folatų

metilinimo ciklą. Folatų antagonistai gali būti skirstomi į dvi grupes. Pirmoji grupė slopina neaktyvių folatų virsmą THF inhibuodami fermentą DHFR ir jai priklauso metotreksatas, trimetoprimas, sulfasalazinas bei pirimetaminas. Antroji grupė sąveikauja su kitais folatų metabolizmo fermentais. Šią grupę daugiausiai sudaro tokie antiepileptiniai vaistiniai preparatai: karbamazepinas, fenobarbitalis, valproinė rūgštis. Taip pat vaistai nuo epilepsijos yra siejami su padidėjusia rizika išsivystyti folatams jautrioms (angl. folate-sensitive) ĮA, įskaitant nervinio vamzdelio, galūnių defektus bei gomurio nesuaugimą (33).

1.3.2. Nervinės keteros ląstelių disrupcija

Nervinė ketera yra svarbi pluripotentinių ląstelių populiacija kylanti iš gemalinių lapelių. Ji gali būti skirstoma į dvi atskiras populiacijas – kaukolės (angl. cranial) ir kamieno (angl. truncal) nervinė ketera. Neuruliacijos metu šios ląstelių populiacijos atsiskiria nuo gemalinių lapelių ir migruoja į embrioną. Iš kaukolės ir veido srityje iš kaukolės nervinės keteros ląstelių kyla įvairios struktūros, įskaitant intramembraninius kaulus, kremzles, nervus ir raumenis. Širdies (angl. cardial) nervinės keteros ląstelės yra kaukolės nervinės keteros subpopuliacija. Jos migruoja į širdies nutekėjimo traktą, kur iš jų susidaro širdies vožtuvai, pertvaros bei užkrūčio, prieskydinė liaukos ir skyd liaukė. Iš kamieninių nervinės keteros ląstelių susidaro struktūros svarbios periferinėje nervų sistemoje (34). Šie susidarymo procesai turi būti tinkamai reguliuojami, kad ląstelių populiacija vystytųsi teisingai. Sutrikus vystymuisi vaisiui gali pasireikšti grupė ligų vadinamų neurokristopatijomis. Jas gali sukelti bet kurio iš įvairių ląstelių ir molekulinų procesų, vykstančių nervinės keteros ląstelių morfogenezės metu, sutrikimas (35). Todėl vaistai, kurie trukdo šiems procesams, gali sukelti su nervine ketera susijusius raidos sutrikimus. Kardiovaskulinės sistemos ĮA apima aortos lanko anomalijas, sutrikusį kraujo nutekėjimą iš širdies bei skilvelių pertvaros defektus. Ne širdies ir kraujagyslių sistemos defektai, kurie yra susiję su nervine ketera, yra kaukolės ir veido defektai, stemplės atrezija ir ryklės liaukų anomalijos. Retinoinė rūgštis, biologiškai aktyvi vitamino A forma, yra viena iš svarbiausių signalinių molekulių nervinės keteros ląstelių vystymuisi. Remiantis klinikiniais duomenimis galima teigti, jog tiek šios medžiagos perteklius, tiek trūkumas sukelia tokio tipo ĮA, o tai rodo, kad normaliam vystymuisi būtina retinoidų homeostazė. Dėl šios priežasties retinoinės rūgšties derivatai (pvz., izotretinoinas) neturėtų būti vartojami nėštumo metu (32).

1.3.3. Endokrininė disrupcija

XX amžiaus 4-ajame dešimtmetyje buvo sukurta daug vaistų imituojančių ar slopinančių hormonų poveikį, įskaitant dietilstilbestrolį (toliau - DES), geriamuosius kontraceptikus bei hormonus

vartojamus vaisingumo gydymui. Tokio tipo vaistai bei kitos endokrininę funkciją veikiančios medžiagos gali trikdyti endogeninių hormonų fiziologines funkcijas, paveikdamos jų išsiskyrimą, surišimą arba metabolizmą. Endokrininę funkciją veikiančių medžiagų vartojimas nėštumo metu kelia susirūpinimą dėl galimo jų poveikio besivystančiai vaisiaus reprodukciniai sistemai. Dėmesys į šią problemą buvo atkreiptas po to, kai nėščių moterų gydymas DES buvo susietas su padidėjusia rizika vaginalinei adenokarcinomai jų dukroms. Pacientėms buvo padidėjusi makšties adenozės rizika (36). Taip pat yra gauta įrodymų iš tyrimų su gyvūnais, jog endokrininę funkciją veikiančios medžiagos gali būti susijusios su vyriškosios lyties dauginimosi sistemos vystymosi sutrikimais, pavyzdžiui, kriptochizmu, hipospadija, bloga sėklos kokybe bei sėklidžių vežiu. Kadangi sintetiniai hormonai bei kitos endokrininę funkciją veikiančios medžiagos gali įvairiais būdais paveikti endogeninių hormonų homeostazę, yra labai sunku atskleisti su šiais sutrikimais susijusius teratogeninius mechanizmus. Atlikti tyrimai su gyvūnais, pavyzdžiui graužikais, taip pat nėra visiškai patikimi, kadangi skiriasi žmogaus ir graužiko fiziologiniai ypatumai bei estrogeno lygis nėštumo metu (37).

1.3.4. Oksidacinis stresas

Toksinis deguonies, reaktyvių deguonies formų (toliau - RDF) pirmtako, lygio poveikis reprodukciniai sistemai buvo pastebėtas prieš daugiau nei 50 metų. Buvo nustatyta, kad vystymosi patologijos gali atsirasti dėl endogeninių arba egzogeninių RDF šaltinių. Taigi embrioniniai procesai, reguliuojantys RDF susidarymo pusiausvyrą, oksidacinius DNR pažeidimus ir RDF sukeltus signalų perdavimus, gali būti svarbūs teratologinės rizikos veiksniai (34). Oksidacinis stresas, disbalansas tarp RDF susidarymo ir ląstelės ar audinio antioksidacinių gynybos mechanizmų, sukelia negrįžtamą DNR, baltymų ir lipidų oksidaciją, dėl kurios gali būti inaktyvuojami daugelis fermentų bei pasireikšti ląstelių žūtis. Be žalos ląstelių makromolekulėms, oksidacinis stresas gali paveikti genų ekspresiją, trikdydamas redokso reakcijoms jautrių transkripcijos faktorių veiklai ir signalo perdavimui. Prenataliniu laikotarpiu tai gali sukelti raidos anomalijas ir augimo sulėtėjimą, o sunkiais atvejais – vaisiaus žūtį (32). Tačiau RDF yra tarpiniai junginiai su nesuporuotais elektronais, todėl jų egzistavimo laikas yra labai trumpas – nuo nanosekundžių iki milisekundžių. Todėl šie junginiai paprastai yra pernelyg nestabilūs, kad būtų perduoti iš motinos besivystančiam embrionui ar vaisiui. Kai embrionuose padidėja RDF, tai yra embriono metabolinių pokyčių, o ne motininės kilmės RDF, rezultatas. RDF kiekio padidėjimą vaisiaus organizme gali būti sukelti proteratogenų, pirminių junginių, kurie gali būti biologiškai aktyvinti iki labai teratogeniškų metabolitų, bioaktyvacijos. Kai kurie vaistai taip yra proteratogenai, įskaitant talidomidą, fenitoiną, valproinę rūgštį, III klasės antiaritminius vaistus, geležies papildus ir įvairius chemoterapinius vaistus. Tačiau dauguma CYP

šėimos izoformų, kurios katalizuoja daugelio junginių biologinį aktyvumą, embrioniniu laikotarpiu yra išreikštos palyginti žemu lygiu. Kita vertus, prostaglandinų H sintazės, kurių peroksidazės komponentas gali bioaktyvuoti egzogenines medžiagas į reaktyvius tarpinius produktus, kurie inicijuoja RDF susidarymą, turi santykinai didelę ekspresiją embriono ir vaisiaus raidos periodais. Lipoksigenazės, kurios oksiduoja proteratogenus, sudarydamos tarpinius laisvųjų radikalų produktus, taip pat gali būti ekspresuojamos embriono audiniuose (34).

1.3.5. Vaskulinė disrupcija

Vaskulinės disrupcijos defektai yra struktūrinio tipo ĮA, atsirandančios dėl trikdžių ar išorinio, iš pradžių normalaus, prenatalinio arterijų, venų ir kapiliarų vystymosi sutrikimo. Defektų, kuriuos gali sukelti vaskulinė disrupcija, tipas priklauso nuo nėštumo trukmės, audinių pažeidimo vietos ir sunkumo bei galimo antrinės nekrozinių audinio adhezijos su gretimais organais ar amnionu (34). Embriogenezės metu dėl vaskulinės disrupcijos gali pasireikšti nenormali gretimų audinių diferenciacija ar nepilnas audinių bei struktūrų išsivystymas. Anomalijos, atsirandančios dėl vaskulinės disrupcijos vaisiaus periodu, tai yra nuo 9 nėštumo savaitės iki gimimo, dažniausiai apsiriboja sritimis su sutrikusia kraujotaka. Kadangi periferinės kraujagyslės tam yra jautriausios, dauguma ĮA, atsirandančių dėl vaskulinės disrupcijos, pasireiškia struktūrose labiausiai aprūpinamose periferinių kraujagyslių, tai yra distalinės galūnės ar embriono žarnynas (32). Raidos sutrikimai, kurie buvo priskirti vaskulinei disrupcijai, yra galūnių redukciniai defektai, galvos smegenų vandenė, porencefalija, gastrošizė, plonosios žarnos atrezija ir Polando sindromas. Prenatalinis vazoaktyviųjų medžiagų, ypač vazokonstriktorių, poveikis gali būti priežastimi vaskulinės disrupcijos defektams pasireikšti. Šios medžiagos gali silpninti placentos ar vaisiaus kraujotaką arba paveikti kraujagyslių vystymąsi, taip pakeisdamos jų struktūrą ar anatomiją. Epidemiologinių tyrimų metu buvo nustatyti vazoaktyvūs vaistai, kurie buvo susieti su vaskulinės disrupcijos defektais, yra misoprostolis, aspirinas, ergotaminas ir pseudoefedrinas (34).

1.3.6. Specifinio receptoriaus ar fermento nulemta teratogenezė

Daugelis vaistinių preparatų tam tikru mechanizmu veikia konkretų receptorių ar fermentą žmogaus organizme. Poveikis nukreiptas į fermentus ar receptorių nėštumo metu gali paveikti vaisiaus vystymąsi. Fermentų ir receptorių, kurių slopinimas ar stimuliacija gali turėti įtakos vaisiaus raidai, yra angiotenziną konvertuojantis fermentas (toliau - AKF) ir angiotenzino II (toliau - AT II) receptoriai, hidroksimetilglutarilo – kofermento A (toliau - HMG-CoA) reduktazė, histonų deacetilazė, ciklooksigenazė-1 (toliau - COX-1), N-metil-D-aspartato (toliau - NMDA) receptoriai,

serotonino receptoriai ir transporteriai, γ -amino sviesto rūgšties (toliau - GABA) receptoriai ir karboanhidrazė (32).

AKF ir AT II receptoriai – renino-angiotenzino sistema vaidina svarbų vaidmenį reguliuojant kraujospūdį bei tarpląstelinio skysčio tūrį. AKF inhibitoriai ir AT II receptorių antagonistai, gali trikdyti vaisiaus vystymąsi veikdami šią sistemą. Šių vaistų sukeltas teratogeninis poveikis gali pasireikšti ne tik dėl jų poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, bet taip pat dėl jų poveikio inkstų funkcijai. AKF inhibitorių ir AT II receptorių antagonistų vartojimas antro ir trečio nėštumo trimestrais yra siejamas su sutrikusia inkstų raida, oligohidramnionu, galūnių kontraktūra, plaučių hipoplazija bei hipokalvarija (34).

HMG-CoA reduktazė – mevalonato kelias yra svarbus metabolinis procesas, kurio pagrindinis produktas yra cholesterolis. Embrioniniuose audiniuose cholesterolis reikalingas normaliam augimui, signaliniams domenams membranose, steroidinių hormonų sintezei ir „Hedgehog“ signalinių baltymų aktyvavimui (38). „Hedgehog“ signaliniai keliai yra labai svarbūs CNS, veido, skeleto, raumenų ir vidaus organų morfogenezei. Statinai, vaistai slopinantys HMG-CoA reduktazę slopina HMG-CoA virtimą mevalonatu, taip užkirsdami kelią cholesterolio gamybai. Dėl sumažėjusio cholesterolio kiekio, vaisiui gali pasireikšti platus spektras IÅ (39). Tačiau, nors ankstesniuose tyrimuose buvo pranešta apie įgimtas anomalijas, susijusias su statinų vartojimu, naujesni stebėjimo tyrimai neparodė padidėjusios IÅ rizikos vartojant statinus nėštumo metu (40).

Histonų deacetilazė – šis fermentas yra labai svarbus daugeliui ląstelių funkcijų, įskaitant genų ekspresijos reguliavimą chromatinio remodeliavimu. Histonų deacetilazė deacetilina lizino likučius ant histono uodegų ir kondensuoja chromatiną, taip ribodama transkripcijos aktyvatorių prieigą prie DNR (41). Dėl šio fermento slopinimo gali sutrikti normali ląstelės proliferacija, diferenciacija bei apoptozė. Vaistai slopinantys fermento histonų deacetilazės veiklą yra valproinė rūgštis, trichostatinas A bei salicilatai. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad šio fermento slopinimas gali sukelti įgimtus skeleto bei nervinio vamzdelio raidos sutrikimus (34).

COX-1 – ciklooksigenazės yra fermentai katalizuojantys arachidono rūgšties pavertimą prostaglandiniais. Šis fermentas turi dvi skirtingas izoformas - COX-1 ir COX-2. Pirmoji šio fermento izoforma ekspresuojama daugumoje audinių, kur gamina prostaglandinus, būtinus įvairiems fiziologiniams procesams, tokiems kaip kraujospūdžio reguliavimas ir trombocitų agregacija. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (toliau - NVNU) priešuždegiminis poveikis pasireiškia dėl antrosios izoformos COX-2 slopinimo. COX-2 yra atsakinga už prostaglandinų, kurie yra svarbūs

organizmo uždegiminiams procesams, gamybą (42). Kadangi fermentas COX-1 yra labiau išreikštas intensyvios organogenezės metu nei fermentas COX-2, tikėtina, jog teratogeninis NVNU poveikis gali pasireikšti dėl šio fermento slopinimo. NVNU vartojimas pirmo nėštumo trimestro metu yra siejamas su padidėjusia lūpos ir gomurio nesuaugimų, širdies – kraujagyslių sistemos IÅ, ypač širdies pertvarų defektų rizika (43).

NMDA receptoriai – ankstyvoje smegenų vystymosi stadijoje šie receptoriai yra labai svarbūs neuronų migracijai, dendritų vystymuisi, sinapsių susidarymui bei ląstelių išgyvenimui. Tyrimuose atliktuose su genetiškai modifikuotomis pelėmis buvo nustatyta, jog šių receptorių blokavimas naudojant NDMA receptorių antagonistus paveikė neuronų vystymąsi (44). Žiurkių smegenys šiems antagonistams yra jautriausios pirmąją savaitę po gimimo, kai NMDA receptorių raiška yra didžiausia. Kadangi NMDA receptorių išraiška žmonėms pasiekia piką tarp 20 ir 22 nėštumo savaičių, kai suintensyvėja smegenų raida, buvo iškelta hipotezė, jog vaisius gali būti jautrus NMDA receptorių antagonistų, pavyzdžiui, ketamino ar etanolio, poveikiui nuo 20 nėštumo savaitės (45).

Serotonino receptoriai bei nešikliai svarbūs embriono ir vaisiaus raidai. Serotoninas yra pirmas neuronešiklis ekspresuojamas besivystančiame embrione. Serotoninas yra labai svarbus vaisiaus raidai, kadangi jis dalyvauja pagrindiniuose vystymosi procesuose kaip ląstelės dalijimasis, diferenciacija, migracija bei sinapsių susidarymas. Tyrimai su žmonėmis rodo, jog serotoninas taip pat dalyvauja širdies ir kraujagyslių sistemos raidoje (46). Padidėjęs šių receptorių stimuliavimas arba slopinimas vaistais gali sukelti ar padidinti IÅ riziką. Vaistai, žinomi kaip kai kurių serotonino receptorių agonistai, yra sumatriptanas ir buspironas, o risperidonas, granisetronas ir kvetiapienas, priešingai nei pastarieji, pasireiškia antagonistiniu poveikiu (32). Serotonino poveikis yra kontroliuojamas serotonino nešiklių, todėl selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, pavyzdžiui sertralinas, paroksetinas ar fluoksetinas, taip pat gali didinti raidos sutrikimų pasireiškimo riziką. Šie vaistai yra siejami su padidėjusia persileidimo, IÅ, intrauterinio augimo sulėtėjimo bei protinio atsilikimo rizika (47).

GABA receptoriai - GABA yra pagrindinis slopinantis neuronešiklis suaugusių individų smegenyse, prisidedantis prie slopinimo ir sužadinimo procesų balanso. Tačiau ankstyvoje vystymosi stadijoje GABA veikia sužadinančiai ir yra susijęs su daugeliu neurogenezės procesų, įskaitant neuronų proliferaciją, migraciją, diferenciaciją ir neuroninių grandinių vystymąsi (48). Vaistai, kurių veikimo mechanizmas pasireiškia per GABA receptorių yra benzodiazepinai. Nors naujagimių komplikacijos, pavyzdžiui naujagimio hipotonija ar abstinencijos sindromas yra siejamos su

benzodiazepinų vartojimu artėjant gimdymo terminui, duomenų apie jų teratogeninį poveikį yra nedaug. Tačiau yra tyrimų, kuriuose benzodiazepinų vartojimas buvo susietas su IA, įskaitant persileidimą, intrauterinio augimo sulėtėjimą, funkcinis sutrikimus, karcinogenę ir mutagenę, todėl šie vaistai nėštumo metu turėtų būti atsargiai skiriami, ypač tarp 2 ir 8 nėštumo savaičių (49).

