

Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar*
 Semmelweis Egyetem Arc-, Állcsont-, Szájsebészeti és Fogászati Klinika**
 Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika***

Várandósság és gyógyszerek

Hogyan kezeljük állapotos pácienseket a fogászati rendelőben?

DR. MIKLÓS RÉKA*, DR. FORGÓ KRISTÓF*, DR. KOMLÓS GYÖRGY**,
 DR. JOÓB-FANCSALY ÁRPÁD**, DR. ÁCS NÁNDOR***

A várandós páciensek fogászati kezelése néhány pontban eltér a nem várandósokétól. A fogorvos feladata az erre vonatkozó naprakész információk ismerete, melyek betartásával az anya és a magzat egészsége is megóvható. A várandós nőknek gyakrabban kell látogatniuk a fogorvosi szakrendelést, hiszen a megváltozott hormonális hatások fokozott rizikót jelentenek egyes fogászati kórképek kialakulására. Ezek felismerése és szakszerű ellátása kulcsfontosságú a terhesség során. Mind a kezelés menete, mind a szükséges gyógyszerelés nagyobb odafigyelést igényel a fogorvos részéről. A várandósok fogászati kezelését befolyásoló tényezőket és a magzati fejlődésre ható gyógyszereket számos tudományos kutatás célozza, ám a rendelkezésünkre álló információ még így is csekély. Cikkünkben a fogászati gyakorlatban használt gyógyszereket – antibiotikumok, fájdalomcsillapítók, helyi érzéstelenítők, gombaellenes készítmények, vírusellenes szerek, szorongáscsökkentők, szájfertőtlenítők és szájüregi ecsetelők – gyűjtöttük össze és összegeztük a várandósságban történő alkalmazhatóságukat az aktuális irányelvek alapján.

Kulcsszavak: terhesség, fogászati kezelés, gyógyszeres terápia, antibiotikumok, helyi érzéstelenítők

A várandós nők szervezete folyamatosan alkalmazkodik a magzat igényeihez, ezzel támogatva a fejlődő életet. Lényeges, hogy mindhárom trimeszter alatt a szükséges gyógyszerelés is a megváltozott állapotokhoz igazodjon, mind az anya, mind a magzat védelme érdekében.

Az anya szervezete komplex élettani változásokon megy keresztül. A megnövekedett zsírszövet és plazmatérfogat miatt az alkalmazott gyógyszerek eloszlási térfogata jelentős mértékben megnő. Az alacsonyabb albuminszint következtében a szabad gyógyszer-koncentráció megemelkedik, valamint rövidebb felezési idővel kell számolnunk a megnövekedett RBF és GFR miatt [27]. A progeszteron- és az ösztrogénszint emelkedése az orális flóra befolyásolásán túl hatással van a máj microsomalis enzimrendszerére is. Ily módon a gyógyszerek biohasznosulása megváltozik. Mivel a progeszteron és az ösztrogén inzulin antagonisták, hatásukra inzulinrezisztencia és terhességi diabetes alakulhat ki, amelyek fennállása esetén elhúzódó sebgyógyulással kell számolnunk a szájsebészeti beavatkozások során [35].

A vértérfogat közel a duplájára nő, ami alacsony alakoselem-számmal társulva átmeneti anaemiát okozhat. Mivel a terhesség hypercoagulabilis állapotot idéz elő, kevésbé kell tartanunk az invazív beavatkozások során kialakuló fokozott vérzéstől [35].

Törekednünk kell a gyógyszerelés minimalizálására, a teratogén gyógyszerek mellőzésére (azok más gyógy-

szerekkel történő helyettesítésére), a megfelelő dózizásra, mindemellett mérlegelnünk kell a váratlan, eddig ismeretlen kockázatok felmerülésének lehetőségét is [39].

Az általános ellátás kérdései

Még a teherbeesés előtt érdemes a nők teljes fogászati szanálását elvégezni. Nehézséget jelentenek a várandósság során tapasztalt hormonális változások által indukált fogászati kórképek is, pl. a terhességi gingivitis, gingivahyperplasia, pyogen granuloma kialakulása, fokozott carieshajlam, fogmobilitás-fokozódás, nyálparaméterek megváltozása, xerostomia, fogerozió megjelenése [14].

Törekednünk kell a kezelés idejének lerövidítésére, a minimál invazivitásra és a megfelelő szájhigiéné kialakítására. A szék és a kismama megfelelő pozicionálása a harmadik trimeszterben kiemelten fontos. Ha tartósan háton fekvő kezeljük a páciens, a nehezedő uterus mechanikusan komprimálhatja a vena cava inferiort, ezzel anyai és magzati hypoxiát okozva. Ennek megelőzése céljából ajánlott egy kisebb párnát, törölközőt helyezni a páciens csípője alá, enyhe oldalfekvést létrehozva ezzel [36].

Az első trimeszter gyakori kísérőjelensége a rosszullet és a hányás. A szájüregben lecsökkent pH érték nagy-

ban hozzájárul a fogak eróziójához. Ennek elkerülése érdekében hányás után ajánlott a szódabikarbónás szájjöblögetés (1 kiskanál szódabikarbóna 1 pohár vízben feloldva) [37].

