

Uporaba lijekova u trudnoći

Turčić, Petra

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2007, 63, 1 - 12**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:307729>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Uporaba lijekova u trudnoći

PETRA TURČIĆ

Zavod za farmakologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu,
Domagojeva 2, Zagreb

UVOD

Trudnoća, ili kako se često naziva »drugo stanje«, upravo opisuje dio života žene pri kojem se u njezinom tijelu događa niz promjena, od kojih se većina nakon poroda vraća na normalu. Uz niz fizioloških promjena, javljaju se uobičajene tegobe kao edemi, varikoziteti, žgaravica, želja za čudnim jelima, ptijalizam (obilno slinjenje), neodređena bol i sl. Uz te uobičajene, javljaju se i druge tegobe, koje zahtijevaju hitno praćenje i obradu simptoma, kao što su: trajna glavobolja, mučnine, povraćanje, omaglice, smetnje vida, krvarenje, oticanje, retencija mokraće i slično. Takva stanja zahtijevaju uzimanje lijekova, koji mogu izazvati smrtonosan, toksičan ili teratogeni učinak na embrij ili fetus.

Tijekom trudnoće događaju se u tijelu buduće majke važne promjene koje utječu na farmakokinetiku lijekova (1). Povećan je minutni volumen, povećana je glomerularna filtracija, smanjena je koncentracija proteina, smanjen je gastrointestinalni motilitet i drugo. Zbog brzog razvoja ploda povećava se farmakodinamski učinak lijeka na njega.

Za prolaz lijeka kroz placentarnu barijeru važna su fizikalna svojstva lijeka, kao što su liposolubilnost, stupanj ionizacije i veličina molekule. Što je lijek topljiviji u mastima, bolje će prolaziti kroz placentu, dok će veći stupanj ionizacije i veća molekularna težina usporiti pa čak i onemogućiti prolazak. Heparin zbog velike molekularne težine ne prolazi placentu pa je pri indikaciji lijek izbora za trudnice. U placenti se neki lijekovi i metaboliziraju, a budući da lijek prolazi kroz placentu, može se upotrijebiti i za terapijski učinak na plod. Kada se očekuje prerani porod, mogu se davati kortikoidi radi poticanja sazrijevanja pluća. Zbog etičkih razloga ne mogu se provoditi kliničko farmakološka ispitivanja u trudnoći i to ograničava znanstvena istraživanja.

U praksi se opaža nekontrolirana i prevelika uporaba lijekova u trudnoći pa tako već jednokratna izloženost nekom lijeku zbog intenzivnog rasta ploda, može utjecati na strukturne promjene, odnosno imati teratogen učinak.

Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da mnogo trudnica uzima lijekove. Većina lijekova prolazi kroz placentu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrio i fetus. Uzrok malformacija nepoznat je u 70%, a lijekovi, kemikalije i zračenje čine 2% uzroka. Poznato je manje od 30 lijekova s dokazanim teratogenim djelovanjem. Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u svakom razdoblju trudnoće. Budući da je čak

50% trudnoća neplanirano, taj je podatak važno imati na umu pri propisivanju lijekova ženama generativne dobi. Vrsta malformacija ovisi o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena.

U stadiju blastociste prije implantacije, koji traje 10–14 dana nakon oplodnje, embrio reagira po načelu »sve ili ništa«, što znači da propada ili se oštećene stanice nadomjesto novim nediferenciranim stanicama.

Zatim slijedi faza organogeneze (15–60 dana trudnoće), koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija. Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije organa (morfološke i/ili funkcionalne) te karcinogeneza. Pri izboru lijeka treba se odlučiti za lijekove često propisivane u trudnoći, za koje se pokazalo da su neškodljivi. Takvim lijekovima treba dati prednost pred novim ili neispitanim lijekovima i uvijek valja primijeniti najmanju djelotvornu dozu.