Karboanhidrazė – fermentas katalizuojantis anglies dioksido hidrataciją į bikarbonato jonus bei protonus, tokiu būdu prisidedamas prie įvairių fiziologinių procesų, pavyzdžiui vandens ir elektrolitų balanso ar pH reguliacijos palaikymo (50). Šio fermento citoplazminės, mitochondrinės, transmembraninės bei sekretuojamos izoformos yra aptinkamos ir žmogaus embrione (51). Manoma, jog karboanhidrazės inhibitorių, kaip acetazolamidas, teratogeninio poveikio mechanizmas yra embriono intraląstelinio pH sumažinimas. Taip pat pH gradiento pokyčiai gali trikdyti ląstelinius procesus, pavyzdžiui, ląstelių proliferaciją ar diferenciaciją, baltymų sintezę bei glikolizę, tačiau įrodymų apie šį karboanhidrazės inhibitorių teratogeninio poveikio mechanizmą nepakanka (52).

Visi paminėti teratogeninio poveikio mechanizmai yra siejami su vaistų vartojimu. Šiais mechanizmais IA gali būti sukeltos tiek receptinių, tiek nereceptinių vaistinių preparatų. Tačiau kadangi galimybės atlikti eksperimentinius tyrimus nėštumo metu yra labai ribotos, didžioji dalis įrodymų, patvirtinančių įvairius aukščiau aprašytus mechanizmus, buvo gauti iš tyrimų su gyvūnais, kurių metu vartojamos dozės dažnai buvo daug didesnės už terapines dozes žmonėms. Todėl negalime būti tikri, kad šie mechanizmai galioja ir žmonėms. Be to, kai kurie mechanizmai veikia panašiais keliais, o kai kurie vaistai gali veikti per keletą skirtingų mechanizmus, pavyzdžiui valproinė rūgštis. Nepaisant to, teratogeninių mechanizmų nustatymas yra labai svarbus mokslinių tyrimų tikslais. Jų nustatymas gali turėti įtakos vaistų kūrimui bei vaistų, kurie gali padidinti IA skaičių, skyrimui vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims (32).

1.4. Maisto ir vaistų administracijos vaistų vartojimo nėštumo metu rizikos kategorijos bei nėštumo ir žindymo žymėjimo taisyklės (angl. The Pregnancy and Lactation Labeling Rule)

FDA vaistų vartojimo nėštumo metu rizikos kategorijos buvo nustatytos 1979 metais. Tuo metu FDA daugiausia dėmesio skyrė vaistų teratogeniniam poveikiui. Šios rizikos kategorijos buvo bandymas pateikti vaisto teratogeninio poveikio nėštumo metu rizikos įvertinimą sveikatos priežiūros specialistams. Vaistai buvo suskirstyti į 5 rizikos kategorijas:

A. Mokslinių publikacijų duomenys apie vaistų poveikį nėščioms moterims neparodė padidėjusios vaisiaus IA rizikos.

B. Tyrimai su gyvūnais neparodė jokios žalos vaisiui, tačiau mokslinių publikacijų apie vaistų poveikį nėščioms moterims nėra arba tyrimai su gyvūnais parodė neigiamą poveikį vaisiui, tačiau mokslinių publikacijų duomenys apie vaistų poveikį nėščioms moterims pavojaus vaisiui neparodė.

C. Tyrimai su gyvūnais parodė neigiamą poveikį vaisiui ir nėra mokslinių publikacijų apie vaistų poveikį nėščiosioms arba tyrimai su gyvūnais nebuvo atlikti, taip pat nėra mokslinių publikacijų apie vaistų poveikį nėščioms moterims. Šios kategorijos vaistai turėtų būti skiriami tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

D. Mokslinių publikacijų duomenys apie vaistų poveikį nėščioms moterims parodė padidėjusį pavojų vaisiui, tačiau gydymo nauda gali būti didesnė už galimą riziką.

X. Tyrimai su gyvūnais arba mokslinės publikacijos apie vaistų poveikį nėščioms moterims parodė vaisiui sukeliama IĮ ir akivaizdi vaisto sukeliama rizika nėščioms moterims nusveria bet kokią galimą naudą.

Informacija, naudota kategorizuoti vaistus, daugiausia buvo pagrįsta tyrimais su gyvūnais, kurie buvo reikalingi vaisto patvirtinimui, tačiau informacija apie vaistų vartojimo riziką skirtingais nėštumo laikotarpiais, dozavimo pokyčius nėštumo metu ar vaisto vartojimo ir negydomos ligos rizikos santykį nebuvo pateikiama (53). 1997 metais FDA, remiantis 18 metų darbo patirtimi su įvairiomis ženklinimo taisyklėmis, įvairių organizacijų, kaip Teratologijos Draugija, bei gydytojų atsiliepimais, suvokė, jog šios ženklinimo taisyklės turi trūkumų praktikoje. Gydytojai, nors ir plačiai remdamiesi šiomis kategorijomis, teigė, kad ši informacija dažnai yra interpretuojama klaidingai. Pagal juos, vaistų kategorijos gali klaidingai pateikti teratogeninio poveikio rizikos lygį, IĮ pasireiškimo dažnį, atvejų sunkumą bei nepakankamai informuoja apie raidos sutrikimų tipą. Tai lėmė, kad FDA peržiūrėjo vaistų vartojimo nėštumo metu rizikos kategorijas ir sukūrė naują vaistų ženklinimo taisyklių modelį (54).

2014 metais FDA paskelbė naują vaistų ženklinimo modelį, pavadinimu „Nėštumo ir žindymo žymėjimo taisyklės“ (toliau - PLLR), kuris įsigaliojo 2015 m. birželio 30 dieną. Kurdami PLLR, FDA rėmėsi atsiliepimais gautais iš viešų pokalbių su specialistais, tikslinių grupių, sukurtų šiam tikslui įgyvendinti bei patariamųjų komitetų. Taip pat 2009 metais FDA atliko tyrimą, kurio tikslas buvo suprasti sveikatos priežiūros specialistų, skiriančių vaistus nėščioms ir žindančioms moterims, gydymo sprendimus. Pagrindinis pokytis, kurį įvedė FDA, yra vaistų vartojimo nėštumo metu rizikos kategorijų pašalinimas, o informacijos skiltys, susijusios su nėštumu ar žindymu, buvo pertvarkytos ir sujungtos. Informacija skyriuose „Nėštumas“ bei „Gimdymas“ buvo sujungta ir

pateikta viename bendrame skyriuje pavadinimu „Nėštumas“. Šiame skyriuje galima rasti informaciją, gautą iš vaistus vartojusių nėščiųjų, apibendrintus žmonių ar gyvūnų farmakologinės rizikos duomenis, informaciją apie ĩA ir persileidimų riziką. Taip pat galima rasti detales apie riziką motinai ir vaisiui susijusią su liga, dozės koregavimą, nepageidaujamas reakcijas motinai ir vaisiui bei informaciją apie gimdymą. Skyrius „Žindančios moterys“ buvo pervadintas į „Žindymas“ ir jame galima rasti informacijos apie vaisto patekimą į motinos pieną, vaisto poveikį pieno gamybai ir maitinamam kūdikiui, duomenų apie rizikos – naudos santykį vartojant vaistinį preparatą. FDA naujose vaistų žymėjimo taisyklėse PLLR pridėjo naują informacijos skiltį pavadinimu „Moterų ir vyrų reprodukcinis potencialas“, kuriame pateikiama informacija apie nėštumo testavimą, kontracepciją ir nevaisingumą susijusį su vaistų vartojimu. Pagal PLLR, vaistų gamintojai, atsiradus naujiems duomenims, privalėjo atnaujinti šiuose skyriuose pateiktą informaciją (55).

FDA teigia, jog vaistų ženklavimo modelis „Nėštumo ir žindymo žymėjimo taisyklės“ turės teigiamos įtakos moterų ir jų palikuonių sveikatai. Pagal naujas taisykles informacija apie vaistų vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu bus pateikta aiškiai ir išsamiai. Tai padės gydytojams priimti gerai informuotus sprendimus, susijusius su naudos ir rizikos santykiu, skiriant vaistinius preparatus nėščioms, žindančioms ar vaisingo amžiaus moterims (54).

1.5. Žmogaus vaisiaus vystymosi stadijos bei jautrūs raidos laikotarpiai

Vystymosi raidos sutrikimų, vaisiaus žūties, įvairių deformacijų ar funkcinų sutrikimų, pasireiškimo rizika skiriasi priklausomai nuo embriono ar vaisiaus vystymosi stadijos. Nuo laikotarpio, kuriuo pasireiškia poveikis, priklauso, kurios struktūros yra jautriausios žalingam vaisto ar kitos cheminės medžiagos poveikiui bei kokiu mastu embrionas gali atitaisyti patirtą žalą. Embrionas yra jautriausias mirtinam vaistų ir kitų cheminių medžiagų poveikiui tarp apvaisinimo ir trumpo laiko tarpo po implantacijos (56). Po apvaisinimo susidariusi ląstelė šiuo laikotarpiu dalijasi, kol pasiekia 16 ląstelių stadiją vadinama morule. Morulės ląstelės sudaro mažą ląstelių populiaciją, kas lemia susidarymą struktūros, vadinamos blastocista. Blastocista yra sudaryta iš išorinio ląstelių sluoksnio, vadinamo trofoblastu, kuris galiausiai sudarys placentą, ir vidinės ląstelių masės, iš kurios sudarys vaisius. Antrą nėštumo savaitę blastocista pasiekia gimdą, kur trofoblasto dėka įvyksta implantacija (57). Teratogeninis poveikis pasireiškęs šio laikotarpio metu gali būti mirtinas embrionui. Teratologijoje reiškinys „viskas arba nieko“ reiškia, jog teratogeninis poveikis, pasireiškęs iki organogenezės pradžios, neprasidėjęs ląstelių diferenciacijai, embrionui gali nesukelti jokių vystymosi sutrikimų arba būti mirtinas. Teorija teigia, kad poveikis embrionui priklauso nuo žuvusių

arba labai pažeistų ląstelių skaičiaus, dėl ko gali pasireikšti chromosomų aberacijos ar kitos, vėliau mirtinos, [A. Jei žuvusių arba labai pažeistų ląstelių dalis yra pakankamai didelė, embrionas galiausiai miršta, bet jei žuvusi ląstelių dalis yra nedidelė, likusios kamieninės ląstelės gali papildyti embrioną ir tolesnis vystymasis iš esmės yra normalus (58).

Po implantacijos, prasideda embriono organogenezė, kuri trunka nuo trečios iki aštuntos nėštumo savaitės. Trečią nėštumo savaitę vyksta gastruliacijos procesas, kurio metu susidaro 3 atskiri ląstelių sluoksniai, vadinami gemaliniiais lapeliais – endoderma, ektoderma ir mezoderma. Organogenezės metu iš šių gemalinių lapelių susidaro embriono organai. Iš endodermos susidaro virškinimo trakto ir kvėpavimo sistemų organai, taip pat užkrūčio ir prieskydinė liauka, šlapimo pūslė ir šlaplė. Iš ektodermos vystosi oda ir su ja susijusios struktūros, nervų sistema bei jutimo organų dalys. Iš mezodermos vystosi kraujotakos sistema ir kraujas, limfinė sistema, kaulai, kremzlės, raumenys ir daugelis vidaus organų pavyzdžiui, inkstai, blužnis, šlapimtakiai ir antinksčių žievė. Pirmoji organų sistema, kuri išsivysto organogenezės metu yra širdies ir kraujagyslių sistema. Per pirmąsias 4 embriono raidos savaites širdis pasiekia 4 kamerų stadiją, o per šeštą savaitę išsivysto širdies nutekėjimo sistema, atsiskiria aorta ir plaučių arteriją ir širdis nusileidžia į krūtinės ląstą. Kvėpavimo sistemos raida prasideda ankstyvame embriono vystymosi laikotarpyje. Plaučių užuomazgos susiformuoja apytiksliai 3 nėštumo savaitę ir vystosi iki gimimo. Virškinimo sistemos vystymuisi kritiškas laikotarpis yra tarp 6 ir 8 nėštumo savaičių. Maždaug 6 nėštumo savaitę įvyksta vidurinės pirmykštės žarnos (angl. midgut) fiziologinė išvarža per bambą, kadangi pilvo ertmėje nebeužtenka vietos didėjančiam virškinamajam traktui. Vidurinė pirmykštė žarna į pilvo ertmę sugrįžta maždaug 10 nėštumo savaitę. Tarp 6 ir 8 savaičių atsiveria, iki tol epiteliumu užkimšta, dvylikapirštė žarna bei analinė anga. Kepenų vystymasis prasideda 3 nėštumo savaitę, bet spartus jų augimas vyksta tarp 5 ir 10 savaičių, o kepenų arterija susiformuoja 8 savaitę. Nervinis vamzdelis, ankstyvas smegenų ir nugaros smegenų darinys, užsiveria maždaug 4 vystymosi savaitę. Tarp 5 ir 8 nėštumo savaitės išsivysto CNS pūslelės, įvairių smegenų struktūrų pirmtakai, iš kurių išsivysto priekinės, vidurinės ir užpakalinės smegenys. Iš priekinių smegenų pirmtako kyla diencefalonas (tarpinės smegenys), iš kurio susidaro gumburas, pagumburis, regos nervas, neurohipofizė, bei telencefalonas (galinės smegenys), kuris augdamas apgaubia diencefaloną bei vidurines ir užpakalines smegenis. Iš vidurinių smegenų pirmtako susiformuoja smegenų skysčio kanalas (angl. cerebral aqueduct), viršutinis ir apatinis kalneliai (angl. superior and inferior colliculi) bei smegenų tilto dangtis (angl. tegmentum). Užpakalinių smegenų pirmtakas galiausiai išsivysto į smegenų tiltą ir smegenėles. Septintą savaitę taip pat pradeda vystytis akies tinklainė, auga viršutinės ir apatinės

galūnės bei atsiranda veido struktūros, tokios kaip šnervės, akių vokai, išorinės ausys, lūpa ir gomurys (59). Organogenezės laikotarpio metu embrionui yra didžiausia rizika pasireikšti sunkioms ĮA, susijusioms su teratogeniniu poveikiu. Jautrumo laikotarpis gali būti siauras arba platus ir priklauso nuo sukeliančio veiksnio bei konkretaus vystymosi sutrikimo. Pavyzdžiui, talidomido sukeliama galūnių defektų jautrumo laikotarpis yra labai trumpas – nuo 21 iki 36 dienos po pastojimo (56).

Vaisiaus raidos stadija prasideda nuo 9 nėštumo savaitės pradžios ir tęsiasi iki vaiko gimimo. Kadangi fetaliniam laikotarpiui yra būdinga susiformavusių organų ir audinių augimas, diferenciacija bei migracija, medžiagos, sukeliančios ląstelių išekvojimą, kraujagyslių sutrikimą, nekrozę, specifinę audinių ar organų patologiją arba didelį augimo sulėtėjimą, gali sukelti žalingą poveikį ir šio laikotarpio metu. Fetalinio laikotarpio pradžioje vaisius yra jautriausias augimo atsilikimo bei mikrocefalijos pasireiškimui. Mikrocefalijos, sukliamos jonizuojančios spinduliuotės, jautrumo laikotarpis yra nuo 8 iki 15 nėštumo savaitės. Kiti neurologiniai sutrikimai gali pasireikšti ir vėlesnėse šio laikotarpio stadijose ar būti pastebėti tik po gimimo (56).

Antras teratologijos principas, kaip ir minėta anksčiau, teigia, kad jautrumas teratogenų poveikiui skiriasi priklausomai nuo vystymosi stadijos poveikio metu. Tai reiškia, jog nevisi teratogeniniais laikomi poveikiai yra teratogeniški visą nėštumo laikotarpį. Daugelio žinomų teratogeninių vaistų, pavyzdžiui izotretinoinas, valproinė rūgštis, varfarinas arba didelės metotreksato dozės, skyrimas tam tikrais I – ojo nėštumo trimestro laikotarpiais yra susijęs su didele rizika susilaukti kūdikio su ĮA, tačiau rizika žymiai sumažėja II ir III trimestrų laikotarpiais (28). Svarstant galimą vaistų terapiją tam tikru nėštumo laikotarpiu, svarbu įvertinti šiuos vystymosi laikotarpius. Atsižvelgus į audinius, kuriuos veikia vaistai, ir veikimo mechanizmus, gali būti tikslinga skirti vieną vaistą, o ne kitą (26).

2. TYRIMO METODAI IR APIMTIS

2.1. Tyrimo planavimas

Ruošiantis magistrinio darbo tyrimui buvo atlikta literatūros analizė, peržiūrėti moksliniai darbai atlikti užsienyje ir Lietuvoje bei nagrinėjami medicininiai, farmaciniai straipsniai susiję su darbo tema. Darbo tikslui pasiekti buvo pasirinktas kiekybinis tyrimo metodas, padėsiantis įvertinti specialistų žinias, nuomonę bei požiūrį. Tyrimui sudaryti remtasi kitais tokio tipo tyrimais bei vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis.

2.2. Tyrimo objektas

Tiriamieji – kiekybinio tyrimo metu buvo pasirinkta tikslinė imtis – šeimos gydytojai, gydytojai neurologai ir vaistininkai, skiriantys/išduodantys vaistus nėščiosioms bei konsultuojantys jas apie galimą vaistų vartojimo riziką nėštumo metu. Tyrimo metu su specialistais susisiekti naudojant socialinių tinklų platformas, kreipiantis į specialistų asociacijas ir profesines sąjungas, kontaktuojant su ASPĮ, vaistinių tinklais bei tiesiogiai su specialistais.

2.3. Tyrimo metodai

Teorinis analizės metodas. Nagrinėti moksliniai, tiriamieji darbai atlikti užsienyje ir Lietuvoje, medicininiai, farmaciniai straipsniai ir kita literatūra susijusi su magistrinio darbo tema.