Gyakran felmerülő kérdés az amalgámtömések magzatkárosító hatása. A WHO adatai szerint a szájból felszabaduló higany mennyisége minimális, így 5-nél több higanyrestaurátum esetében is a napi felszabaduló higany mennyiség a toxikus küszöbérték (10 µg/kg/nap) 1%-át sem éri el, így nincs káros hatással sem az anyára, sem a fejlődő szervezetre [32].

A magzat és a képalkotó eljárások

A diagnózis pontos felállításához sokszor elengedhetetlen különböző radiológiai vizsgálatok elvégzése. Az ionizáló sugárzások negatívan befolyásolhatják a terhesség kimenetelét, megnövelve a magzati anomáliák és a spontán abortus kockázatának esélyét, azonban az említett mellékhatások megjelenését 50 mGy-es dózis alatt még nem figyelték meg. Ez az érték jelentősen meghaladja a különböző röntgensugárzással járó fogászati diagnosztikai módszerek során elszennvedett dózis mennyiségét, így alkalmazásuk során nem kell számolnunk a magzatkárosítás lehetőségével. A terhesség időszaka alatt előnyben kell részesíteni az olyan biztonságos, nem-ionizáló sugárzást felhasználó diagnosztikai módszereket, mint az ultrahangvizsgálat (pl. nyálkőesség esetén) és az MRI, azonban indokolt esetben a röntgenvizsgálat lehetőségét sem szabad elvetni [6]. Szem előtt kell tartani az ALARA-elvet (As Low As Reasonably Achievable), vagyis kizárólag indikált esetekben ajánlott igénybe venni a röntgendiagnosztikát. Az évek során egyre népszerűbbé vált cone beam CT felvételek készítése is megengedhető szükséges esetben. Törekednünk kell arra, hogy a felvétel kiterjedését csak a kérdéses régióra lokalizáljuk. Egy teljes maxillofacialis kiterjedésű felvétel is maximum 1 mGy-jel terheli az anya szervezetét. Csakúgy, mint az egyéb röntgenfelvételek készítése során, ebben az esetben is fontos a védelmi szabályok betartása, védőeszközök alkalmazása [35].

Gyógyszeres terápia

Egyes gyógyszerek farmakokinetikája lehetővé teszi azok átjutását a placentán, ezzel befolyásolva a fejlődés egyes fázisait. Különösen igaz ez az első trimeszter idejére, amikor az organogenesis döntő hányada játszódik le [27]. A harmadik trimeszterben történő helytelen gyógyszeres kezelés a koraszülés kockázatát fokozhatja [33]. A kockázatok kivédésében nyújt segítséget az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság (Food and Drug Administration – FDA) által 1979-ben létrehozott klasszifikáció. E besorolás segítségével könnyen rendszerbe foglalható a gyógyszerek

terhességre vonatkoztatott aktuális megítélése. 2015-ben az FDA szakított a korábbi kategorizálással és a betűket felváltották a magzatkárosító hatásokat összefoglaló rövid leírások. 1989-ben Ausztrália is bevezette saját gyógyszer besorolását (ADEC), amely az FDA és a svéd kategorizálást vette alapul [42].

A 3. táblázatban olvashatók a fogorvosi gyakorlatban leggyakrabban használt gyógyszerek FDA, illetve ADEC besorolása, továbbá esetleges kiemelendő mellékhatásaik. A gyógyszerek kategorizálásához többek között a Drugs.com adatbázisát is figyelembe vettük.

Antibiotikumok és kemoterápiás szerek

A terhes nők számára felírt gyógyszerek körülbelül 80%-a antibiotikum [3]. Az Európában élő várandósok közel 25%-a részesül valamilyen antibiotikus terápiában [18]. Ennek ellenére kevés adattal rendelkezünk az említett gyógyszertípus anyai és magzati szervezetre kifejtett hatásairól. Az anyát és a magzatot fenyegető fertőzés eliminációja legtöbbször prioritást élvez az esetlegesen kialakuló gyógyszer-mellékhatásokkal szemben. Az első trimeszterben kialakuló fertőző megbetegedések közül a spontán abortus egyik vezető oka [3]. A második és harmadik trimeszterben elszennvedett fertőzések jelentősen megnövelik a korai burokrepedés, a koraszülés és az ezek következtében fellépő komplikációk esélyét [23].

Mind az anya, mind a magzat egészségének kulcsfontosságú feltétele az anyai mikrobiom zavartalansága [41]. Éppen ezért fontos, hogy ismert fertőzés esetén mindig szűk spektrumú antibiotikumot válasszunk, ezzel elkerülve számos mellékhatást (például a gyermekkori asztmát, az epilepsziát és az elhízást) [18]. Az antibiotikus terápia mindig mérlegelendő várandós nők esetében, különösen az első trimeszterben, mivel ilyenkor a legmagasabb a iatrogén teratogenitás veszélye [26].

A **penicillinek** a terhesség során leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok [21]. Minden penicillin és a velük kombinációban alkalmazott béta-laktamázgátlók az FDA klasszifikáció B (ADEC B1) kategóriájába tartoznak. A placentán átjutva terápiás szintet érnek el a magzati vérben és az amnion folyadékban. A várandós nők esetében létrejövő plazmatérfogat- és kreatinin-clearance emelkedés következtében akár 50%-os penicillin plazmakoncentráció csökkenés is tapasztalható, így megfontolandó az adagolás dózisának vagy gyakoriságának emelése [3].