Empiriniai analizės metodai. Kiekybiniam tyrimui atlikti pasirinktas metodas – anoniminė anketinė apklausa. Anketoje naudojami uždaro tipo klausimai, kurių tikslas įvertinti šeimos gydytojų, gydytojų neurologų ir vaistininkų požiūrį bei žinias apie vaistų teratogeninį poveikį taip pat jų nuomonę apie konkrečių vaistų vartojimą skirtingais nėštumo laikotarpiais.

Statistinis tyrimo metodas. Baigus rinkti respondentų anketų duomenis, buvo atlikta jų analizė naudojant SPSS Statistics programinio paketo 25 versiją.

2.4. Tyrimo instrumentas

Anketinė apklausa kurta ir platinta naudojant Google Forms (<https://www.google.com/forms/>). Anketa buvo suskirstyta į 5 atskiras skiltis ir bendrai anketą sudarė 19 uždaro tipo klausimų. Norėdami pereiti prie kitos klausimų skilties, respondentai privalėjo pateikti

atsakymus į pastarosios skilties klausimus. Pirmi 18 klausimų turėjo po keletą galimų atsakymo variantų, o 19 klausimas respondentams buvo pateiktas keleto variantų tinklelio pavidalu.

1-ąją anketos skiltį sudarė įžanga ir 3 klausimai. Įžangoje buvo prisistatoma ir kviečiama respondentą atsakyti į anketą, nurodomas tyrimo tikslas bei informuojama, jog anketa yra anoniminė ir kad jų atsakymai bus naudojami tik moksliniams tikslams. 1-osios skilties klausimais buvo renkami respondentų demografiniai duomenys – lytis, profesinė kvalifikacija bei amžius.

2-ąją anketos skiltį sudarė 3 klausimai. Šiuose klausimuose domėtasi respondento profesiniais aspektais – darbo stažu, apytiksliu per mėnesį konsultuojamų nėščiąjų skaičiumi bei išsilavinimo įgijimo šalimi.

3-oje ir 4-oje anketos skiltyse buvo po 6 klausimus. Šios anketos dalys buvo skirtos įvertinti respondento žinias apie vaistų teratogeninį poveikį, atsižvelgimą į galimą vaisto teratogeninį poveikį skiriant/išduodant vaistus bei požiūrį į vaistų vartojimo pavojų ar saugumą nėštumo metu. 3-oje skiltyje dėmesys buvo sutelktas į vaistus nuo epilepsijos ir benzodiazepinus, o 4-oje skiltis buvo susijusi su vaistais nuo skausmo, antipsichotiniais vaistais, antibiotikais ir kraują skystinančiais preparatais.

5-oji skiltis buvo sudaryta tik iš 1 klausimo. Klausime buvo pateikti 25 konkretūs vaistai, skirti įvairiems sveikatos sutrikimams gydyti. Respondentas turėjo kiekvienam iš nurodytų vaistų pateikti savo nuomonę apie nėštumo laikotarpį, kurio metu galima skirti įvardytus vaistus. Respondentas taip pat galėjo pasirinkti, jog vaistas negali būti skiriamas nėščiosioms ar skiriamas tik tada kai vaisto vartojimo nauda yra didesnė nei rizika. Šiuo klausimu buvo siekta įvertinti respondentų požiūrį į konkrečių vaistų vartojimą skirtingais nėštumo laikotarpiais.

2.5. Tyrimo imtis

Prieš pradėdant tyrimą buvo nustatytas tyrimui reikalingas imties dydis, nuo kurio priklausys tyrimo duomenų patikimumas ir tikslumas. Tyrimo imtis buvo apskaičiuota remiantis šiomis prielaidomis: hipotetinis tiriamojo veiksnio dažnis – 50 proc., pageidautinas tikslumas – 5 proc., pasikliautinas intervalas – 95 proc.

Kadangi yra žinomas, tyrimui reikalingas, populiacijos dydis, imties dydžiui nustatyti buvo taikoma ši formulė (60):

$$n = \frac{N \cdot 1,96^2 \cdot p \cdot q}{\epsilon^2 \cdot (N - 1) + 1,96^2 \cdot p \cdot q}$$

čia: N – populiacijos dydis;

Reikšmė 1,96 atitinka standartizuoto normaliojo skirstinio 95 proc. pasiklivimo lygmenį.

p yra numatoma įvykio baigmės tikimybė, kad nagrinėjamas požymis pasireiškis tiriamoje populiacijoje - požymis būdingas pusei, t. y. 50 proc. populiacijos, ir pasirenkama $p=0,5$;

q yra tikimybė, kad nagrinėjamas požymis nepasireiškis tiriamoje populiacijoje ($q=1-p=0,5$);

ϵ yra pageidautinas tikslumas – pasirinktas pageidautinas tikslumas yra 5 proc., $\epsilon=0,05$.

Tyrimo tikslinė populiacija buvo Lietuvoje dirbantys šeimos gydytojai, gydytojai neurologai ir vaistininkai. Remiantis Higienos instituto skelbiamais duomenimis Lietuvoje 2021 metais buvo aktyvūs 2059 šeimos gydytojai ir 2856 praktikuojantys vaistininkai (58) ir pagal Valstybinę akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – SAM) Lietuvoje yra 461 licencijuoti gydytojai neurologai (59). Populiacijos dydis $N=5376$, o apskaičiuotas imties dydis $n=359$. Šeimos gydytojai, vaistininkai ir gydytojai neurologai sudarė 38,3 proc., 53,1 proc. ir 8,6 proc. populiacijos dydžio atitinkamai, todėl buvo siekta surinkti atsakymus iš 137 šeimos gydytojų, 191 vaistininko ir 31 gydytojo neurologo.

2.6. Tyrimo eiga

Tyrimo pradžioje buvo iškeltas tyrimo tikslas ir nustatyti uždaviniai tikslui pasiekti. Nustačius tyrimo imtį buvo pasirinktas ir sudarytas tinkamas tyrimo instrumentas – anoniminė anketinė apklausa. Sudarinėjant anketinę apklausą buvo remtasi moksline literatūra ir FDA bei Europos vaistų agentūros (angl. European Medicines Agency) (toliau – EMA) skelbiamais duomenimis (61,62). Respondentų atsakymai į anketą buvo renkami 2 mėnesius – duomenys pradėti rinkti 2023 metų sausio 30 dieną ir nustoti rinkti 2023 metų kovo 31 dieną. Siekiant išplatinti anketą, buvo naudojamos socialinių tinklų platformos, bendradarbiaujama su įvairiomis asociacijomis, profesinėmis sąjungomis – „Lietuvos farmacijos sąjunga“, „Lietuvos Farmacijos Darbuotojų Profesinė Sąjunga“, „Lietuvos Vaistininkų Sąjunga“, „Lietuvos neurologų asociacija“, „Lietuvos vaistinių asociacija“, „Lietuvos gydytojų sąjunga“, „Lietuvos šeimos gydytojų kolegija“, žurnalu „Farmacija Ir Laikas“, „Vakarų Lietuvos neurologų draugija“. Bandant surinkti didesnę respondentų kiekį buvo kreipiamasi į konkrečius Lietuvos vaistinių tinklus, ASPĮ ir tiesiogiai kontaktuojama su specialistais.

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. Tyrimo respondentų demografiniai duomenys ir profesiniai aspektai

Šioje apklausoje dalyvavo 350 medicinos specialistų, konsultuojančių nėščiąsias: 69,1 proc. moterų ir 30,9 proc. vyrų. Daugumos respondentų (51,4 proc.) amžius – 41-60 metų. Pagal profesinę kvalifikaciją apklaustuosius galima suskirstyti į tris grupes: gydytojai neurologai (6,9 proc.), šeimos gydytojai (41,7 proc.) ir vaistininkai (51,4 proc.). Beveik visi apklaustieji (98,6 proc.) medicininį išsilavinimą įgijo Lietuvoje. Respondentų darbo stažas sveikatos priežiūros srityje labai įvairus: 18,6 proc. savo profesijos praktika užsiėmė iki 5 metų, 12,3 proc. – nuo 6 iki 10 metų, 27,4 proc. – nuo 11 iki 20 metų, 24,3 proc. – nuo 21 iki 30 metų, 17,4 proc. – virš 30 metų. Didžioji dalis apklaustųjų (84,8 proc.) nurodė, kad per mėnesį konsultuoja iki 10 nėščiųjų (1 lentelė).

1 lentelė. Apklausoos dalyvių duomenys

		N	%
Lytis	Moteris	242	69,1
	Vyras	108	30,9
Amžius	Iki 30 metų	67	19,1
	Nuo 31 iki 35 metų	43	12,3
	Nuo 36 iki 40 metų	34	9,7
	Nuo 41 iki 50 metų	96	27,4
	Nuo 51 iki 60 metų	84	24,0
	Virš 60 metų	26	7,4
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	24	6,9
	Šeimos gydytojas(-a)	146	41,7
	Vaistininkas(-ė)	180	51,4
Kur įgijo medicininį išsilavinimą	Lietuvoje	345	98,6
	Užsienyje	5	1,4
Kiek laiko užsiima savo profesijos praktika	Iki 5 metų	65	18,6
	nuo 6 iki 10 metų	43	12,3
	nuo 11 iki 20 metų	96	27,4
	nuo 21 iki 30 metų	85	24,3
	Virš 30 metų	61	17,4
Kiek apytiksliai nėščiųjų konsultuoja per mėnesį	Iki 5 nėščiųjų	174	49,7
	nuo 6 iki 10 nėščiųjų	123	35,1
	Daugiau nei 10 nėščiųjų	53	15,1

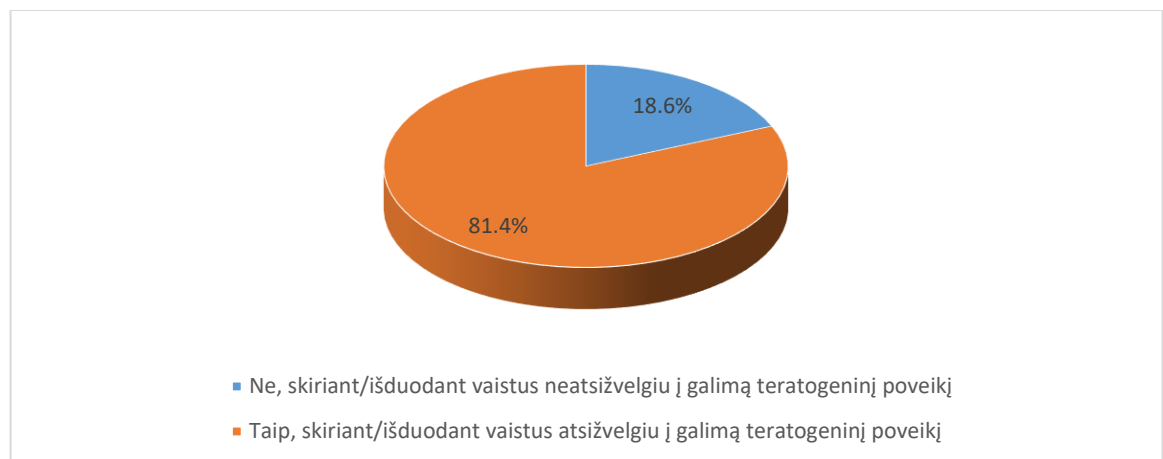
3.2. Respondentų nuomonė apie gydymo koregavimą nėštumo metu ar planuojant pastoti bei atsižvelgimas į teratogeninį poveikį skiriant ar išduodant vaistus

Beveik visi apklaustieji (95,4 proc.) pažymėjo, kad, jų manymu, moteriai pastojus ar planuojant nėštumą visada reikia pradėti svarstyti medikamentinio gydymo koregavimą. Mažiau nei 5,0 proc. apklaustųjų rinkosi atsakymus, kad gydymo koregavimą reikia apsvarstyti tik esant rizikingam nėštumui, kai atsiranda pavojus vaisiui arba atsakymą, kad moteriai pastojus ar planuojant nėštumą gydymo koreguoti nereikia (1 pav.).



1 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, ar moteriai pastojus arba planuojant nėštumą reikia koreguoti medikamentinį gydymą

81,4 proc. apklaustųjų skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį (2 pav.).



2 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal tai, ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims jie atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį

Remiantis statistinio palyginimo rezultatais, gydytojai daug dažniau negu vaistininkai skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį ($p < 0,001$). Tarp šeimos gydytojų, 16 specialistų atsakė, jog skirdami/išduodami vaistus neatsižvelgia į galimą teratogeninį poveikį. Iš neurologų ši atsakymą pasirinko tik vienas specialistas (2 lentelė).

2 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų atsakymų į klausimą, ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims jie atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį, palyginimas

			Ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgiate į galimą vaisto teratogeninį poveikį?		
			Ne, skiriant/išduodant vaistus neatsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	Taip, skiriant/išduodant vaistus atsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	1	23	$\chi^2=16,05$ 9, df=1, $p < 0,001$
	Šeimos gydytojas(-a)	N	16	130	
	Gydytojas(-a)	N	17	153	
		%	10,0%	90,0%	
	Vaistininkas	N	48	132	
		%	26,7%	73,3%	

Lyginant skirtingą darbo patirtį medicinos srityje turinčių respondentų atsakymus nustatyta, kad tie, medicinos specialistai, kurių profesinė praktika trunka ilgiau nei 30 metų, skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims yra daug labiau linkę atsižvelgti į galimą jo teratogeninį poveikį ($p < 0,05$) (3 lentelė).

3 lentelė. Respondentų, savo profesijos praktika užsiimančių iki 30 metų, ir respondentų, turinčių didesnę patirtį, atsakymų į klausimą, ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims jie atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį, palyginimas

			Ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgiate į galimą vaisto teratogeninį poveikį?		
			Ne, skiriant/išduodant vaistus neatsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	Taip, skiriant/išduodant vaistus atsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	
Kiek laiko užsiima savo profesijos praktika	Iki 30 m.	N	60	229	$\chi^2=5,258$, df=1, p=0,022
		%	20,8%	79,2%	
	> 30 m.	N	5	56	
		%	8,2%	91,8%	

Remiantis statistinio palyginimo rezultatais, medicinos specialistai, per mėnesį konsultuojantys daugiau nei 10 nėščiųjų, yra daug mažiau linkę atsižvelgti į galimą vaisto teratogeninį poveikį negu medicinos specialistai, konsultuojantys mažiau nėščiųjų ($p<0,001$) (4 lentelė).

4 lentelė. Respondentų, per mėnesį konsultuojančių iki 10 nėščiųjų, ir respondentų, konsultuojančių daugiau nėščiųjų, atsakymų į klausimą, ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims jie atsižvelgia į galimą vaisto teratogeninį poveikį, palyginimas

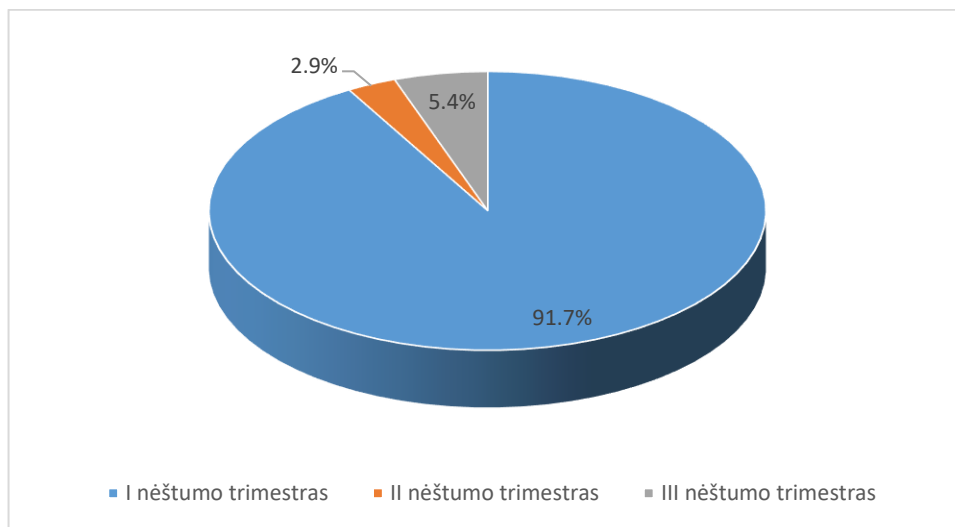
			Ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgiate į galimą vaisto teratogeninį poveikį?		
			Ne, skiriant/išduodant vaistus neatsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	Taip, skiriant/išduodant vaistus atsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį	
Kiek apytiksliai nėščiųjų konsultuoja per mėnesį	Iki 10	N	46	251	$\chi^2=12,329$, df=1, p<0,001
		%	15,5%	84,5%	
	Daugiau nei 10	N	19	34	
		%	35,8%	64,2%	

3.3. Respondentų žinios apie vaistinių preparatų saugumą nėštumo metu

Respondentai turėjo atsakyti į klausimus apie konkrečių vaistinių preparatų saugumą nėštumo metu. Į apklausą buvo įtraukti įvairūs vaistiniai preparatai iš priešepileptinių, antibiotikų, kraują skystinančių vaistų grupių.

3.3.1. Vaisiui pavojingiausias nėštumo laikotarpis

Į klausimą apie pavojingiausią nėštumo laikotarpį vaisiui, beveik visi respondentai (91,7 proc.) pasirinko teisingą atsakymą, jog vaisiui pavojingiausias nėštumo laikotarpis yra I nėštumo trimestras (3 pav.).



3 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris nėštumo laikotarpis yra pavojingiausias vaisiui

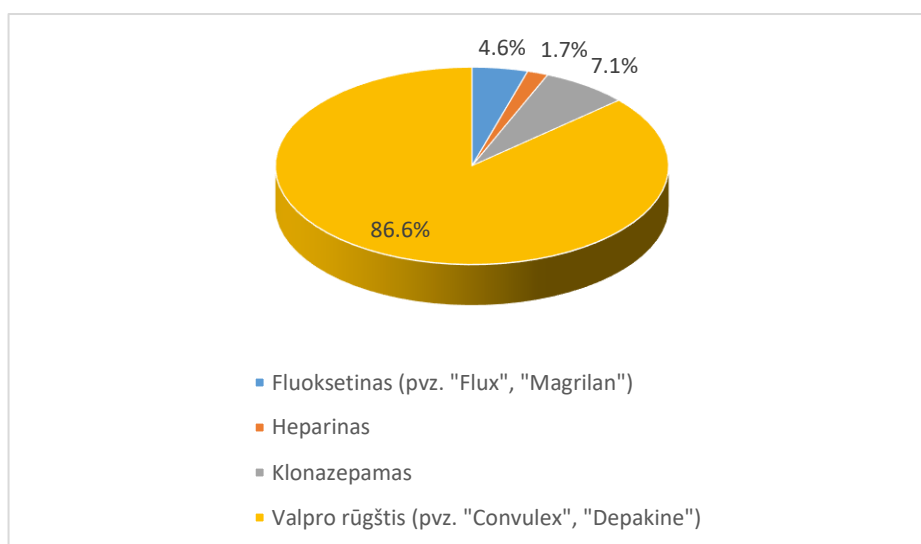
Lyginant skirtingos profesinės kvalifikacijos respondentų atsakymus nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp gydytojų ir vaistininkų ($p < 0,001$): I nėštumo trimestrą pažymėjo beveik visi gydytojai (97,6 proc.) ir 86,1 proc. vaistininkų. Vaistininkai, lyginant su gydytojais, kaip atsakymą daug dažniau rinkosi II ir III nėštumo trimestrą ($p < 0,001$). Iš 166 gydytojų, pasirinkusių I nėštumo trimestrą, 23 buvo gydytojai neurologai ir 143 šeimos gydytojai (5 lentelė).

5 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų nuomonių, kuris nėštumo laikotarpis yra pavojingiausias vaisiui, palyginimas

			Ar žinote, kuris nėštumo laikotarpis yra pavojingiausias vaisiui?			
			I nėštumo trimestras	II nėštumo trimestras	III nėštumo trimestras	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	23	0	1	$\chi^2=15,5$ 46, df=2, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	143	2	1	
	Gydytojas(-a)	N	166	2	2	
		%	97,6%	1,2%	1,2%	
	Vaistininkas	N	155	8	17	
		%	86,1%	4,4%	9,4%	

3.3.2. Galimas priešepileptinių vaistinių preparatų teratogeninis poveikis ir jų saugumas nėštumo metu

Atsakydami į klausimą, kuris iš pateiktų vaistų yra labiausiai siejamas su įgimta stuburo smegenų išvarža vadinama „*Spina Bifida*“ ir kitais nervinio vamzdelio defektais, didžioji dalis respondentų (86,6 proc.) pažymėjo teisingą atsakymą - valpro rūgštį. 7,1 proc. pažymėjo klonazepamą, 4,6 proc. – fluoksetiną, 1,7 proc. – hepariną (4 pav.).



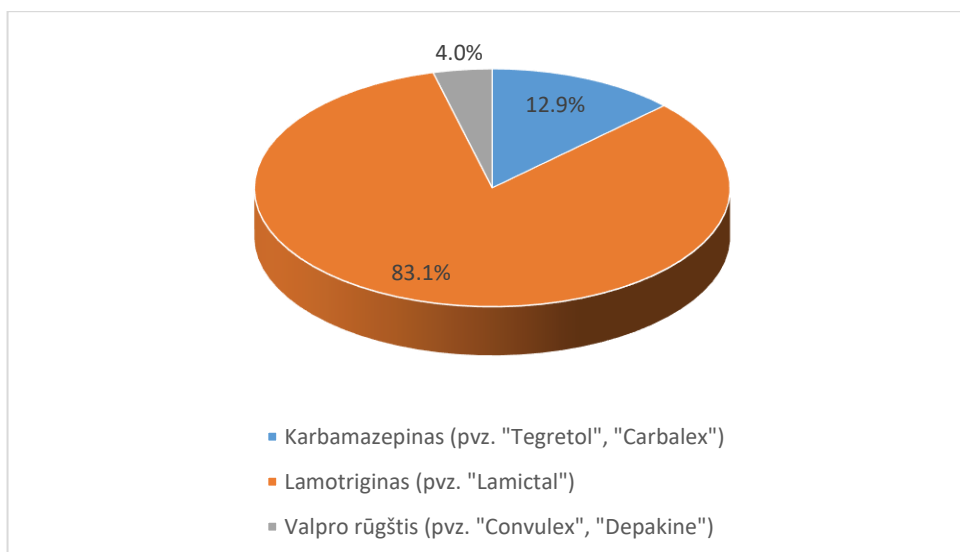
4 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris iš pateiktų vaistų yra labiausiai siejamas su įgimta stuburo smegenų išvarža vadinama „*Spina Bifida*“ ir kitais nervinio vamzdelio defektais

Tiek gydytojai, tiek vaistininkai, atsakydami į šį klausimą dažniausiai rinkosi valpro rūgštį. Tačiau pastebėta, kad vaistininkų grupėje buvo daug didesnė dalis pažymėjusių kitus vaistus – fluoksetiną, hepariną arba klonazepamą (skirtumai statistiškai reikšmingi, $p < 0,001$). Iš 24 gydytojų neurologų, kitokį atsakymo variantą nei valpro rūgštis pasirinko tik 2 gydytojai neurologai – 1 iš jų pasirinko fluoksetiną, o kitas klonazepamą. Tarp šeimos gydytojų, ne valpro rūgštį pasirinko 4 šeimos gydytojai – jų pasirinktas atsakymo variantas buvo klonazepamas (6 lentelė).

6 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų žinių apie tai, kuris vaistas yra labiausiai siejamas su įgimta stuburo smegenų išvarža vadinama „Spina Bifida“ ir kitais nervinio vamzdelio defektais, palyginimas

			Ar žinote, kuris iš pateiktų vaistų yra labiausiai siejamas su įgimta stuburo smegenų išvarža vadinama „Spina Bifida“ ir kitais nervinio vamzdelio defektais				
			Fluoksetinas (pvz. „Flux“, „Magrilan“)	Heparinas	Klonazepamas	Valpro rūgštis (pvz. „Convulex“, „Depakine“)	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	1	0	1	22	$\chi^2=29,0$ 51, df=3, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	0	0	4	142	
	Gydytojas	N	1	0	5	164	
		%	0,6%	0,0%	2,9%	96,5%	
	Vaistininkas	N	15	6	20	139	
		%	8,3%	3,3%	11,1%	77,2%	

Vertindami vaistų nuo epilepsijos saugumą nėštumo metu, dauguma respondentų (83,1 proc.) pažymėjo teisingą atsakymą, kad saugiausias vaistas nėštumo metu yra lamotriginas. 12,9 proc. pažymėjo karbamazepiną, ir tik 4,0 proc. – valpro rūgštį (5 pav.).



5 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris iš pateiktų vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu

Tiek gydytojai, tiek vaistininkai, atsakydami į šį klausimą dažniausiai rinkosi lamotriginą. Tačiau pastebėta, kad vaistinininkų grupėje pasirinkusių lamotriginą dalis buvo mažesnė, daug daugiau buvo pažymėjusių karbamazepiną ir valpro rūgštį (skirtumai statistiškai reikšmingi, $p < 0,001$). Tarp gydytojų specialistų, pasirinkusių kitokią atsakymo variantą nei lamotriginas, buvo tik šeimos gydytojai – tokių šeimos gydytojų buvo 12. O visi gydytojai neurologai rinkosi, jog saugiausias, iš pateiktų vaistų epilepsijai gydyti, yra lamotriginas (7 lentelė).

7 lentelė. Gydytojų ir vaistinininkų nuomonių, kuris iš vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu, palyginimas

			Jūsų nuomonę, kuris iš šių vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu?			
			Karbamazepinas (pvz., „Tegretol“, „Carbalex“)	Lamotriginas (pvz., „Lamictal“)	Valpro rūgštis (pvz., „Convulex“, „Depakine“)	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas (-a) neurologas (-ė)	N	0	24	0	$\chi^2=23,923$, $df=2$, $p<0,001$
	Šeimos gydytojas(-a)	N	11	134	1	
	Gydytojas(-a)	N	11	158	1	
		%	6,5%	92,9%	0,6%	
	Vaistininkas	N	34	133	13	
		%	18,9%	73,9%	7,2%	

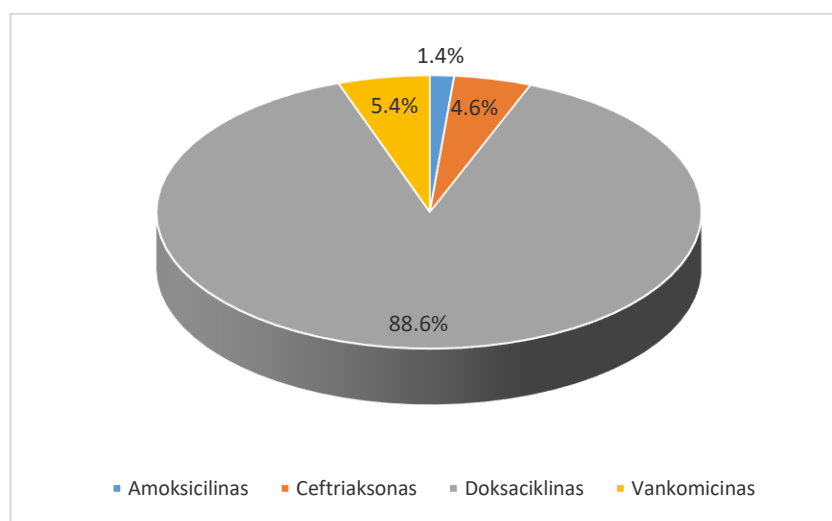
Respondentai, kurių amžius iki 40 metų (lyginant su vyresniais) žymiai rečiau pažymėjo lamotriginą, ir žymiai dažniau – karbamazepiną ir valpro rūgštį (skirtumai statistiškai reikšmingi, $p < 0,01$) (8 lentelė).

8 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų nuomonių, kuris iš vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu, palyginimas

			Jūsų nuomonę, kuris iš šių vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu?			
			Karbamazepinas (pvz., „Tegretol“, „Carbalex“)	Lamotriginas (pvz., „Lamictal“)	Valpro rūgštis (pvz., „Convulex“, „Depakine“)	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	24	110	10	$\chi^2=9,40$ 7, df=2, p=0,009
		%	16,7%	76,4%	6,9%	
	> 40 m.	N	21	181	4	
		%	10,2%	87,9%	1,9%	

3.3.3. Galimas doksiciklino teratogeninis poveikis

Atsakydami į klausimą, kuris iš pateiktų antibiotikų yra labiausiai siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu, didžioji dalis respondentų (88,6 proc.) pažymėjo teisingą atsakymo variantą - doksicikliną. 5,4 proc. dantų spalvos pokyčius siejo su vankomicino vartojimu, 4,6 proc. – su ceftriaksono vartojimu, 1,4 proc. – su amoksicilino vartojimu (6 pav.).



6 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu

Tiek gydytojų, tiek vaistininkų grupėse populiariausias atsakymas buvo doksiciklinas. Tačiau vaistininkai šį variantą rinkosi žymiai rečiau, jie daug dažniau negu gydytojai rinkosi kitus vaistus: amoksiciliną, cefriaksoną bei vankomiciną ($p < 0,001$). Tarp gydytojų beveik visi specialistai pasirinko atsakymo variantą doksiciklinas – iš 170 gydytojų šį variantą pasirinko 166. Iš 24 gydytojų neurologų ir 146 šeimos gydytojų, šį variantą pasirinko 22 ir 144 specialistai atitinkamai (9 lentelė).

9 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų žinių apie tai, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu, palyginimas

			Ar žinote, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu				
			Amoksicilinas	Ceftriaksonas	Doksiciklinas	Vankomicinas	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	1	0	22	1	$\chi^2=27,308$, df=3, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	0	2	144	0	
	Gydytojas	N	1	2	166	1	
		%	0,6%	1,2%	97,6%	0,6%	
	Vaistininkas	N	4	14	144	18	
		%	2,2%	7,8%	80,0%	10,0%	

Respondentai, per mėnesį konsultuojantys daugiau 10 nėščiųjų (lyginant su konsultuojančiais mažiau), doksicikliną žymėjo rečiau, jie dažniau rinkosi kitus vaistus: amoksiciliną, cefriaksoną, vankomiciną ($p < 0,01$) (10 lentelė).

10 lentelė. Respondentų, per mėnesį konsultuojančių iki 10 nėščiųjų, ir respondentų, konsultuojančių daugiau nėščiųjų, žinių apie tai, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu, palyginimas

			Ar žinote, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu				
			Amoksicilinas	Ceftriaksonas	Doksiciklinas	Vankomicinas	
Kiek apytiksliai nėščiųjų konsultuoja per mėnesį	Iki 10	N	3	12	270	12	$\chi^2=11,786$, df=3, p=0,008
		%	1,0%	4,0%	90,9%	4,0%	
	Daugiau nei 10	N	2	4	40	7	
		%	3,8%	7,5%	75,5%	13,2%	

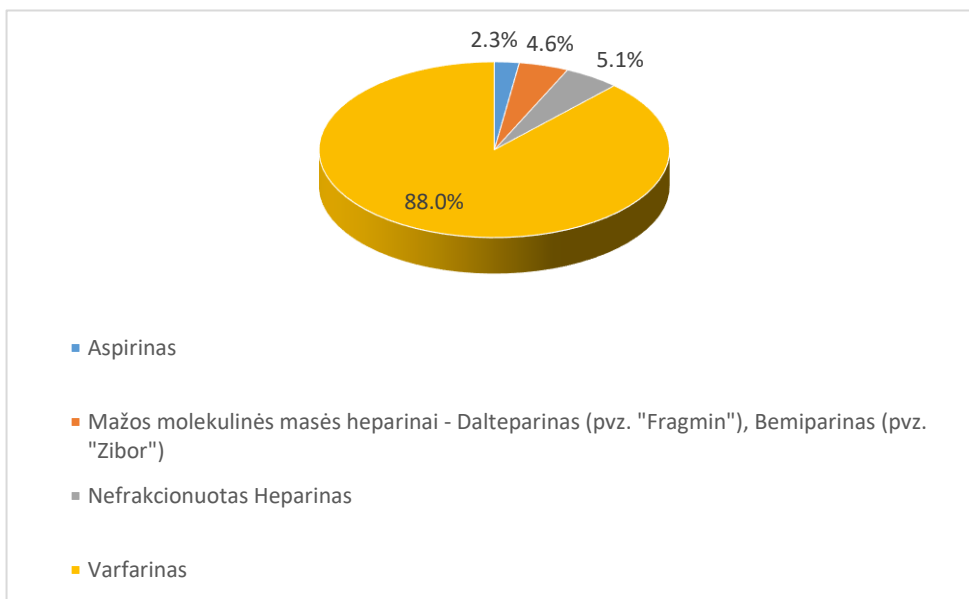
Respondentai, jaunesni nei 40 metų (lyginant su vyresniais), doksicikliną žymėjo rečiau, jie dažniau rinkosi kitus vaistus: amoksiciliną, cefriaksoną, vankomiciną ($p=0,001$) (11 lentelė).

11 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų žinių apie tai, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu, palyginimas

			Ar žinote, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu				
			Amoksicilinas	Ceftriaksonas	Doksiciklinas	Vankomicinas	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	3	10	116	15	$\chi^2=16,7$ 37, df=3, p=0,001
		%	2,1%	6,9%	80,6%	10,4%	
	> 40 m.	N	2	6	194	4	
		%	1,0%	2,9%	94,2%	1,9%	

3.3.4. Kraują skystinančių preparatų keliamas pavojus ir saugumas nėštumo metu

Dauguma respondentų (88,0 proc.) pasirinko teisingą atsakymo variantą, jog iš visų kraują skystinančių vaistų, ryškiausiu teratogeniniu poveikiu pasižymi varfarinas. 5,1 proc. respondentų pažymėjo, kad, jų manymu, stipriausią teratogeninį poveikį turi nefrakcionuotas heparinas. 4,6 proc. pažymėjo mažos molekulinės masės heparinus ir 2,3 proc. – aspiriną (7 pav.).



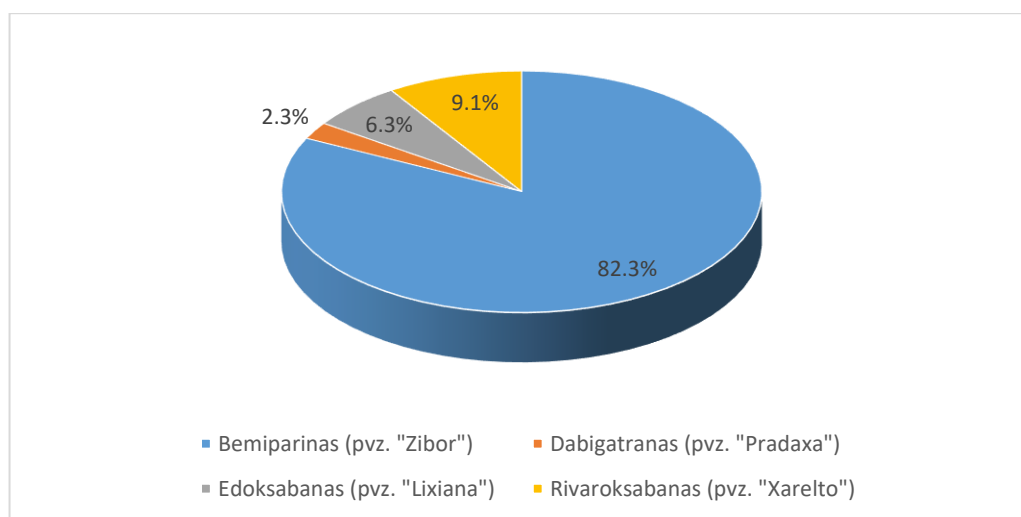
7 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu

Tiek gydytojų, tiek vaistininkų grupėse populiariausias atsakymas buvo varfarinas. Vaistininkų, pasirinkusių atsakymo variantą varfarinas, buvo 145. Tačiau vaistininkai šį variantą rinkosi žymiai rečiau, jie žymiai dažniau negu gydytojai rinkosi kitus vaistus: aspiriną, mažos molekulinės masės heparinus bei nefrakcionuotą hepariną ($p < 0,001$). Iš 170 gydytojų šį atsakymo variantą pasirinko 163 – 20 gydytojų neurologų ir 143 šeimos gydytojai. Tarp gydytojų nebuvo nei vieno specialisto, pasirinkusio atsakymo variantą, teigiantį jog mažos molekulinės masės heparinai pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu. Tačiau buvo gydytojų, kurie pasirinko atsakymo variantą aspirinas bei nefrakcionuotas heparinas – 1 gydytojas neurologas ir 1 šeimos gydytojas pasirinko aspiriną bei 3 gydytojai neurologai ir 2 šeimos gydytojai pasirinko nefrakcionuotą hepariną (12 lentelė).