A legújabb kutatások is azt támasztják alá, hogy nem növeli meg a fejlődési rendellenességek kockázatát [22]. Ritka mellékhatásai közül kiemelendő a penicillin allergia, ami a populáció 3-5%-át érinti [31]. Egyes kutatások összefüggést találtak a korai burokrepedés esetén alkalmazott amoxicillin/clavulansav kombináció alkalmazása és az újszülöttekben kialakuló nekrotizáló enterocolitis között [16], azonban ezt több vizsgálat is cáfolta [12].

A szintén béta-laktám csoportba tartozó **cephalosporinok** ugyancsak széleskörűen alkalmazhatók a ter-

hesség ideje alatt. Terápiás dózisban nem mutatnak teratogén hatást [22], ennek megfelelően ez a gyógyszerítípus is B (ADEC B1) kategóriába tartozik [3]. Farmakokinetikájuk hasonló a penicillinekéhez. Átjutnak a placentán és megjelennek az amnion folyadékban. Bár az igazolt penicillin allergia esetén fellépő keresztreaktancia esélye egy amerikai kutatás szerint mindössze 2,55%, penicillin túlérzékenység esetén a cephalosporinok használata kerülendő. Terhesség esetén a megnövekedett renális clearance miatt dózisát, vagy alkalmazásának gyakoriságát ajánlott növelni [4].

A B (ADEC A) kategóriába sorolt **clindamycin** [3] a fogorvosi gyakorlatban a második leggyakrabban alkalmazott antibiotikum a penicillin után. Kiváló szöveti eloszlása miatt odontogén tályogok kezelése során jó eredménnyel alkalmazható [23]. A legtöbb kutatás nem igazolt teratogén hatást a clindamycin esetében [3], azonban egy 2017-es kutatás szerint a terhesség időszakában történő alkalmazása a musculoskeletális rendellenességek kialakulásának esélyét 37%-kal, a pitvari/kamrai septumdefectusok esélyét 81%-kal emeli meg [22]. Az anyára gyakorolt kedvezőtlen hatásai miatt (hasmenés, pseudomembranosus colitis) a kezelésbe történő bevonása csak akkor javasolt, ha a penicillinnel, cephalosporinnal vagy makroliddal történő terápia sikertelen, vagy ezen antibiotikumok használata fennálló allergia miatt kontraindikált [23].

A B (ADEC B2) kategóriába sorolt **metronidazol** alkalmazása anaerob mikroorganizmusok által kiváltott kórképek (pericoronitis, ANUG) esetén indikált. Orális alkalmazása során a metronidazol koncentrációja a magzati vérben magasabb, mint az anyáéban [23]. A legtöbb kutatás nem igazolt összefüggést a fejlődési rendellenességek és a terhességben alkalmazott metronidazol terápia között [17], azonban egyes vizsgálatok arra mutattak rá, hogy szignifikáns mértékben megnöveli a spontán abortus veszélyét [21]. Ezenfelül több kutatás is rámutatott, hogy a metronidazol megnövelheti az ajakhasadék kialakulásának valószínűségét [17]. A még nem teljeskörűen felderített magzati hatásai és az állatkísérletekben tapasztalt mutagén hatásai miatt [23] a metronidazol antibiotikus terápiába való bevonása az első trimeszterben kontraindikált, illetve utána is csak szakmailag kifejezetten indokolt esetben jöhet szóba az alkalmazása [3].

A **makrolidokkal** történő antibiotikus terápia a terhesség időszaka alatt legtöbbször penicillinallergia fennállása esetén merül fel. Esetleges teratogén hatásokról ellentétes információkat olvashatunk a szakirodalomban, azonban az általános álláspont szerint a makrolidok biztonságosan alkalmazhatók terhességben [10]. Egy svéd kutatás szerint az intrauterin makrolid expozíció összefüggésbe hozható bizonyos cardiovascularis fejlődési rendellenességek megjelenésével [1], azonban ezt egy későbbi vizsgálat sem tudta alátámasztani [10]. Egy 2017-es kanadai kutatás szerint a makrolidok alkalmazása 46%-kal növeli az emésztőrendszeri rendellenességek kialakulásának esélyét [22]. A B kategóriába so-

rolt erythromycin alapvegyülete biztonságosan alkalmazható orális infekciók kezelésére [35], azonban az erythromycin-esztoilat formája anyai hepatotoxicitása miatt kontraindikált [23]. Az egyéb makrolidszármazékok közül az azithromycin – bár kevés adat áll rendelkezésre biztonságosságáról – nem mutat teratogén hatást terhességben, így a B kategóriába sorolták [3]. Az FDA C (ADEC B3) kategóriába tartozó clarithromycin állatkísérletekben teratogénnek bizonyult, ezért alkalmazását érdemes mellőzni [23]. Bár általánosságban elmondható, hogy a makrolidok alkalmazása biztonságos, a motilin receptorokat közvetlenül indukálva gastrointestinális diszkomfort érzést okozhatnak [20], ami tovább fokozhatja a várandósság során előforduló emésztőrendszeri panaszokat.