12 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų žinių apie tai, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu, palyginimas

			Ar žinote, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu?				
			Aspirinas	Mažos molekulinės masės heparinai - Dalteparinas (pvz. „Fragmin“), Bemiparinas (pvz., „Zibor“)	Nefrakcionuotas Heparinas	Varfarinas	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	1	0	3	20	$\chi^2=22,340$, $df=3$, $p<0,001$
	Šeimos gydytojas(-a)	N	1	0	2	143	
	Gydytojas(-a)	N	2	0	5	163	
		%	1,2%	0,0%	2,9%	95,9%	
	Vaistininkas	N	6	16	13	145	
		%	3,3%	8,9%	7,2%	80,6%	

Atsakydami į klausimą, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms, didžioji dalis respondentų (82,3 proc.) pažymėjo teisingą atsakymą - bemipariną. 9,1 proc. pažymėjo rivaroksabaną, 6,3 proc. – edoksabaną, 2,3 proc. – dabigatraną (8 pav.).



8 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms

Atsakydami į šį klausimą tiek gydytojai, tiek vaistininkai dažniausiai pažymėjo bemipariną. Tačiau vaistininkai šį variantą rinkosi žymiai rečiau, jie dažniau rinkosi kitus vaistus: dabigatraną, edoksabaną bei rivaroksabaną ($p < 0,001$). Iš 170 gydytojų, beveik visi pasirinko atsakymo variantą bemiparinas. Gydytojų, pasirinkusių atsakymo variantą dabigatranas nebuvo, tačiau 4 gydytojai pasirinko atsakymo variantą rivaroksabanas – 2 gydytojai neurologai ir 2 šeimos gydytojai (13 lentelė).

13 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų nuomonių apie tai, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms, palyginimas

			Jūsų nuomone, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms?				
			Bemiparinas (pvz., „Zibor“)	Dabigatranas (pvz., „Pradaxa“)	Edoksabanas (pvz., „Lixiana“)	Rivaroksabanas (pvz., „Xarelto“)	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	21	0	1	2	$\chi^2=50,06$ 2, df=3, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	144	0	0	2	
	Gydytojas	N	165	0	1	4	
		%	97,1%	0,0%	0,6%	2,4%	
	Vaistininkas	N	123	8	21	28	
		%	68,3%	4,4%	11,7%	15,6%	

Respondentai, jaunesni nei 40 metų (lyginant su vyresniais), bemipariną žymėjo rečiau, jie dažniau rinkosi kitus vaistus: dabigatraną, edoksabaną bei rivaroksabaną ($p < 0,001$) (14 lentelė).

14 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų nuomonių apie tai, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms, palyginimas

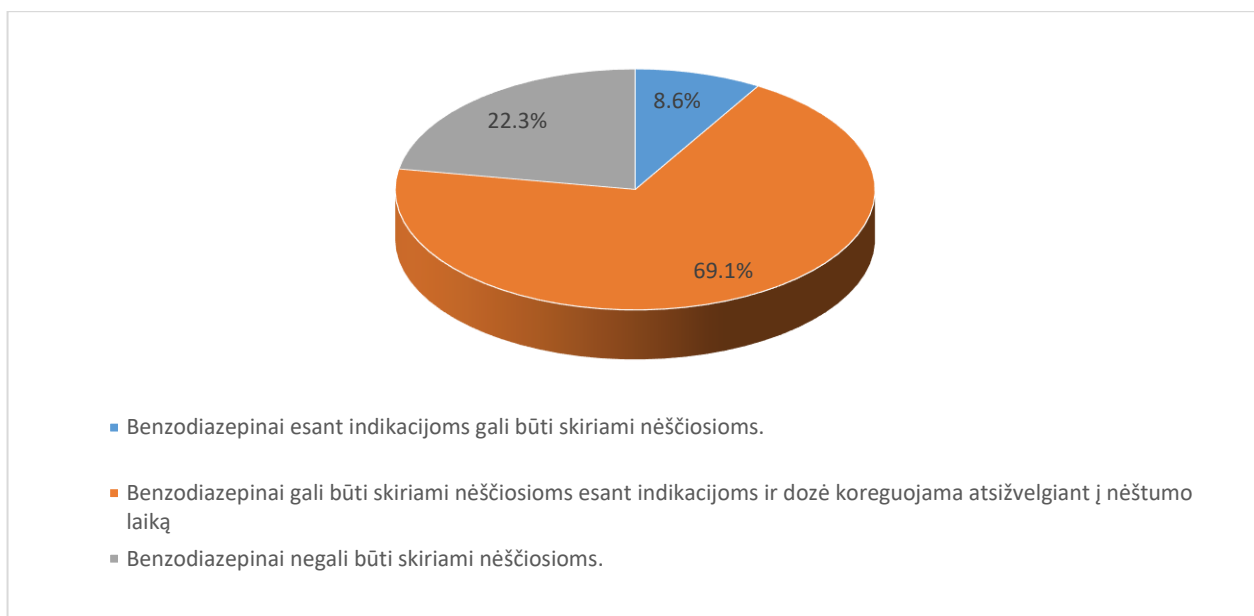
			Jūsų nuomone, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms?				
			Bemiparinas (pvz., „Zibor“)	Dabigatranas (pvz., „Pradaxa“)	Edoksabanas (pvz., „Lixiana“)	Rivaroksabanas (pvz., „Xarelto“)	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	103	7	14	20	$\chi^2=21,165$, $df=3$, $p < 0,001$
		%	71,5%	4,9%	9,7%	13,9%	
	> 40 m.	N	185	1	8	12	
		%	89,8%	0,5%	3,9%	5,8%	

3.4. Respondentų nuomonė apie įvairių vaistų grupių vartojimą nėštumo metu

Respondentai turėjo atsakyti į klausimus apie skirtingų vaistų grupių, vartojamų įvairiems sveikatos sutrikimams gydyti, pavojų ir saugumą nėštumo metu. Į apklausą buvo įtrauktos benzodiazepinų, triptanų, NVNU, antipsichotinių vaistų grupės.

3.4.1. Benzodiazepinų saugumas gydant nėščiąsias

Atsakydami į klausimą, ar nėščiųjų gydymas benzodiazepiniais yra saugus, didžioji dalis apklaustų specialistų (69,1 proc.) išreiškė nuomonę, kad šie vaistai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką. Tačiau kiti respondentai pasirinko neteisingus atsakymo variantus - 8,6 proc. pažymėjo manantys, kad benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms, nepaisant nėštumo laiko; 22,3 proc. pažymėjo atsakymą, kad šie vaistai negali būti skiriami nėščiosioms (9 pav.).



9 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, ar nėščiųjų gydymas Benzodiazepiniais yra saugus

Gydytojai daug dažniau negu vaistininkai rinkosi atsakymą, jog benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką. Tuo tarpu vaistininkai dažniau negu gydytojai rinkosi kraštutinius atsakymo variantus – kad šie vaistai negali būti skiriami, arba kad šie vaistai gali būti skiriami esant indikacijoms ($p < 0,001$). Iš 142 gydytojų, pasirinkusių atsakymo variantą, kad benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką, buvo 131 šeimos gydytojas. Tačiau šį variantą pasirinko tik beveik pusė gydytojų neurologų – 11 iš 24 gydytojų neurologų. (15 lentelė).

15 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų nuomonių apie nėščiųjų gydymą benzodiazepiniais palyginimas

			Ar nėščiųjų gydymas benzodiazepiniais yra saugus?			
			Benzodiazepinai esant indikacijoms gali būti skiriami nėščiosioms	Benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką	Benzodiazepinai negali būti skiriami nėščiosioms	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	6	11	7	$\chi^2=33,9$ 85, df=2, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	5	131	10	
	Gydytojas	N	11	142	17	
		%	6,5%	83,5%	10,0%	
	Vaistininkas	N	19	100	61	
		%	10,6%	55,6%	33,9%	

Apklausoje dalyvės moterys daug dažniau negu vyrai pažymėjo atsakymą, jog benzodiazepinai negali būti skiriami nėščiosioms (skirtumas statistiškai reikšmingas, $p<0,05$) (16 lentelė).

16 lentelė. Respondentų vyrų ir moterų nuomonių apie nėščiųjų gydymą benzodiazepiniais palyginimas

			Ar nėščiųjų gydymas benzodiazepiniais yra saugus?			
			Benzodiazepinai esant indikacijoms gali būti skiriami nėščiosioms	Benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką	Benzodiazepinai negali būti skiriami nėščiosioms	
Lytis	Moteris	N	16	164	62	$\chi^2=7,64$ 1, df=2, p=0,022
		%	6,6%	67,8%	25,6%	
	Vyras	N	14	78	16	
		%	13,0%	72,2%	14,8%	

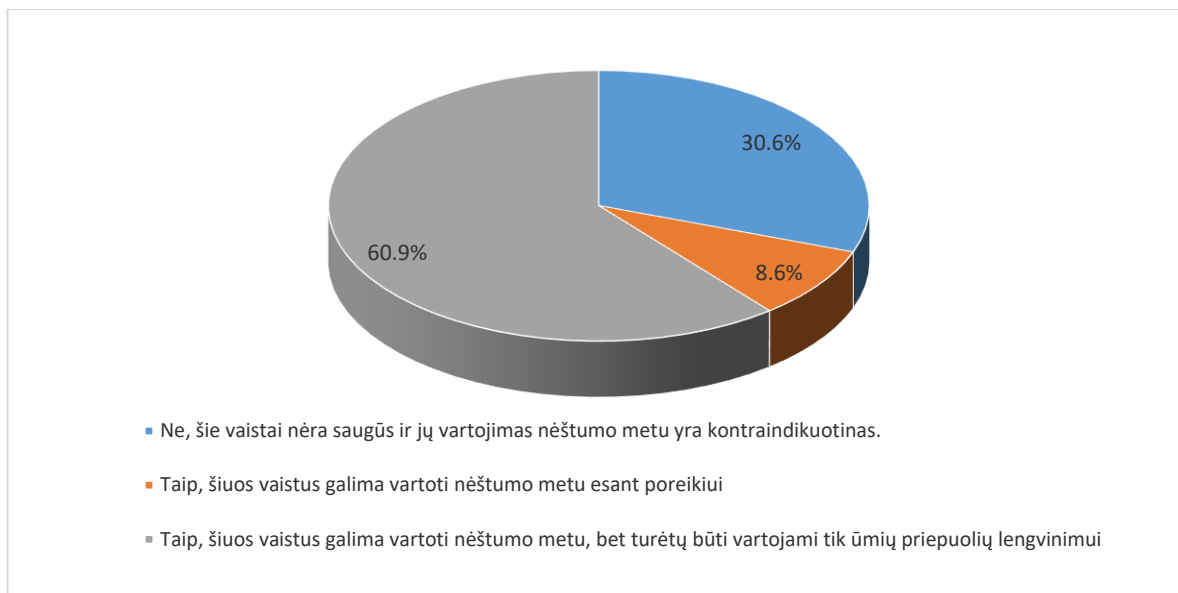
Vyresni nei 40 metų respondentai, lyginant su jaunesniais, daug dažniau pažymėjo atsakymą, jog benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką ($p < 0,001$) (17 lentelė).

17 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų nuomonių apie nėščiųjų gydymą benzodiazepiniais palyginimas

			Ar nėščiųjų gydymas benzodiazepiniais yra saugus?			
			Benzodiazepinai esant indikacijoms gali būti skiriami nėščiosioms	Benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką	Benzodiazepinai negali būti skiriami nėščiosioms	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	15	77	52	$\chi^2=30,6$ 45, df=2, p<0,001
		%	10,4%	53,5%	36,1%	
	> 40 m.	N	15	165	26	
		%	7,3%	80,1%	12,6%	

3.4.2. Triptanų grupės vaistų saugumas nėštumo metu migrenos priepuolių gydymui

Vertindami triptanų grupės vaistų vartojimą nėštumo metu, dauguma apklaustųjų (60,9 proc.) taip pat pažymėjo teisingą atsakymą, kad juos galima vartoti tik esant būtinybei, šiuo atveju, ūmių priepuolių lengvinimui. 8,6 proc. pažymėjo manantys, kad triptanų grupės vaistai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms, nepaisant nėštumo laiko, 30,6 proc. pažymėjo atsakymą, kad šie vaistai negali būti skiriami nėščiosioms (10 pav.).



10 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu

Gydytojai daug rečiau negu vaistininkai rinkosi kraštutinius atsakymus, kad šių vaistų negalima vartoti, arba kad juos galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui ($p < 0,01$). Tarp 24 neurologų, trečdalis pasirinko atsakymo variantą, teigiantį, jog triptanų grupės vaistų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas. Tačiau daugiau nei pusė jų mano, jog šie vaistai gali būti vartojami nėštumo metu, bet tik ūmių priepuolių lengvinimui. Iš 146 šeimos gydytojų, daugiau nei 2 trečdaliai taip pat mano, kad ši vaistų grupė yra saugi vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojama tik ūmių priepuolių metu. Bendras gydytojų skaičius, manančių, jog šiuos vaistus galima naudoti esant poreikiui, yra mažas – tik 8 gydytojai iš 170 (18 lentelė).

18 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų nuomonių apie triptanų grupės vaistų vartojimą nėštumo metu palyginimas

			Jūsų nuomone, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu?			
			Ne, šie vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojami tik ūmių priepuolių lengvinimui	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	8	2	14	$\chi^2=12,115,$ df=2, p=0,002
	Šeimos gydytojas(-a)	N	36	6	104	
	Gydytojas(-a)	N	44	8	118	
		%	25,9%	4,7%	69,4%	
	Vaistininkas	N	63	22	95	
		%	35,0%	12,2%	52,8%	

Moterys daug dažniau nei vyrai išreiškė nuomonę, kad triptanų grupės vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas ($p<0,05$) (19 lentelė).

19 lentelė. Respondentų vyrų ir moterų nuomonių apie triptanų grupės vaistų vartojimą nėštumo metu palyginimas

			Jūsų nuomone, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu?			
			Ne, šie vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojami tik ūmių priepuolių lengvinimui	
Lytis	Moteris	N	83	17	142	$\chi^2=6,362,$ df=2, p=0,042
		%	34,3%	7,0%	58,7%	
	Vyrai	N	24	13	71	
		%	22,2%	12,0%	65,7%	

Respondentai, kurių profesinės praktikos stažas didesnis nei 30 metų (lyginant su turinčiais mažiau darbo patirties), daug rečiau rinkosi kraštutinius atsakymo variantus – kad šie vaistai negali būti skiriami, arba kad šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui ($p < 0,01$) (20 lentelė).

20 lentelė. Respondentų, kurių profesinės praktikos stažas iki 30 metų, ir respondentų, turinčių didesnę darbo patirtį, nuomonių apie triptanų grupės vaistų vartojimą nėštumo metu palyginimas

			Jūsų nuomone, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu?			
			Ne, šie vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojami tik ūmių priepuolių lengvinimui	
Kiek laiko užsiima savo profesijos praktika	Iki 30 m.	N	97	27	165	$\chi^2=9,868$, $df=2$, $p=0,007$
		%	33,6%	9,3%	57,1%	
	> 30 m.	N	10	3	48	
		%	16,4%	4,9%	78,7%	

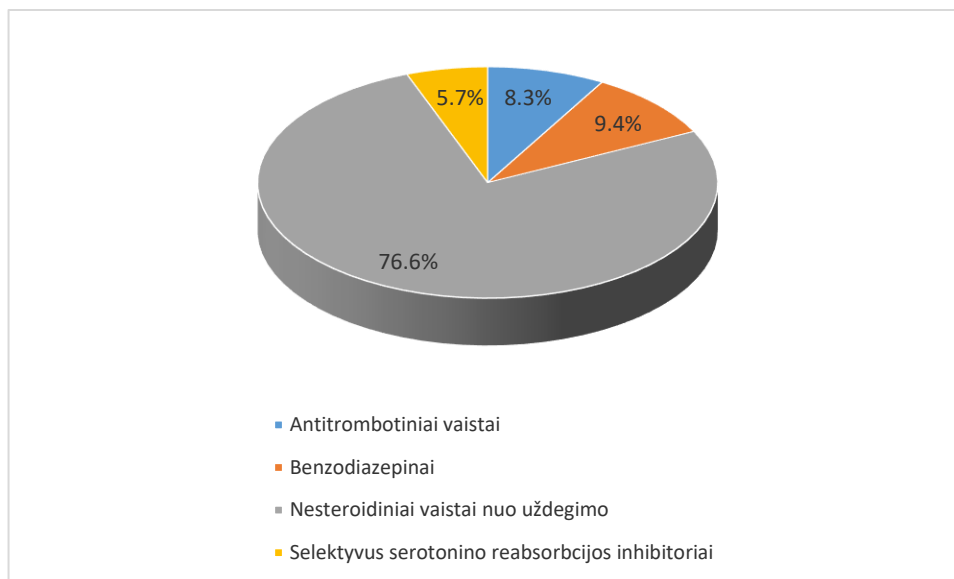
Respondentai, per mėnesį konsultuojantys daugiau nei 10 nėščiąjų (lyginant su konsultuojančiais mažiau) daug dažniau pažymėjo atsakymą, kad triptanų grupės vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas ($p < 0,05$) (21 lentelė).

21 lentelė. Respondentų, per mėnesį konsultuojančių iki 10 nėščiųjų, ir respondentų, konsultuojančių daugiau nėščiųjų, nuomonių apie triptanų grupės vaistų vartojimą nėštumo metu palyginimas

			Jūsų nuomone, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu?			
			Ne, šie vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui	Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojami tik ūmių priepuolių lengvinimui	
Kiek apytiksliai nėščiųjų konsultuoja per mėnesį	Iki 10	N	82	26	189	$\chi^2=8,194,$ $df=2,$ $p=0,017$
		%	27,6%	8,8%	63,6%	
	Daugiau nei 10	N	25	4	24	
		%	47,2%	7,5%	45,3%	

3.4.3. Galimas NVNU teratogeninis poveikis nėštumo metu

Paprašyti nurodyti, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu vaisiaus arterinio latako užsivėrimu, dauguma respondentų (76,6 proc.) pažymėjo teisingą atsakymo variantą - NVNU. 9,4 proc. nurodė benzodiazepinus, 8,3 proc. – antitrombotinius vaistus ir 5,7 proc. – selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (11 pav.).



11 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomones, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu vaisiaus arterinio latako užsivėrimu

Atsakydami į šį klausimą, beveik visi apklausti gydytojai (97,1 proc.) pažymėjo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo. Tuo tarpu vaistininkų nuomonės buvo daug įvairesnės, tik 57,2 proc. jų pažymėjo nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, jie daug dažniau rinkosi antitrombotinius vaistus, benzodiazepinus bei selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius ($p<0,001$). Nuomonės tarp gydytojų neurologų ir šeimos gydytojų šiame klausime neišsiskyrė – iš 170 gydytojų tik 5 pasirinko kitokį atsakymo variantą nei nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Iš 146 šeimos gydytojų 4 specialistai pasirinko kitą atsakymo variantą – 2 specialistai pasirinko antitrombotinius vaistus ir po 1 specialistą pasirinko benzodiazepinus bei selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius. Tarp gydytojų neurologų buvo tik 1 specialistas, pasirinkęs kitą atsakymo variantą – selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius (22 lentelė).

22 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų žinių apie tai, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu naujagimio arterinio latako užsivėrimu, palyginimas

			Ar žinote, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu vaisiaus arterinio latako užsivėrimu?				
			Antitrombotiniai vaistai	Benzodiazepinai	Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	0	0	23	1	$\chi^2=77,594$, $df=3$, $p<0,001$
	Šeimos gydytojas(-a)	N	2	1	142	1	
	Gydytojas(-a)	N	2	1	165	2	
		%	1,2%	0,6%	97,1%	1,2%	
	Vaistininkas	N	27	32	103	18	
		%	15,0%	17,8%	57,2%	10,0%	

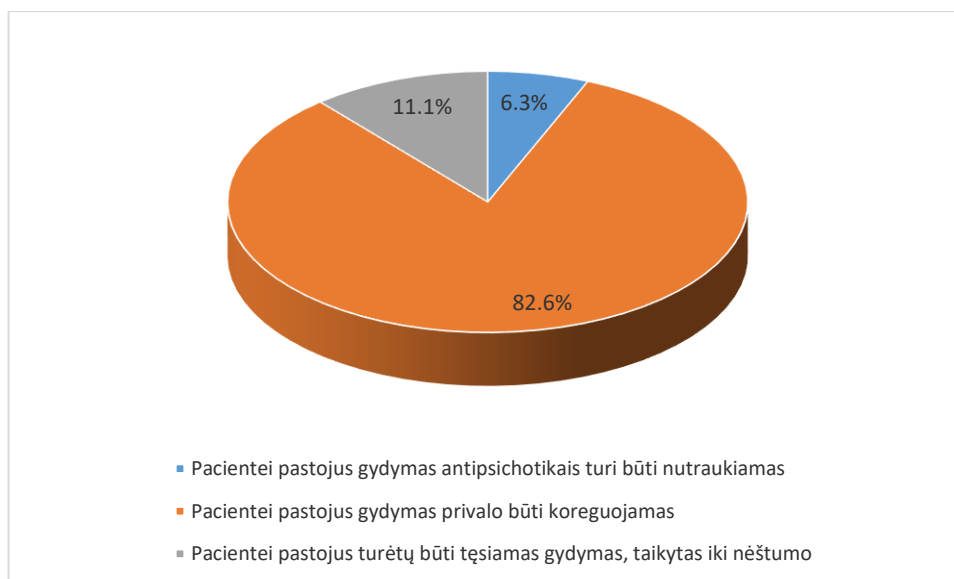
Respondentai, jaunesni nei 40 metų, lyginant su vyresniais, nesteroidinius vaistus nuo uždegimo žymėjo daug rečiau, jie dažniau rinkosi kitus pateiktus vaistus: antitrombotinius, benzodiazepinus ar selektyvius serotonino reabsorbcijos inhibitorius ($p<0,001$) (23 lentelė).

23 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų žinių apie tai, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu naujagimio arterinio latako užsivėrimu, palyginimas

			Ar žinote, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu vaisiaus arterinio latako užsivėrimu?				
			Antitrombotiniai vaistai	Benzodiazepinai	Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo	Selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitoriai	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	23	22	86	13	$\chi^2=40,0$ 96, df=3, p<0,001
		%	16,0%	15,3%	59,7%	9,0%	
	> 40 m.	N	6	11	182	7	
		%	2,9%	5,3%	88,3%	3,4%	

3.4.4. Antipsichotinių vaistinių preparatų saugumas nėštumo metu

Daugumos apklaustųjų (82,6 proc.) teigimu, pastojus moteriai, kuri vartoja antipsichotinius vaistus, gydymas šiais vaistais privalo būti koreguojamas, o 6,3 proc. išreiškė nuomonę, kad gydymas šiais vaistais turi būti nutraukiamas. Tik 11,1 proc. pasirinko teisingą atsakymo variantą, kad tokiu atveju turi būti tęsiamas gydymas, taikytas iki nėštumo (12 pav.).



12 pav. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomonės, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus

Gydytojai daug rečiau negu vaistininkai rinkosi kraštutinius atsakymo variantus – kad pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas, arba kad pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas, taikytas iki nėštumo ($p<0,001$). Gydytojai daug dažniau nei vaistininkai išreiškė nuomonę, kad pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas ($p<0,001$). Iš 170 gydytojų, tik 16 specialistų mano, jog pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus, turėtų būti tęsiamas gydymas taikytas iki nėštumo. Tarp šių 16 specialistų buvo 5 gydytojai neurologai ir 11 šeimos gydytojų (24 lentelė).

24 lentelė. Gydytojų ir vaistininkų nuomonių apie tai, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus, palyginimas

			Kaip manote, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus?			
			Pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas	Pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas	Pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas, taikytas iki nėštumo	
Profesinė kvalifikacija	Gydytojas(-a) neurologas(-ė)	N	0	19	5	$\chi^2=16,4$ 90, df=2, p<0,001
	Šeimos gydytojas(-a)	N	2	133	11	
	Gydytojas(-a)	N	2	152	16	
		%	1,2%	89,4%	9,4%	
	Vaistininkas	N	20	137	23	
		%	11,1%	76,1%	12,8%	

Moterys daug dažniau negu vyrai rinkosi atsakymą, kad pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas ir daug rečiau – atsakymą, jog pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas, taikytas iki nėštumo ($p<0,05$) (25 lentelė).

25 lentelė. Respondentų vyrų ir moterų nuomonių apie tai, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus, palyginimas

			Kaip manote, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei vartojančiai antipsichotinius vaistus?			
			Pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas	Pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas	Pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas taikytas iki nėštumo	
Lytis	Moteris	N	17	206	19	$\chi^2=8,92$ 6, df=2, p=0,012
		%	7,0%	85,1%	7,9%	
	Vyras	N	5	83	20	
		%	4,6%	76,9%	18,5%	

Respondentai, vyresni nei 40 metų (lyginant su jaunesniais), daug rečiau rinkosi kraštutinius atsakymo variantus – kad pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas, arba kad pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas, taikytas iki nėštumo. Jie daug dažniau atsakė, kad pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas ($p<0,05$) (26 lentelė).

26 lentelė. Respondentų, kurių amžius iki 40 metų, ir vyresnio amžiaus respondentų nuomonių apie tai, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei, vartojančiai antipsichotinius vaistus, palyginimas

			Kaip manote, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei vartojančiai antipsichotinius vaistus?			
			Pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas	Pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas	Pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas taikytas iki nėštumo	
Amžiaus grupė	Iki 40 m.	N	14	109	21	$\chi^2=8,59$ 7, df=2, p=0,014
		%	9,7%	75,7%	14,6%	
	> 40 m.	N	8	180	18	
		%	3,9%	87,4%	8,7%	

3.5. Konkrečių vaistinių preparatų skyrimas įvairiais nėštumo laikotarpiais

Daugumos respondentų požiūriu (daugiau nei 50 proc. respondentų), vaistai, kurie neturėtų būti skiriami nėščiosioms yra karbamazepinas (57,7 proc.), valproinė rūgštis ir valproatai (84 proc.), klonazepamas (77,7), alprazolamas (63,1 proc.), triazolamas (57,1 proc.), paroksetinas

(69,4 proc.), ibuprofenas (51,7 proc.), diklofenakas (59,4 proc.), etorikoksibas (81,7 proc.), varfarinas (86,9 proc.) ir doksiciklinas (82,0 proc.). Sekantis populiariausias atsakymo variantas, šių vaistų, išskyrus ibuprofeno, atžvilgiu buvo, jog šie vaistai gali būti skiriami tada, kai jų nauda yra didesnė nei rizika. Karbamazepino, valproinės rūgšties ir valproatų, klonazepamo, alprazolamo, triazolamo, paroksetino, diklofenako, etorikoksibo, varfarino ir doksiciklino atvejais, respondentų pasirinkusių šį atsakymo variantą kiekis buvo 28,0 proc., 10 proc., 16,3 proc., 30,6 proc., 34,3 proc., 22,3 proc., 21,7 proc., 11,1 proc., 8,9 proc., ir 11,1 proc., atitinkamai. Nors buvo respondentų atsakiusių, jog ibuprofeną galima skirti tada, kai jo nauda yra didesnė nei rizika, respondentų dalys pasirinkusios, jog ibuprofenas tinkamas vartoti I – o trimestro ar viso nėštumo laikotarpiais, buvo didesnės – 12,3 proc., ir 20 proc. atitinkamai. Respondentų manančių, jog diklofenakas taip pat yra saugus vartoti I-ojo trimestro metu buvo 13,4 proc (27 lentelė).

Daugumos specialistų nuomone (daugiau nei 50 proc. respondentų), vaistai, kuriuos galima skirti tik tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika, yra lamotriginas (67,7 proc.), diazepamamas (67,4 proc.), bromazepamamas (59,1 proc.), fluoksetinas (72,3 proc.), rivaroksabanas (68,3 proc.) ir natalizumabas (64,9 proc.). Tačiau daugiau nei penktadalis respondentų (21,4 proc.) požiūriu, lamotriginas yra saugus vartoti viso nėštumo laikotarpiu, o kiti iš paminėtų vaistų, remiantis respondentų duomenimis neturėtų būti skiriami nėščiosioms. Tokį atsakymo variantą, šių vaistų atžvilgiu, pasirinko nemaža dalis specialistų: diazepamamas – 20,6 proc., bromazepamamas – 34,0 proc., fluoksetinas – 18,9 proc., rivaroksabano – 22,6 proc., natalizumabo – 20,3 proc. (27 lentelė).

Anketoje dalyvavusių respondentų nuomonės labiausiai išsiskyrė 6 vaistų atžvilgiu – zolpidemo, amitriptilino, sumatriptano, nitrofurantoino, ceftriaksono ir interferono-beta-a1. Nuomonė apie zolpidemą tarp respondentų buvo dvejopa – 48,9 proc. specialistų mano, jog šis vaistas gali būti skiriamas nėščiosioms, kai jo nauda didesnė nei rizika, tačiau taip pat didelė dalis respondentų (41,7 proc.) mano, kad šis vaistas neturėtų būti skiriamas nėščioms moterims. Panašūs rezultatai buvo ir interferono-beta-a1 atveju. Čia atsakymo variantai sutapo su zolpidemo – 48,0 proc. ir 36,6 proc. atitinkamai. Amitriptilino, sumatriptano ir ceftriaksono atžvilgiu respondentų atsakymų variantai pasidalino į 3 dalis – vaistas galimas viso nėštumo laikotarpiu, vaistais skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika ir vaistas neskiriamas nėščiosioms. Beveik pusė specialistų (48,0 proc.) mano, jog amitriptiliną galima vartoti viso nėštumo laikotarpiu, o kitus atsakymus sudarė 26,6 proc. ir 19,1 proc. atitinkamai. 48,6 proc. specialistų mano, jog sumatriptanas gali būti skiriamas tik tada, kai jo nauda yra didesnė nei rizika, 19,7 proc. požiūriu šis vaistas gali būti skiriamas visą nėštumo laikotarpį, o 25,1 proc. respondentų mano, kad šis vaistas negali būti skiriamas nėščiosioms. Apie ceftriaksoną,

tarp respondentų, populiariausia nuomonė buvo, jog šis vaistas gali būti skiriamas viso nėštumo laikotarpi – šį variantą pasirinko 49,7 proc. Kitus 2 atsakymo variantus pasirinko 25,1 proc. ir 18,9 proc. respondentų atitinkamai. Tyrimo duomenimis didelė dalis respondentų (45,4 proc.) mano, kad nitrofurantoinas gali būti skiriamas tik I-o trimestro laikotarpiu taip pat 12,9 proc. mano, kad šis vaistas yra tinkamas vartoti viso nėštumo metu. Tačiau 27,1 proc. specialistų požiūriu, nitrofurantoinas turėtų būti skiriamas tik tada, kai jo nauda viršija jo sukeliama riziką (27 lentelė).

Pagal respondentų atsakymus, saugiausi vaistiniai preparatai yra paracetamolis ir amoksicilinas. Specialistų požiūriu, šiuos vaistus galima skirti viso nėštumo laikotarpiu. Šį atsakymo variantą, šių vaistų atžvilgiu, pasirinko 86,6 proc. ir 76,0 proc. Tačiau dalis respondentų (15,1 proc.) pasirinko, kad amoksicilinas yra skiriamas, kai jo nauda yra didesnė nei rizika (27 lentelė).

27 lentelė. Respondentų pasiskirstymas pagal nuomonės apie įvairių vaistų skyrimą nėštumo metu

	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (N, %)	I - ojo trimestro laikotarpiu (N, %)	II - III trimestrų laikotarpiu (N, %)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (N, %)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (N, %)
Karbamazepinas (pvz., „Tegretol“, „Carbalex“)	29 (8,3)	8 (2,3)	13 (3,7)	98 (28,0)	202 (57,7)
Valproinė rūgštis ir valproatai (pvz., „Convulex“, „Depakine“)	5 (1,4)	5 (1,4)	11 (3,1)	35 (10,0)	294 (84,0)
Lamotriginas (pvz., „Lamictal“)	75 (21,4)	15 (4,3)	10 (2,9)	237 (67,7)	13 (3,7)
Klonazepamas	4 (1,1)	8 (2,3)	9 (2,6)	57 (16,3)	272 (77,7)
Diazepamas	6 (1,7)	21 (6,0)	15 (4,3)	236 (67,4)	72 (20,6)
Bromazepamas	4 (1,1)	7 (2,0)	13 (3,7)	207 (59,1)	119 (34,0)
Alprazolamas (pvz., „Xanax“)	2 (0,6)	7 (2,0)	13 (3,7)	107 (30,6)	221 (63,1)
Zolpidemas (pvz., „Stilnox“)	5 (1,4)	13 (3,7)	15 (4,3)	171 (48,9)	146 (41,7)
Triazolamas (pvz., „Halcion“)	5 (1,4)	12 (3,4)	13 (3,7)	120 (34,3)	200 (57,1)
Amitriptilinas	168 (48,0)	10 (2,9)	12 (3,4)	93 (26,6)	67 (19,1)

Paroksetinas (pvz., „Seroxat“)	9 (2,6)	8 (2,3)	12 (3,4)	78 (22,3)	243 (69,4)
Fluoksetinas (pvz., „Flux“, „Magrilan“)	10 (2,9)	7 (2,0)	14 (4,0)	253 (72,3)	66 (18,9)
Sumatriptanas	69 (19,7)	12 (3,4)	11 (3,1)	170 (48,6)	88 (25,1)
Paracetamolis	303 (86,6)	16 (4,6)	13 (3,7)	16 (4,6)	2 (0,6)
Ibuprofenas	70 (20,0)	43 (12,3)	24 (6,9)	32 (9,1)	181 (51,7)
Diklofenakas	6 (1,7)	47 (13,4)	13 (3,7)	76 (21,7)	208 (59,4)
Etorikoksibas (pvz., „Arcoxia“)	1 (0,3)	10 (2,9)	14 (4,0)	39 (11,1)	286 (81,7)
Rivaroksabanas (pvz., „Xarelto“)	13 (3,7)	8 (2,3)	11 (3,1)	239 (68,3)	79 (22,6)
Varfarinas	1 (0,3)	3 (0,9)	11 (3,1)	31 (8,9)	304 (86,9)
Amoksicilinas	266 (76,0)	13 (3,7)	10 (2,9)	53 (15,1)	8 (2,3)
Nitrofurantoinas	45 (12,9)	159 (45,4)	19 (5,4)	95 (27,1)	32 (9,1)
Doksiciklinas	6 (1,7)	6 (1,7)	12 (3,4)	39 (11,1)	287 (82,0)
Ceftriaksonas	174 (49,7)	9 (2,6)	13 (3,7)	88 (25,1)	66 (18,9)
Interferonas beta 1a (pvz., „Avonex“)	30 (8,6)	8 (2,3)	16 (4,6)	168 (48,0)	128 (36,6)
Natalizumabas (pvz., „Tysabri“)	29 (8,3)	9 (2,6)	14 (4,0)	227 (64,9)	71 (20,3)

Anketoje buvo pateikti 3 priešepileptiniai vaistiniai preparatai – karbamazepinas, valproinė rūgštis ir valproatai bei lamotriginas. Pagal EMA, karbamazepinas gali būti skiriamas nėštumo metu, tik įvertinus naudos ir rizikos santykį, valproinė rūgštis ir valproatai neturėtų būti skiriami nėščiosioms, o lamotriginas yra tinkamas vartoti viso nėštumo laikotarpiu, tačiau turėtų būti skiriama mažiausia terapinė dozė. EMA rekomendacijas atitinkantį atsakymo variantą apie karbamazepiną dažniausiai rinkosi gydytojai neurologai (66,7 proc.) ir vaistininkai (38,9 proc.), tačiau

didelės dalies šeimos gydytojų (87,0 proc.) požiūriu, šis vaistinis preparatas neturėtų būti skiriamas nėščiosioms. Valproinės rūgšties ir valproatų atveju, atsakymo variantas, kad šie vaistai yra neskiriami nėštumo metu, buvo pasirinktas dažniausiai tarp visų specialistų grupių - 75,0 proc. gydytojų neurologų, 98 proc. šeimos gydytojų ir 73,9 proc. vaistininkų. Atsakymas, jog lamotriginas yra tinkamas vartoti viso nėštumo laikotarpiu, dažniausias buvo gydytojų neurologų grupėje (62,5 proc.). Šeimos gydytojai (89,0 proc.) ir vaistininkai (56,7 proc.) dažniau rinkosi atsakymo variantą teigiantį, jog šis vaistinis preparatas, turėtų būti skiriamas tik kai jo nauda yra didesnė nei rizika (28 lentelė).