Terhességben az **aminoglikozidok** alkalmazása során csökkent felezési idő figyelhető meg [3]. Nephrotoxikus hatásuk révén a placentán átjutva a magzat fejlődő veséjében károsodást okozhatnak. A VIII-as agyideg károsítása révén a streptomycin a születendő gyermek bilaterális irreversibilis halláskárosodását okozhatja. Ez a hatás a többi aminoglikozid esetében nem bizonyított, azonban nem is zárható ki, így az ebbe a csoportba tartozó összes antibiotikum alkalmazása kontraindikált a terhesség első 4 hónapjában [23]. Az egyik leggyakrabban alkalmazott aminoglikozid a gentamicin, kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik és indikált esetben terhesség során is alkalmazható, megfelelő monitorozás mellett [35].

A **fluorokinolonok** alkalmazása az állatkísérletekben tapasztalt teratogén hatásai miatt nem célszerű. Az újabb kutatások, nem mutattak kapcsolatot az antibiotikum alkalmazása és a magzati fejlődési rendellenességek kialakulása között [28]. További vizsgálatok hiányában kontraindikált a terhesség során [35].

A **tetracyclinek** bizonyítottan teratogén hatásúak, így a D kategóriába (ADEC D) tartoznak [3]. A placentán átjutva, kalciumhoz kötődve akkumulálódnak a magzat fejlődő hosszú csöves csontjaiban és fogaiiban, aminek orális megnyilvánulása a barnásan elszíneződött fogak. A magzati hatásokon túl a tetracyclin az anyában hepatotoxikusnak bizonyult [23]. A csontok és fogak fejlődésének kezdetétől, azaz a terhesség 5. hetétől alkalmazása szigorúan kontraindikált [3].

Fájdalomcsillapítók

Általánosságban elmondható, hogy a várandósság ideje alatt fokozott elővigyázatossággal alkalmazható bármilyen nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító készítmény, különös tekintettel a harmadik trimeszterre. Gyakori mellékhatásaik között szerepel a terhesség időtartamának megnyújtása, a ductus arteriosus elzáródásának előidézése, a szülés közbeni fokozott vérzés és az újszülöttek beszűkült vesefunkciója [25].

A **Paracetamol** (acetaminophen) az FDA kategorizáció alapján nem besorolt (ADEC A). Új kutatások

kimutatták, hogy a várandósság alatt szedett paracetamol ADHD-t (attention deficit hiperactivity disorder) okozhat a gyermek fejlődése során [38]. Az NSAID fájdalomcsillapítókhoz képest terápiás dózisban ez a legbiztonságosabb, elsőként választandó gyógyszer minden fogászati jellegű fájdalomra az állapotosság összes időszakában [24]. A maximális dózisa 500–1000 mg 4 óránként, maximum napi 4 g [27].

Az **Acetilszalicilsav** (aspirin) FDA által nem került besorolásra (ADEC C). Nagy dózisban fájdalomcsillapítóként kontraindikált, mivel ajakhasadékot, illetve a harmadik trimeszterben alkalmazva intracranialis haemorrhagiát okozhat [2]. Ezzel szemben kis dózisu (50–150 mg/nap) alkalmazása biztonságosnak tekinthető és megoldást nyújthat a várandósság alatt fokozott kockázatú thromboemboliára, illetve preeclampsziára [2].

A **Diclofenac** FDA besorolása a 30. várandóssági hét előtt C, 30. hét után D (ADEC C). Szedése spontán abortust okozhat [2], valamint alacsony születési súly kialakulásához vezethet, így alkalmazása kontraindikált a várandósság ideje alatt [25].

Az **Ibuprofen** tartamú készítmények FDA besorolása C (ADEC C). A terhesség első harmadában történő alkalmazását összefüggésbe hozták a borderline személyiségzavar, szívfejlődési rendellenesség és asthma bronchiale kialakulásával [25].

A **Naproxen** az FDA kategorizáció alapján nem besorolt szer (ADEC C). Kimutatták, hogy a terhesség során megnöveli a spontán abortus kockázatát, ezért alkalmazása a kismamák fájdalomcsillapítására nem ajánlott [2].

A **Metamizol** (noraminophenazon) alkalmazása diafragma fejlődési rendellenességhez, illetve cardiovascularis anomáliák kialakulásához vezethet. FDA besorolást nem kapott, mivel az Egyesült Államokban nincs forgalomban [9].

Helyi érzéstelenítés

A fogorvosi gyakorlatban használt helyi érzéstelenítők közül az észter típusú érzéstelenítők szerek nagyobb valószínűséggel allergizálnak, így mind az anyára, mind a magzatra káros hatást gyakorolhatnak. Emiatt a klinikai gyakorlatban visszaszorultak. Az amid típusú localanestheticumok teratogén hatása nagyban függ a placentán átjutó mennyiségüktől, amit leginkább a fehérjekötődésük határoz meg [13]. A legnagyobb fehérjekötéssel rendelkező helyi érzéstelenítőszer a bupivacain. Irodalmi adatok szerint a bupivacain alkalmazása néhány esetben szívmeállást okozott, ezért fogászati érzéstelenítés során alkalmazása nem ajánlott [19].