Į anketą buvo įtrauktą keletas benzodiazepinų – klonazepamas, diazepamą, bromazepamą, alprazolamą ir triazolamą. Remiantis FDA skelbiamais duomenimis benzodiazepinai, beveik visais atvejais, gali būti skiriami tik tada, kai vaisto vartojimo nauda yra didesnė nei galima rizika. Nuomonės tarp specialistų apie benzodiazepinų vartojimą išsiskyrė klonazepamo, diazepamo ir bromazepamo atvejais. Tarp gydytojų neurologų dažniausiai pasireiškusi nuomonė, apie šiuos vaistinius preparatus, atitiko FDA rekomendacijas – šį atsakymo variantą pasirinko 58,3 proc., 58,3 proc. ir 45,8 proc. gydytojų neurologų atitinkamai. Šeimos gydytojai tokios nuomonės dažniau buvo apie diazepamą ir bromazepamą (91,1 proc. ir 83,6 proc. atitinkamai), tačiau apie klonazepamą dažniau pasireiškusi nuomonė buvo, kad šis vaistas neturėtų būti skiriamas nėščiosioms (94,5 proc.). Vaistininkai tik diazepamo atveju buvo labiau linkę rinktis atsakymo variantą, kad šis vaistinis preparatas skiriamas tik įvertinus naudos ir rizikos santykį (49,4 proc.), o apie klonazepamą ir bromazepamą populiarnė nuomonė buvo, kad vaistas neskiriamas nėščiosioms (71,1 proc. ir 47,8 proc. atitinkamai). Požiūris į alprazolamo vartojimą nėštumo metu buvo panašus tarp visų specialistų grupių, tai yra, kad vaistinis preparatas yra neskiriamas nėščiosioms. Tokią nuomonę pareiškė 45,8 proc. gydytojų neurologų, 78,7 proc. šeimos gydytojų ir 52,8 proc. vaistininkų. Tarp anketoje pateiktų benzodiazepinų, triazolamas yra vienintelis, kuris yra kontraindikuotinas nėštumo laikotarpiu. Nuomonė, kad triazolamas neturėtų būti skiriamas nėštumo metu, pateikta dažniausiai visose tyrime dalyvavusiose specialistų grupėse – 45,8 proc. gydytojų neurologų, 63,7 proc. ir 53,3 proc. vaistininkų (28 lentelė).

Remiantis FDA duomenimis, nėra atliktų patikimų zolpidemo tyrimų su nėščiosiomis, todėl rekomenduojama šį preparatą skirti tik tada, kai įvertinus klinikinę situaciją šio vaisto nauda viršija sukeliama riziką. Tokį atsakymo variantą dažniausiai pasirinko visos specialistų grupės – 45,8 proc. neurologų, 50,7 proc. šeimos gydytojų ir 47,8 proc. vaistininkų (28 lentelė).

Anketoje buvo pateikti 3 antidepresantai – triciklis antidepresantas amitriptilinas ir 2 selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai paroksetinas ir fluoksetinas. EMA ir FDA

duomenimis šie 3 vaistiniai preparatai gali būti skiriami nėštumo metu tik tada, kai jų nauda yra didesnė nei rizika. Tokia nuomonė buvo dažniausia apie fluoksetiną tarp visų specialistų grupių (41,7 proc. gydytojų neurologų, 84,2 proc. šeimos gydytojų ir 66,7 proc. vaistininkų), tačiau kitų 2 vaistų atveju nuomonės tarp specialistų skyrėsi. Požiūris į amitriptilino vartojimą nėštumo metu skyrėsi tarp visų tyrime dalyvavusių specialistų grupių. Tik vaistininkai buvo labiau linkę rinktis, kad amitriptilinas skiriamas nėščiosioms įvertinus naudos ir rizikos santykį (41,7 proc.), gydytojai neurologai dažniau rinkosi atsakymo variantą teigiantį, kad šis vaistinis preparatas neskiriamas nėščiosioms moterims (54,2 proc.), o didesnės dalies šeimos gydytojų nuomone, šis vaistinis preparatas yra tinkamas vartoti viso nėštumo metu (80,8 proc.). Paroksetino atveju, atsakymą, kad vaistas skiriamas tik tada, kai jo nauda yra didesnė nei rizika, dažniau rinkosi gydytojų neurologų grupė – 41,7 proc (28 lentelė).

EMA skelbiami duomenys teigia, kad amitriptilinas nėščiajai skiriamas tik įvertinus vaisto vartojimo naudos ir rizikos santykį. Požiūris į amitriptilino vartojimą nėštumo metu tarp tyrime dalyvavusių specialistų grupių buvo skirtingas. Gydytojai neurologai buvo dažniau linkę rinktis, jog šis vaistinis preparatas yra neskiriamas nėščiosioms (54,2 proc.). Didesnės dalies šeimos gydytojų (80,8 proc.) nuomone, šis vaistinis preparatas yra tinkamas vartoti viso nėštumo metu. Vaistininkai buvo labiau linkę pasirinkti teisingą atsakymo variantą, jog amitriptilinas gali būti skiriamas nėščiosioms tik tada, kai nauda yra didesnė nei rizika (41,7 proc.). Šeimos gydytojai ir vaistininkai dažniau pateikė atsakymo variantą teigiantį, jog šis vaistas neturėtų būti skiriamas nėščiosioms – 92,5 proc. ir 56,1 proc. specialistų atitinkamai (28 lentelė).

Pagal FDA, kadangi nėra pakankamai patikimų tyrimų su nėščiosiomis, sumatriptanas gali būti skiriamas tik tada, kai jo vartojimo nauda yra didesnė nei rizika. Toks atsakymas buvo populiariausias tarp visų specialistų grupių – 45,8 proc. gydytojų neurologų, 66,4 proc. šeimos gydytojų ir 33,4 proc. vaistininkų (28 lentelė).

EMA duomenimis, paracetamolis yra saugus vartoti nėštumo metu. Atsakymo variantas, jog paracetamolis yra saugus vartoti viso nėštumo metu buvo dažniausias tarp visų specialistų grupių – 79,2 proc. gydytojų neurologų, 97,9 proc. šeimos gydytojų ir 78,3 proc. vaistininkų (28 lentelė).

Į tyrimo klausimą buvo įtraukti 3 nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo – ibuprofenas, diklofenakas ir etorikoksibas. Pagal EMA ir FDA nurodymus, ibuprofeno ir diklofenako vartojimas vėlesniuose nėštumo laikotarpiuose turėtų būti vengiamas. Gydytojai neurologai, apie šiuos vaistus, šį atsakymo variantą pasirinko dažniausiai – 50,0 proc. ir 41,7 proc. atitinkamai. Daugumos šeimos

gydytoju (82,9 proc.) požiūriu, ibuprofenas negali būti skiriamas nėščiosioms, o vaistinėms dažniau rinkosi pasirinkti, kad ibuprofeną galima skirti viso nėštumo laikotarpiu (32,8 proc.). Tačiau šeimos gydytojais ir vaistinėms buvo labiau linkę rinktis, jog diklofenakas yra neskiriamas nėščiosioms – tokį atsakymą nurodė 84,9 proc. ir 43,9 proc. specialistų atitinkamai. Remiantis EMA duomenimis, etorikoksibas yra neskiriamas nėštumo metu ir pastojus privalo būti sustabdytas. Tokį atsakymo variantą dažniausiai pateikė visos specialistų grupės, tačiau gydytojais neurologais jį pateikė rečiau (45,8 proc.) nei šeimos gydytojais (96,6 proc.) ar vaistinėms (74,4 proc.) (28 lentelė).

EMA skelbia, kad rivaroksabano ir varfarino negalima vartoti nėštumo metu. Apie rivaroksabaną dažniausias požiūris buvo, kad šis vaistinis preparatas gali būti skiriamas tik, kai jo vartojimo nauda yra didesnė nei rizika (84,9 proc. ir 58,9 proc. atitinkamai). Tačiau gydytojais neurologais dažniau rinkosi atsakymo variantą, kad rivaroksabanas yra neskiriamas nėščiosioms (50 proc.). Nuomonės apie varfarino vartojimą nėštumo metu sutapo tarp visų grupių – dažniausiai pasirinktas atsakymo variantas buvo, kad šis vaistinis preparatas neturėtų būti skiriamas nėščioms moterims. Šį atsakymo variantą pateikė 70,8 proc. gydytojų neurologų, 97,3 proc. šeimos gydytojų ir 80,6 proc. vaistinėms (28 lentelė).

Penicilinų ir cefalosporinų klasės antibiotikai yra laikomi ganėtinai saugiais nėštumo metu. FDA duomenimis, amoksicilinas yra saugus viso nėštumo laikotarpiu ir dažnai skiriamas nėščiosioms įvairioms infekcinėms ligoms gydyti. Tuo tarpu, remiantis EMA paskelbtais duomenimis, ceftriaksonas, nors yra laikomas saugiu, vis tiek turėtų būti skiriamas tik tada, kai vaisto nauda viršija galimą riziką. Amoksicilino atveju, dažniausias atsakymo variantas, tarp visų specialistų grupių buvo, jog šis vaistinis preparatas yra saugus vartoti viso nėštumo laikotarpiu – tokį atsakymą nurodė 62,5 proc. gydytojų neurologų, 95,9 proc. šeimos gydytojų ir 61,7 proc. vaistinėms. Ceftriaksono atveju, tik vaistinėms grupė dažniausiai rinkosi variantą, kad šis vaistas skiriamas įvertinus naudos ir rizikos santykį (35,0 proc.). Kitos specialistų grupės buvo labiau linkusios rinktis, kad ceftriaksoną galima skirti viso nėštumo laikotarpiu – 41,7 proc. gydytojų neurologų ir 76,7 proc. šeimos gydytojų (28 lentelė).

Anketoje buvo pateikti dar 2 antibiotikai – nitrofurantoinas ir doksiciklinas. Pagal FDA nitrofurantoinas gali būti skiriamas nėščiosioms įvertinus naudos ir rizikos santykį, ypač III – ojo nėštumo trimestro laikotarpiu. Tokios nuomonės dažniausiai buvo 2 specialistų grupės – 33,3 proc. gydytojų neurologų ir 41,1 proc. vaistinėms. Šeimos gydytojais buvo labiau linkę rinktis, kad nitrofurantoinas yra saugus skirti nėščiosioms I – ojo trimestro laikotarpiu (74,0 proc.). Doksiciklinas, atsižvelgiant į EMA duomenis, turėtų būti vengiamas nėštumo metu. Ši nuomonė buvo populiariausia

tarp visų specialistų grupių – 58,3 proc. gydytojų neurologų, 96,6 proc. šeimos gydytojų ir 73,3 proc. vaistininkų (28 lentelė).

Į anketą buvo įtraukti 2 vaistiniai preparatai išsėtinės sklerozės gydymui – interferonas-beta-1a ir natalizumabas. Abu šie vaistiniai preparatai, EMA duomenimis, gali būti skiriami, tik esant būtinybei, įvertinus naudos ir rizikos santykį. Interferono-beta-1a atveju, toks atsakymo variantas buvo dažniausias tarp visų specialistų grupių – 33,3 proc. gydytojų neurologų, 61,0 proc. šeimos gydytojų ir 39,4 proc. vaistininkų. Šeimos gydytojai ir vaistininkai apie natalizumabą taip pat buvo labiau linkę pasirinkti šį atsakymo variantą (90,4 proc. ir 50 proc. atitinkamai), tačiau tarp gydytojų neurologų 54,2 proc. specialistų nuomonė buvo, jog natalizumabas neturėtų būti skiriamas nėščiosioms (28 lentelė).

28 lentelė. Dažniausiai pateiktos nuomonės pagal profesinę kvalifikaciją apie įvairių vaistų vartojimą nėštumo metu.

	Gydytojai neurologai (N, %)	Šeimos gydytojai (N, %)	Vaistininkai (N, %)
Karbamazepinas (pvz., „Tegretol“, „Carbalex“)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (16, 66,7%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (127, 87,0%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (70, 38,9%)
Valproinė rūgštis ir valproatai (pvz., „Convulex“, „Depakine“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (18, 75,0%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (143, 98,0%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (133, 73,9%)
Lamotriginas (pvz., „Lamictal“)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (15, 62,5%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (130, 89,0%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (102, 56,7%)
Klonazepamas	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (14, 58,3%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (138, 94,5%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (128, 71,1%)
Diazepamas	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (14, 58,3%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (133, 91,1%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (89, 49,4%)
Bromazepamas	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (11, 45,8%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (122, 83,6%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (86, 47,8%)

Alprazolamas (pvz., „Xanax“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (11, 45,8%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (115, 78,7%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (95, 52,8%)
Zolpidemas (pvz., „Stilnox“)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (11, 45,8%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (74, 50,7%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (86, 47,8%)
Triazolamas (pvz., „Halcion“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (11, 45,8%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (93, 63,7%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (96, 53,3%)
Amitriptilinas	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (13, 54,2%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (118, 80,8%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (75, 41,7%)
Paroksetinas (pvz., „Seroxat“)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (10, 41,7%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (135, 92,5%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (101, 56,1%)
Fluoksetinas (pvz., „Flux“, „Magrilan“)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (10, 41,7%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (123, 84,2%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (120, 66,7%)
Sumatriptanas	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (11, 45,8%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (97, 66,4%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (62, 34,4%)
Paracetamolis	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (19, 79,2%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (143, 97,9%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (141, 78,3%)
Ibuprofenas	I - ojo trimestro laikotarpiu (12, 50,0%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (121, 82,9%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (59, 32,8%)
Diklofenakas	I - ojo trimestro laikotarpiu (10, 41,7%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (124, 84,9%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (79, 43,9%)
Etorikoksibas (pvz., „Arcoxia“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (11, 45,8%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (141, 96,6%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (134, 74,4%)

Rivaroksabanas (pvz., „Xarelto“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (12, 50,0%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (124, 84,9%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (106, 58,9%)
Varfarinas	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (17, 70,8%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (142, 97,3%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (145, 80,6%)
Amoksicilinas	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (15, 62,5%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (140, 95,9%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (111, 61,7%)
Nitrofurantoinas	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (8, 33,3%)	I - ojo trimestro laikotarpiu (108, 74,0%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (74, 41,1%)
Doksiciklinas	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (14, 58,3%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (141, 96,6%)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (132, 73,3%)
Ceftriaksonas	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (10, 41,7%)	Galimas viso nėštumo laikotarpiu (112, 76,7%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (63, 35,0%)
Interferonas beta 1a (pvz., „Avonex“)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (8, 33,3%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (89, 61,0%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (71, 39,4%)
Natalizumabas (pvz., „Tysabri“)	Vaistas neskiriamas nėščiosioms (13, 54,2%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (132, 90,4%)	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika (90, 50,0%)

4. IŠVADOS

1. Remiantis tyrimo rezultatais, gydytojai ir vaistininkai atsižvelgia į galimą vaistų teratogeninį poveikį. Beveik visi respondentai išreiškė nuomonę, kad moters gydymą reikia pakartotinai įvertinti jai pastojus ar planuojant nėštumą. Taip pat dauguma tiriamųjų yra linkę įvertinti galimą teratogeninį poveikį skirdami/išduodami vaistinius preparatus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims. Tik nedidelė dalis gydytojų nurodė, kad skirdami vaistus nėščiosioms neatsižvelgia į jų galimą teratogeninį poveikį. Tačiau šį atsakymo variantą pasirinko daugiau nei ketvirtadalis vaistininkų. Remiantis tuo galima teigti, jog gydytojai yra labiau nei vaistininkai linkę atsižvelgti į galimą vaistų teratogeninį poveikį.
2. Atlikus tyrimą buvo nustatyta, jog gydytojų ir vaistininkų žinios apie įvairių vaistinių preparatų ar vaistų grupių galimą pavojų ar saugumą nėštumo metu yra pakankamos. Didžioji dalis specialistų atsakinėdami į anketos klausimus pasirinko teisingus atsakymo variantus. Dauguma gydytojų beveik į visus pateiktus klausimus atsakė teisingai. Šiek tiek mažesnė dalis gydytojų pasirinko teisingą atsakymą klausime apie triptanų saugumą nėštumo metu. Didžioji dalis vaistininkų taip pat pasirinko teisingus atsakymo variantus į pateiktus klausimus. Vaistininkai labiausiai klydo klausimuose apie benzodiazepinų, triptanų ir NVNU pavojų ir saugumą nėštumo metu. Labiausiai abi specialistų grupės klydo apie antipsichotinių vaistų vartojimą nėštumo metu, kur didžiausia dalis jų pasirinko, kad pacientei pastojus gydymas šiais vaistais privalo būti koreguojamas. Remiantis tuo galima teigti, jog gydytojų žinios apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu yra geresnės nei vaistininkų.
3. Tyrimo metu buvo vertinama įvairių veiksnių įtaka gydytojų ir vaistininkų požiūriui ir žinioms apie vaistų teratogeninį poveikį ir saugumą nėštumo metu. Specialistų atsižvelgimui į galimą vaistų teratogeninį poveikį skiriant/išduodant vaistinius preparatus įtakos turėjo darbo stažas ir konsultuojamų nėščiųjų kiekis. Tyrimo dalyviai, turintys didesnę darbo patirtį bei konsultuojantys mažesnę nėščiųjų kiekį yra labiau linkę atsižvelgti į galimą vaistų teratogeninį poveikį. Respondentų žinioms įtakos turėjo lytis, amžius, darbo stažas, ir konsultuojamų nėščiųjų kiekis. Dažniausiai turintis įtakos veiksnys gydytojų ir vaistininkų žinioms buvo amžius. Vyresni ir daugiau patirties turintys respondentai teisingus atsakymus pasirinkdavo dažniau nei jaunesni. Moterys dažniau nei vyrai buvo linkusios teigti, jog gydymas kai kuriais vaistiniais preparatais yra nesaugus nėštumo metu. Taip pat respondentai, konsultuojantys didesnę nėščiųjų kiekį, dažniau nei kiti pasirinko klaidingus atsakymo variantus.