Várandós nők esetén gyorsabban alakul ki a helyi érzéstelenítő hatás, mint nem várandósokban [5]. A helyi érzéstelenítőkkel kombinációban alkalmazott érszűkítők terhességre gyakorolt negatív hatásai nem alakulnak ki helyes alkalmazási technika mellett [27]. Nagyobb dózis keringésbe kerülése esetén azonban fennáll az

1. táblázat

FDA klasszifikáció [27]

Kategória	Magyarázat
A	Jól kontrollált vizsgálatok során a magzati rendellenességek kockázata nem emelkedett.
B	Állatkísérletben nem emelkedett a magzati kockázat, de terhes nőknél nem végeztek vizsgálatot, vagy állatkísérletben volt ugyan magzatkárosodás, de terhes nőknél jól kontrollált vizsgálattal nem mutatták ki.
C	Állatkísérletekben volt magzatkárosító hatása, terhes nőknél nem vizsgálták, vagy sem állatkísérletekből, sem terhes nőkről nincs jól kontrollált vizsgálat.
D	Igazolták a gyógyszer magzatkárosító hatását. Előnyök és kockázatok figyelembevételével mellett alkalmazása mérlegelendő.
X	Egyértelmű a magzatkárosító hatás, nem szabad terhesek és olyan fogamzóképes korú nő esetén alkalmazni, aki nem alkalmaz megfelelő fogamzásgátlást.

2. táblázat

ADEC klasszifikáció [42]

Kategória	Magyarázat
A	Nagyszámú várandós nő körében alkalmazott gyógyszer magzatkárosító hatás nélkül.
B	Korlátozott számú terhes nőn végzett klinikai vizsgálatok nem mutattak magzatkárosító hatást a gyógyszer alkalmazása esetén.
B1	Állatkísérletek nem igazolták a gyógyszer magzatkárosító hatását.
B2	Az állatkísérletek nem megfelelőek vagy hiányoznak, de az elérhető adatok alapján a gyógyszer magzatkárosító hatására nincs bizonyíték.
B3	Az állatkísérletek a gyógyszer magzatkárosító hatását igazolták, azonban ezek szignifikanciája kétes a humán populációra nézve.
C	A gyógyszer bizonyítottan vagy feltételezhetően káros a magzatra vagy az újszülöttre fejlődési rendellenesség okozása nélkül. A káros hatások reverzibilisek lehetnek.
D	A gyógyszer bizonyítottan vagy feltételezhetően a magzat irreverzibilis károsodását vagy fejlődési rendellenesség kialakulását okozza.
X	A gyógyszer a magzat maradandó károsodásának kockázatát olyan mértékben fokozza, hogy alkalmazása terhesség, illetve annak gyanúja esetén nem megengedett.

uteroplacentáris véráramlás csökkenésének veszélye, mely koraszüléshez vezethet. Éppen ezért fogászati érzéstelenítés során minden esetben ajánlott aspirációs

3. táblázat

Terhesség alatt használt gyógyszerek
FDA és ADEC osztályozása

Gyógyszerek	FDA osztály	ADEC osztály	Kiemelendő esetleges mellékhatások
Antibiotikumok			
Amoxicillin	B	A	
Amoxicillin + clavulansav	B	B1	
Clindamycin	B	A	
Cephalosporin	B	B1	
Metronidazol	B	B2	– ajakhasadék
Glikopeptidok (Vancomycin)	po.	B	– oto- és nephrotoxicitás
	iv.	C	
Clarithromycin	C	B3	– CV fejlődési rendellenességek – szájpadhasadék
Fluorokinolonok	C	B3	
Aminoglikozidok (Gentamicin)	D	D	– nephrotoxicitás – ototoxicitás
Tetraciklin	D	D	– csont- és fogfejlődési rendellenesség
Fájdalomcsillapítók			
Paracetamol	N/A	A	
Acetilszalicilsav	N/A	C	– dózisfüggő hatás – gyulladáscsökkentő dózisban ajakhasadék
Diclofenac	30. hét előtt:	C	– spontán abortus
	30. hét után:	D	
Ibuprofen	C	C	– szívfejlődési rendellenesség
Naproxen	N/A	C	
Metamizol	N/A	N/A	
Lokális anaesthetikumok			
2% Lidocain + 1:100 000 Adrenalin	B	A	
Prilocain	B	A	
Articain	C	B3	
Bupivacain	C	A	
Mepivacain	C	A	

kontrollt végezni az intravasculáris injectio elkerülése érdekében [35].

A fogorvosi gyakorlat döntő hányadában alkalmazott **Lidocain** az FDA szerint B (ADEC A) besorolást kapott, ezért terápiás dózisban a terhesség egész ideje alatt biztonsággal alkalmazható. Maximális dózisa 7 mg/tskg vasoconstrictorral, ennek felső határa 500 mg.

Gyógyszerek	FDA osztály	ADEC osztály	Kiemelendő esetleges mellékhatások
Stresszoldók			
Benzodiazepinek	N/A	C	– spontán abortus – arc-állcsonthasadék – KIR fejlődési rendellenességei
Gombaölők			
Nystatin	C	A	
Fluconazol	D	D	– craniofaciális és vázrendszeri rendellenesség
Ketokonazol	C	B3	
Terbinafin	B	B1	
Vírusellenes szerek			
Acyclovir	B	B3	
Valacyclovir	B	B3	
Szájfertőtlenítők			
Klórhexidin	B	A	
Povidon-jód	C	N/A	– pajzsmirigyműködés befolyásolása

A **Prilocain** is a B (ADEC A) kategóriába tartozik, használatának irányelvei megegyeznek a lidocainéval. Az **Articain** (ADEC B3) és a **Bupivacain** (ADEC A) is C besorolást kapott az FDA osztályozás szerint, mivel az előbbi foetalis bradycardiát, az utóbbi pedig szívmegegyelést okozhat a fejlődésben lévő szervezetben [13].

Szorogáscsökkentők

A **Benzodiazepinek** az FDA szerint nem besoroltak (ADEC C). Minden származéka kontraindikált a várandósság alatt. Spontán abortust, intrauterin fejlődési rendellenességeket pl. ajak- és állcsonthasadékot, központi idegrendszeri fejlődési zavarokat [35], funkcionális anomáliákat okozhatnak, illetve kimutattak carcinogén és mutagén hatást is alkalmazásukkal kapcsolatban [11].

Gombaölő szerek

A várandósok szervezete különösen fogékony ezekre a kórokozókra, hiszen az emelkedett ösztrogénszint hajlamosabbá teszi a szervezetet – így a szájüreget is – a gombás megbetegedésekre [29].

Lokálisan alkalmazva a **Nystatin** kitűnő eredménnyel alkalmazható a Candida gombafajok ellen. Az FDA besorolás alapján a C (ADEC A) kategóriába tartozik. Egy magyar kutatás összefüggésbe hozta alkalmazását a hypospadiasis kialakulásának enyhe kockázatnövekedésével [8]. Bár ez az eredmény további meg-

erősítést igényel, a nystatin használata a terhesség említett malformatio kialakulására érzékeny időszakában (8–14. hét) megfontolandó [29]. Mivel más tanulmány nem igazolta esetleges teratogén hatását, így a várandósság egyéb időszakában alkalmazása biztonságosnak tekinthető [35].

A szisztémás szerek közé tartozó **Fluconazol** az FDA szerint D (ADEC D) besorolású, mivel a placentán nagy százalékban átjutva craniofaciális és bordafejlődési rendellenességeket okozhat [29]. Egy másik ismert azol származékot, a **Ketokonazol** C (ADEC B3) kategóriába sorolták. Annak ellenére, hogy a placentán csak csekély mennyiségben jut át, negatívan befolyásolja a magzat szexuális fejlődését, ezért alkalmazása kontraindikált az állapotos időszak összes trimestere alatt [7].

A lokálisan alkalmazott **Terbinafin** az FDA alapján B (ADEC B1) kategóriájú, ezért lokálisan alkalmazva használata megengedett, de per os bevétele nem ajánlott a várandósság időtartama alatt [29].

Vírusellenes szerek

A perzisztáló herpes simplex vírusok által kiváltott fertőzés fellángolásának valószínűsége megnő a várandósság alatt [15]. Az orofaciális régióban kialakuló gingivostomatitis herpetica lokális kezelése **Aciclovirral** semmilyen károsodást nem okoz a magzatban, ezért az FDA is B (ADEC B3) kategóriába sorolta. A vertikális fertőződés veszélye csekély, kisebb mint 1%, azonban ha bekövetkezik, a gyermek vakságát, mentális retardáltságát vagy akár a magzat intrauterin halálát is okozhatja [7]. A szülés közbeni átfertőződés elkerülése érdekében a 36. héttől profilaktikus per os aciclovir szedését ajánlják. Származéka, a **Valaciclovir**, szintén B (ADEC B3) besorolású.

Szájfertőtlenítők

A várandósság időszakában a nyálmirigyek nátriumban szegényebb, fehérjében és ösztrogénben gazdagabb nyálat termelnek. Az így kialakuló csökkent pH miatt megnő a carieshajlam [39]. Ezért érdemes lehet ebben az időszakban alkoholmentes szájjöblítőkkel kiegészíteni a fogmosást [30].

A **Klórhexidin** FDA besorolása B (ADEC A), tehát biztonsággal alkalmazható a terhesség időszaka alatt is. Használata segít megelőzni a várandósság során gyakran kialakuló parodontitist [30]. Tartós használata mellett elszínezi a zománcot, ezért csak kúraszerűen érdemes használni. A fluoridot is tartalmazó szájvizek segítenek a caries elleni védelemben. Ha aphtára hajlamos a várandós nő, hialuronsavval kiegészített készítményt érdemes választani, ami elősegíti az érintett terület hámosodását.

A **Hexaklorofén** tartalmú fertőtlenítők használata szájjöblítő-gyulladás fennállása esetén lehet indokolt.

A szer alkalmazása több állatkísérletben is teratogénnek bizonyult, továbbá valószínűsíthetően neurotoxikus hatással is rendelkezik, így a terhesség során használata kontraindikált [34].