4. Remiantis tyrimo rezultatais, respondentų žinios apie konkrečių vaistinių preparatų skyrimą įvairiais nėštumo laikotarpiais yra pakankamos. Tyrimo dalyviai, atsakinėdami į klausimus apie vaistų tinkamiausius skyrimo laikotarpius nėštumo metu, dažniau rinkosi teisingus atsakymo variantus. Tačiau buvo klausimų, į kuriuos didžioji dalis tyrime dalyvavusių specialistų atsakė klaidingai. Nepaisant to, dalis respondentų šiuose klausimuose pateikė teisingus atsakymo variantus. Specialistai labiausiai klydo apie diklofenako skyrimo laikotarpį. Tarp tyrimo dalyvių, į didžiausią kiekį klausimų teisingus atsakymus dažniausiai pateikė gydytojai neurologai. Šeimos gydytojai ir vaistininkai į didžiąją dalį klausimų taip pat dažniau pateikė teisingus atsakymus, tačiau šeimos gydytojai klydo šiek tiek dažniau nei vaistininkai.

5. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Siekiant patobulinti gydytojų ir vaistininkų žinias apie teratologiją bei galimą vaistinių preparatų teratogeninį poveikį, yra tikslinga studijų proceso metu daugiau laiko skirti šios temos nagrinėjimui. Siekiant dar labiau gilinti žinias apie vaistų vartojimo saugumą ir pavojų vaisiui nėštumo metu, daugiau laiko skirti vaisiaus raidos stadijoms bei jo jautrumui šių stadijų metu. Taip pat norint pagerinti praktikuojančių specialistų žinias yra tikslinga įtraukti šias temas į specialistų kvalifikacijos kėlimo kursų programas ar rengti specializuotus mokymus apie vaistinių preparatų skyrimą nėštumo metu

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Apr;25(sup1):25–9.
2. De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov;117(1):10–9.
3. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY, Hatfield KP, Nguyen CP. Prescription medications for use in pregnancy—perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):21–32.
4. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Jun;4(6):949–61.
5. Henderson E, Mackillop L. Prescribing in pregnancy and during breast feeding: using principles in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2011 May 1;87(1027):349–54.
6. Higienos institutas. Lietuvos sveikatos statistika 2021; Health Statistics of Lithuania 2021; [prieiga per internetą]. adresas: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la_2021.pdf
7. The Free Dictionary. Teratology. In. adresas: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/teratology>
8. Calado AM, Dos Anjos Pires M. An Overview of Teratology. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2018;1797:3–32.
9. Hale F. The Relation of Vitamin a to Anophthalmos in Pigs. *Am J Ophthalmol.* 1935 Dec;18(12):1087–93.
10. Wilson JG. Current Status of Teratology. In: Wilson JG, Fraser FC, editors. *General Principles and Etiology.* Boston, MA: Springer US; 1977. p. 47–74. adresas: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-2850-6_2
11. Gregg NM. Congenital Cataract Following German Measles in the Mother. *Epidemiol Infect.* 1991 Aug;107(1):iii–xiv.
12. Thiersch JB, Philips FS. Effect of 4-Amino-Pteroylglutamic Acid (Aminopterin) on Early Pregnancy. *Exp Biol Med.* 1950 May 1;74(1):204–8.
13. Thiersch JB. Therapeutic Abortions with a Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroylglutamic Acid (4-Amino P. G. A.) Administered by the Oral Route. *Am J Obstet Gynecol.* 1952 Jun;63(6):1298–304.
14. Schardein JL. Teratologic Testing: Status and Issues After Two Decades of Evolution. In: Ware GW, editor. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology.* New York, NY: Springer New York; 1988. p. 1–78. (Reviews of Environmental Contamination and Toxicology; vol. 102). adresas: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-3810-2_1

15. Yorifuji T, Tsuda T, Harada M. Minamata disease: a challenge for democracy and justice.
16. Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci.* 2007 Nov;262(1–2):131–44.
17. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2015 Jun;105(2):140–56.
18. Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur Vol.* 2019 Jan;44(1):88–95.
19. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *The Lancet.* 2004 May;363(9423):1802–11.
20. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol.* 2011 Oct;2(5):291–308.
21. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving a 50-year-old puzzle. *BioEssays.* 2009 Dec;31(12):1327–36.
22. Burgio GR. The thalidomide disaster briefly revisited. *Eur J Pediatr.* 1981 Jul;136(3):229–30.
23. Smithells RW. Defects and Disabilities of Thalidomide Children. *BMJ.* 1973 Feb 3;1(5848):269–72.
24. McBride WG. Thalidomide embryopathy. *Teratology.* 1977 Aug;16(1):79–82.
25. Tuchmann-Duplessis H. Environment and birth defects James F. Wilson. Academic Press, 1973, 305 pp. *Teratology.* 1976 Apr;13(2):192–3.
26. Finnell R. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Feb;103(2):S337–42.
27. Cassina M, Salviati L, Di Gianantonio E, Clementi M. Genetic susceptibility to teratogens: State of the art. *Reprod Toxicol.* 2012 Sep;34(2):186–91.
28. Alwan S, Chambers C. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet.* 2015 Jul 31;04(02):039–41.
29. Knight A, Balcombe J, Bailey J. The future of teratology research is in vitro. *Biog Amines.* 2005 May 1;19(2):97–145.
30. Friedman JM. The principles of teratology: Are they still true?: The Principles of Teratology. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct;88(10):766–8. f
31. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Ärztebl Int.* 2019 Nov 15; adresas: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0783>
32. Van Gelder MMHJ, Van Rooij IALM, Miller RK, Zielhuis GA, De Jong-van Den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul 1;16(4):378–94.

33. Meijer WM, De Walle HEK, Kerstjens-Frederikse WS, De Jong-van Den Berg LTW. Folic acid sensitive birth defects in association with intrauterine exposure to folic acid antagonists. *Reprod Toxicol*. 2005 Jul;20(2):203–7.
34. Van Gelder MMHJ, Van Rooij IALM, De Jong-van Den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic Mechanisms Associated with Prenatal Medication Exposure. *Therapies*. 2014 Jan;69(1):13–24.
35. Cerrizuela S, Vega-Lopez GA, Aybar MJ. The role of teratogens in neural crest development. *Birth Defects Res*. 2020 May;112(8):584–632.
36. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina: Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. *N Engl J Med*. 1971 Apr 22;284(16):878–81.
37. Cederroth CR, Schaad O, Descombes P, Chambon P, Vassalli JD, Nef S. Estrogen Receptor α Is a Major Contributor to Estrogen-Mediated Fetal Testis Dysgenesis and Cryptorchidism. *Endocrinology*. 2007 Nov 1;148(11):5507–19.
38. Kelley RI, Herman GE. Inborn errors of sterol biosynthesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001 Sep;2(1):299–341.
39. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet*. 2004 Dec 15;131A(3):287–98.
40. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2016 Sep;10(5):1081–90.
41. Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2002 Apr;1(4):287–99.
42. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97–120.
43. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006 Aug;77(4):268–79.
44. Elberger AJ, Deng J. Corpus callosum and visual cortex of mice with deletion of the NMDA-NR1 receptor: I. Accelerated development of callosal projection neurons. *Dev Brain Res*. 2003 Sep;144(2):121–33.
45. Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K. Blockade of NMDA Receptors and Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Science*. 1999 Jan;283(5398):70–4.
46. Gentile S. Early pregnancy exposure to selective serotonin reuptake inhibitors, risks of major structural malformations, and hypothesized teratogenic mechanisms. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015 Oct 3;11(10):1585–97.

47. Bérard A, Levin M, Sadler T, Healy D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use During Pregnancy and Major Malformations: The Importance of Serotonin for Embryonic Development and the Effect of Serotonin Inhibition on the Occurrence of Malformations. *Bioelectricity*. 2019 Mar;1(1):18–29.
48. Wu C, Sun D. GABA receptors in brain development, function, and injury. *Metab Brain Dis*. 2015 Apr;30(2):367–79.
49. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2002 Jan;53(1):39–49.
50. Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:375–401.
51. Liao SY, Lerman MI, Stanbridge EJ. Expression of transmembrane carbonic anhydrases, CAIX and CAXII, in human development. *BMC Dev Biol*. 2009 Dec;9(1):22.
52. Scott WJ, Duggan CA, Schreiner CM, Collins MD. Reduction of embryonic intracellular pH: a potential mechanism of acetazolamide-induced limb malformations. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990 Apr;103(2):238–54.
53. Frederiksen MC. The New FDA Pregnancy Labeling Requirements for Drugs. *J Midwifery Womens Health*. 2011 May;56(3):303–7.
54. Feibus KB. FDA's Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol*. 2008 Dec;4(4):284–8.
55. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2016 Nov;41(11):713–5.
56. Brent RL, Fawcett LB. Developmental Toxicology, Drugs, and Fetal Teratogenesis. In: Reece EA, Hobbins JC, editors. *Clinical Obstetrics* [Internet]. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, Inc.; 2007. p. 215–35. adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470753293.ch15>
57. Rehman B, Muzio MR. Embryology, Week 2-3. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546679/>
58. Adam MP. The all-or-none phenomenon revisited. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Aug;94(8):664–9.
59. Donovan MF, Cascella M. Embryology, Weeks 6-8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563181/>
60. Rudzkienė V. Socialinė statistika. 2005. adresas: <https://repository.mruni.eu/bitstream/handle/007/15456/RUDZKIENE.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
61. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [žiūrėta 2023 m. sausio 5d.]. adresas: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

62.EMA. Medicines. European Medicines Agency. [žiūrēta 2023 m. sausio 5d.]. adresas:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

7. PRIEDAI

1 priedas. Apklausa apie vaistų teratogeninio poveikio žinias

Apklausa apie vaistų teratogeninio poveikio žinias

Gerbiamas respondente,

Esu Pijus Aukštikalnis, V kurso farmacijos studentas Vilniaus universitete ir atlieku tyrimą apie medicinos ir farmacijos specialistų turimas žinias apie vaistų teratogeninį poveikį. Kviečiu Jus dalyvauti tyrime ir atsakyti į apklausoje pateiktus klausimus. Apklausa yra anoniminė, todėl visi gauti duomenys bus konfidencialūs ir naudojami tik tyrimo tikslais. Iš anksto dėkoju už atsakymus ir Jūsų skirtą laiką.

Klausimai:

1. Jūsų lytis:

- Vyras
- Moteris

2. Kokia Jūsų profesinė kvalifikacija?

- Vaistininkas(-ė)
- Šeimos gydytojas(-a)
- Gydytojas(-a) neurologas(-ė)

3. Koks Jūsų amžius?

- Iki 30 metų
- Nuo 31 iki 35 metų
- Nuo 36 iki 40 metų
- Nuo 41 iki 50 metų
- Nuo 51 iki 60 metų
- Virš 60 metų

4. Kiek laiko užsiimate savo profesijos praktika?

- Iki 5 metų
- nuo 6 iki 10 metų
- nuo 11 iki 20 metų
- nuo 21 iki 30 metų
- Virš 30 metų

5. Kur įgijote medicininį išsilavinimą?

- Lietuvoje
- Užsienyje

6. Kiek apytiksliai nėščiųjų konsultuojate per mėnesį?

- Iki 5 nėščiųjų
- nuo 6 iki 10 nėščiųjų
- Daugiau nei 10 nėščiųjų

7. Ar žinote, kuris nėštumo laikotarpis yra pavojingiausias vaisiui?

- I nėštumo trimestras
- II nėštumo trimestras
- III nėštumo trimestras

8. Jūsų nuomone, ar reikia moteriai pastojus ar planuojant nėštumą koreguoti medikamentinį gydymą?

- Ne, gydymo koreguoti nereikia
- Taip, Gydymo koregavimą reikia apsvarstyti, bet tik esant rizikingam nėštumui
- Taip, Gydymo koregavimą reikia apsvarstyti, bet tik atsiradus pavojui vaisiui
- Taip, Gydymo koregavimą reikia pradėti svarstyti sužinojus apie nėštumą

9. Ar skirdami/išduodami vaistus vaisingo amžiaus ar nėščioms moterims atsižvelgiate į galimą vaisto teratogeninį poveikį?

- Taip, skiriant/išduodant vaistus atsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį.
- Ne, skiriant/išduodant vaistus neatsižvelgiu į galimą teratogeninį poveikį.

10. Ar žinote, kuris iš pateiktų vaistų yra labiausiai siejamas su įgimta stuburo smegenų išvarža vadinama "Spina Bifida" ir kitais nervinio vamzdelio defektais

- Heparinas
- Klonazepamas
- Valpro rūgštis (pvz. "Convulex", "Depakine")
- Fluoksetinas (pvz. "Flux", "Magrilan")

11. Jūsų nuomone, kuris iš šių vaistų nuo epilepsijos yra saugiausias nėštumo metu?

- Karbamazepinas (pvz. "Tegretol", "Carbalex")
- Lamotriginas (pvz. "Lamictal")
- Valpro rūgštis (pvz. "Convulex", "Depakine")

12. Ar nėščiąjų gydymas benzodiazepiniais yra saugus?

- Benzodiazepinai gali būti skiriami nėščiosioms esant indikacijoms ir dozė koreguojama atsižvelgiant į nėštumo laiką.
- Benzodiazepinai negali būti skiriami nėščiosioms.
- Benzodiazepinai esant indikacijoms gali būti skiriami nėščiosioms.

13. Jūsų nuomone, ar triptanų grupės vaistai kaip sumatriptanas yra saugūs vartoti migrenos priepuolių gydymui nėštumo metu?

- Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu esant poreikiui
- Ne, šie vaistai nėra saugūs ir jų vartojimas nėštumo metu yra kontraindikuotinas.
- Taip, šiuos vaistus galima vartoti nėštumo metu, bet turėtų būti vartojami tik ūmių priepuolių lengvinimui.

14. Ar žinote, kuri iš pateiktų vaistų grupių yra siejama su priešlaikiniu naujagimio arterinio latako užsivėrimu?

- Selektyvus serotonino reabsorbcijos inhibitoriai.
- Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
- Antitrombotiniai vaistai
- Benzodiazepinai

15. Kaip manote, kokių priemonių reikia imtis pastojus pacientei vartojančiai antipsichotinius vaistus?

- Pacientei pastojus gydymas antipsichotikais turi būti nutraukiamas
- Pacientei pastojus gydymas privalo būti koreguojamas
- Pacientei pastojus turėtų būti tęsiamas gydymas taikytas iki nėštumo

16. Ar žinote, kuris iš pateiktų antibiotikų yra siejamas su dantų spalvos pokyčiais, jeigu vartojamas jų vystymosi laikotarpiu

- Amoksicilinas
- Ceftriaksonas
- Doksiciklinas
- Vankomicinas

17. Ar žinote, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų pasižymi ryškiausiu teratogeniniu poveikiu?

- Varfarinas
- Aspirinas
- Nefrakcionuotas Heparinas
- Mažos molekulinės masės heparinai - Dalteparinas (pvz. "Fragmin"), Bemiparinas (pvz. "Zibor")

18. Jūsų nuomone, kuris iš pateiktų kraują skystinančių vaistų yra saugiausias nėščiosioms?

- Bemiparinas (pvz. "Zibor")
- Rivaroksabanas (pvz. "Xarelto")
- Edoksabanas (pvz. "Lixiana")
- Dabigatranas (pvz. "Pradaxa")

19. Kaip manote, kuriuo nėštumo laikotarpiu galima skirti išvardintus vaistus?

(Kiekvienam vaitui pasirinkite 1 atsakymo variantą)

	I - ojo trimestro laikotarpiu	II - III trimestrų laikotarpiu	Galimas viso nėštumo laikotarpiu	Skiriamas tada, kai vaisto nauda yra didesnė nei rizika	Vaistas neskiriamas nėščiosioms
Karbamazepinas (pvz. "Tegretol", "Carbalex")					
Valproinė rūgštis ir valproatai (pvz. "Convulex", "Depakine")					
Lamotriginas (pvz. "Lamictal")					
Klonazepamas					
Diazepamas					
Bromazepamas					
Alprazolamas (pvz. "Xanax")					
Zolpidemas (pvz. "Stilnox")					
Triazolamas (pvz. "Halcion")					
Amitriptilinas					
Paroksetinas (pvz. "Seroxat")					

Fluoksetinas (pvz. "Flux", "Magrilan")					
Sumatriptanas					
Paracetamolis					
Ibuprofenas					
Diklofenakas					
Etorikoksibas (pvz. "Arcoxia")					
Rivaroksabanas (pvz. "Xarelto")					
Varfarinas					
Amoksicilinas					
Nitrofurantoinas					
Doksiciklinas					
Ceftriaksonas					
Interferonas beta 1a (pvz. "Avonex")					
Natalizumabas (pvz. "Tysabri")					