A **jódtartalmú antiszeptikumok** nyálkahártyán való alkalmazása esetén jelentős szisztémás absorptióval kell számolni. A felszívódott jód az anyai keringésbe kerülve magzatkárosító hatást fejtett ki állatkísérletek során [40]. A megemelkedett jódszintet több tanulmány is összefüggésbe hozta az anyai és magzati pajzsmirigyműködés befolyásolásával, aminek zavartalansága fontos a központi idegrendszer fejlődése szempontjából [34]. A povidon-jód tartalmú Betadine a potenciális magzatkárosító hatása miatt az FDA C kategóriájába tartozik, így alkalmazása csak kifejezetten indokolt esetben ajánlott.

Sürgősségi vérzéscsillapítás

Nagyobb beavatkozás után vagy iatrogén ártalomként a várandós páciensek esetén is előfordulhat csillapításra szoruló vérzés. A vérzéscsillapító készítmények terhesre gyakorolt hatásairól csekély mennyiségű adat áll rendelkezésünkre. A **Tranexámsav** várandósság során való alkalmazásáról több esetismertetés is született, melyek egyike sem említette a szer terhességet befolyásoló bármilyen hatását. A klinikai kísérletek hiánya miatt azonban alkalmazása csak potenciálisan életet veszélyeztető állapot fennállása esetén lehet indokolt [34].

A gyógyszeres vérzéscsillapítást érdemes compressióval vagy sutura behelyezésével felváltani.

Összefoglalás

A várandós nők kezelése mind a beavatkozások, mind a gyógyszerelés szempontjából nagy odafigyelést igényel. Így biztonsággal kezelhető minden terhesség alatt felmerülő fogászati probléma. Akár röntgenfelvétel készítése is segítségünkre lehet a pontos diagnózis felállításában, a magzat károsítása nélkül. Helyi érzéstelenítésre alkalmas a vasoconstrictort tartalmazó lidocain. Antibiotikus terápia esetén az elsőként választandó szer az amoxicillin. A fájdalom tüneti kezelésére paracetamolt használhatunk. A többi, nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő a várandósság teljes ideje alatt kerülendő. A félelem leküzdésében semmilyen esetben sem alkalmazhatók a benzodiazepinek csoportjába tartozó szorongáscsökkentő szerek, ezért a fogorvos feladata a megfelelő nyugalmi légkör kialakítása.

Ha bizonytalanok vagyunk a terápia biztonságosságában, érdemes konzultálni a gondozó nőgyógyással. Megfelelő prevenciók tevékenység segítségével elkerülhetők lehetnek egyes, a terhességben fellépő orális kórképek. Ebben fontos szerepe van a védőnői hálózatnak is. Az aktuális kezelési protokollokra, illetve gyógyszerre vonatkozó ajánlások követésével és betartásával védhetjük az anyákat és a legkisebb életeteket is.

Munkamegosztás:

M.R., F.K.: irodalomkutatás, a kézirat elkészítése, megszerkesztése

K.Gy.: lektorálás

J.F.Á.: lektorálás

Á.N.: lektorálás, szakmai véleményezés

A szerzők nyilatkoznak arról, hogy a közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg, és máshová beküldésre nem került.

A levelező szerző nyilatkozik arról, hogy elolvasta a szerzői útmutatót.

A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

A szerzők nyilatkoznak arról, hogy a közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerzőknek a közleményhez kapcsolódó közvetlen érdekeltségeik nincsenek.

Irodalom

- BÉRARD A, SHEEHY O, ZHAO JP, NORDENG H: Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; 1241–1248.
- BLOOR M, PAECH M: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg.* 2013; 1063–1075.
- BOOKSTAVER PB, BLAND CM, GRIFFIN B, STOVER KR, EILAND LS, McLAUGHLIN M: A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015; 1052–1062.
- CAMPAGNA JD, BOND MC, SCHABELMAN E, HAYES BD: The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review. *J Emerg Med.* 2012; 612–620.
- CENGIZ SB: The pregnant patient: considerations for dental management and drug use. *Quintessence Int.* 2007; 133–142.
- COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE: Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017; 210–216.
- COTTREAU JM, BARR VO: A Review of Antiviral and Antifungal Use and Safety during Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2016; 668–678.
- CZEIZEL AE, KAZY Z, PUHÓ E: A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis.* 2003; 830–835.
- DATHE K, PADBERG S, HULTZSCH S, MEIXNER K, TISSEN-DIABATÉ T, MEISTER R, et al.: Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 1197–1204.
- DINUR AB, KOREN G, MATOK I, WIZNITZER A, UZIEL E, GORODISCHER R, et al.: Fetal Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 3307–3311.
- DONALDSON M, GOODCHILD JH: Pregnancy, breast-feeding and drugs used in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2012; 858–871.
- EHSANIPOOR RM, CHUNG JH, CLOCK CA, McNULTY JA, WING DA: A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 54–56.
- FAYANS EP, STUART HR, CARSTEN D, LI Q, KIM H: Local anesthetic use in the pregnant and postpartum patient. *Dent Clin North Am.* 2010; 697–713.
- FAZEKAS Á: Fogorvosi és szájsebészeti ellátás. In: PAPP Z. (szerk.) *A várandósgondozás kézikönyve.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016; 589.
- FICARRA G, BIREK C: Oral herpes simplex virus infection in pregnancy: what are the concerns? *J Can Dent Assoc.* 2009; 523–526.
- KENYON S, BOULVAIN M, NEILSON J: Antibiotics for preterm rupture of the membranes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004; 1051–1057.
- KOSS CA, BARAS DC, LANE SD, AUBRY R, MARCUS M, MARKOWITZ LE, et al.: Investigation of Metronidazole Use during Pregnancy and Adverse Birth Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 4800–4805.
- KUPERMAN AA, KOREN O: Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016; 14 (1): 91 doi: 10.1186/s12916-016-0636-0
- LEE JM, SHIN TJ: Use of local anesthetics for dental treatment during pregnancy; safety for parturient. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017; 81–90.
- MENSAH KB, OPOKU-AGYEMAN K, ANSAH C: Antibiotic use during pregnancy: a retrospective study of prescription patterns and birth outcomes at an antenatal clinic in rural Ghana. *J Pharm Policy Pract.* 2017; 10:24 doi: 10.1186/s40545-017-0111-0
- MUANDA FT, SHEEHY O, BÉRARD A: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 2557–2571.
- MUANDA FT, SHEEHY O, BÉRARD A: Use of antibiotics during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017; 625–633.
- MYLONAS I: Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 7–18.
- NAGI R, YASHODA DEVI BK, RAKESH N, REDDY SS, PATIL DJ: Clinical implications of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs in oral health care – a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 264–271.
- NEZVALOVÁ-HENRIKSEN K, SPIGSET O, NORDENG H: Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013; 948–959.
- NORWITZ ER, GREENBERG JA: Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? *Rev Obstet Gynecol.* 2009; 135–136.
- OUANOUNOU A, HAAS DA: Drug therapy during pregnancy: implications for dental practice. *Br Dent J.* 2016; 413–417.
- PADBERG S, WACKER E, MEISTER R, PANSE M, WEBER-SCHOENDORFER C, OPPERMANN M, et al.: Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 4392–4398.
- PILMIS B, JULLIEN V, SOBEL J, LECUIT M, LORTHOLARY O, CHARLIER C: Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 14–22.
- POPOVIC SF, LÜBBERS HT, MANDACH U: Schwangerschaft und Stillzeit: Antibiotika, Spülungen und Pasten. *Swiss Dent J.* 2016; 490–491.
- RAMU C, PADMANABHAN TV: Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice- Review. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 749–754.
- RATHORE M, SINGH A, PANT VA: The Dental Amalgam Toxicity Fear: A Myth or Actuality. *Toxicol Int.* 2012; 81–88.
- SACHDEVA P, PATEL BG, PATEL BK: Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder! *Indian J Pharm Sci.* 2009; 1–7.
- SCHAEFER C, PETERS P, MILLER RK: *Drugs During Pregnancy and Lactation.* (3rd ed.) Academic Press, London, 2015.
- SKOUTERIS CA: *Dental Management of the Pregnant Patient.* John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2018
- SOMA-PILLAY P, NELSON-PIERCY C, TOLPPANEN H, MEBAZAA A: Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 89-94.
- STEINBERG BJ, HILTON IV, IIDA H, SAMELSON R: Oral health and dental care during pregnancy. *Dent Clin North Am.* 2013; 195–210.
- STERGIAKOULI E, THAPAR A, SMITH GD: Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr.* 2016; 964–970.

39. TORGERSON RR, MARNACH ML, BRUCE AJ, ROGERS RS: Oral and vulvar changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 122–132.
40. VELASCO I, NARANJO S, LÓPEZ-PEDRERA C, GARRIGA MJ, GARCÍA-FUENTES E, SORIGUER F: Use of povidone-iodine during the first trimester of pregnancy: a correct practice? *BJOG.* 2009; 452–455.
41. WACHA J, SZIJÁRTÓ A: Probiotikumok és a terhesség. *Orv Hetil.* 2011, 420–426.
42. WILMER E, CHAI S, KROUPPOUZOS G: Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol.* 2016; 401–409.

Clinical trial

MIKLÓS RÉKA, HALLGATÓ, FORGÓ KRISTÓF, HALLGATÓ, DR. KOMLÓS GYÖRGY,
DR. JOÓB-FANCSALY ÁRPÁD, DR. ÁCS NÁNDOR

Drugs in pregnancy

How to treat pregnant patients in the dental office?

There are differences between the dental treatments of pregnant and non-pregnant patients. Pregnant women often attend the dentist's office due to a higher risk of hormone related dental complications, which are induced by pregnancy. Recognition and treatment of these pregnancy-related disorders are important and dentists must acquire up-to-date knowledge about this topic, so the health of both the mother and fetus can be maintained. Hormonal changes not only cause oral symptoms, but also affect the pharmacokinetic properties of the drugs used in pregnancy.

Special care is required by dental practitioners in both the dental treatments offered as well as the drug therapies chosen. There is plenty of research describing the special considerations with regards to the treatment of pregnant women and the embryonic effects of various drug therapies, however the amount of information on these topics is still not sufficient. Drug classifications can help the dental practitioners determine the possible risks of the drug therapy. In this review article we summarise the up-to-date pregnancy related safety information of the drugs commonly used in dentistry, such as antibiotics, painkillers, local anesthetics, antifungal and antiviral medications, anxiolytics and oral antiseptics.

Keywords: pregnancy, dental care, drug therapy, antibiotics, local anesthetics, analgesics