Trudnice treba upozoriti da ne uzimaju lijekove bez recepta – u ručnoj prodaji (tzv. OTC lijekovi npr. NSAR koji su kontraindicirani u III. trimestru trudnoće, osim paracetamola koji se može uzimati tijekom cijele trudnoće) i bez dogovora s liječnikom. Liječnici i trudnice mogu zatražiti konzultaciju kliničkog farmakologa o uzimanju lijekova u trudnoći. Veoma je važno trudnicama objasniti tzv. »normalnu učestalost« malformacija u trudnoći (bez uzimanja lijekova), koja iznosi 1–3%, te rizik povezan s bolešću, kako bi se izbjegao pobačaj ili neliječene bolesti trudnice (2).

KATEGORIZACIJA LIJEKOVA

Općenito kada se propisuje lijek trudnici potrebno je razmotriti je li primjena lijeka neophodna, kakvi su podaci o pokusima na ljudima i životinjama, kakvo je djelovanje u trudnoći, te kakvo je doziranje u trudnoći. Najpoznatija je američka Food and Drug Administration (FDA) klasifikacija (kategorije rizika A,B,C,D,X) lijekova u trudnoći s obzirom na mogućnost teratogeneze temeljena na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (tablica 1).

Tablica 1. FDA kategorije rizika lijekova u trudnoći

Kategorije rizika	
A	kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus u I. trimestru, te nema dokaza rizika u II. i III. trimestru
B	studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik na fetus, ali nema kontroliranih studija u žena ili su studije na životinjama pokazale štetan učinak koji nije potvrđen u kontroliranim studijama kod žena tijekom I. trimestra, te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima
C	studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik na fetus
D	postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati rizik (u po život opasnim situacijama; teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija)
X	Studije na životinjama i ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi

U trudnoći su ti lijekovi visoko rizični, pa rizik ne opravdava bilo koji koristan učinak lijeka, tj. kontraindicirani su (kategorija X):

RETINOIDI (kategorija X) imaju visoku teratogenost oko 30%, a izražava se kao malformacija središnjega živčanoga sustava, kardijalne, kraniofacijalne, timusa i dr. Terapiju retinoidima (lokalno-tretinoin, per os izotretinoin, acitretin) valja provoditi nakon menstruacije, uz negativan test na trudnoću, pristanak pacijentice nakon informacije, kontracepciju tijekom terapije i jedan mjesec po završetku terapije izotretinoinom, odnosno 3 godine nakon terapije acitretinom. Potrebno je svaki mjesec ponavljati test na trudnoću i tijekom tih razdoblja ne davati dobrovoljno krv.

CITOSTATICI (kategorija X) također su izrazito teratogeni. Metotreksat je izrazito opasan 8–10 tjedan trudnoće. Za muškarce potrebno je proći tri mjeseca nakon završetka terapije, a kod žena jedan ciklus za ponovno planiranje trudnoće.

VARFARIN (kategorija X) može izazvati fetalni varfarinski sindrom: nazalna hipoplazija, atrezija hoana, zastoj rasta, respiratorna insuficijencija, mentalna retardacija.

RIBAVARIN (kategorija X) izaziva teratogenost u oko 29%, a u II. i III. trimestru oštećenja središnjega živčanoga sustava pa je potrebno provoditi kontracepciju 6 mjeseci po prekidu terapije i ne smije se uzimati u trudnoći. Opasna je i profesionalna ekspozicija zdravstvenih radnica inhalacijskom pripravku, ako planiraju trudnoću.

STATINI (kategorija X) opisani su slučajevi fetalnih malformacija pa ih treba prestati uzimati u trudnoći. Ako ih je trudnica ipak uzimala, nije potrebno prekidati trudnoću.

LEFLUNOMID (kategorija X) izaziva značajne malformacije kod životinja, pa ga u trudnoći treba odmah prekinuti i uzeti tijekom 11 dana kolestiramin 3 puta dnevno od 8 g, jer pospješuje eliminaciju lijeka, prevenira mikrocefaliju i mentalnu retardaciju. Ako se planira trudnoća, potrebno je 3 mjeseca ranije prestati uzimati lijek.

ANDROGENI (kategorija X) u ženskog fetusa mogu izazvati malformacije genitourinarnoga trakta, dok na muški fetus ne utječu (2).

Distribucija lijeka ovisi o više faktora: gestacijskoj starosti, načinu na koji je lijek apliciran, fizičko kemijskim karakteristikama lijeka, placentarnoj razgradnji lijeka u fetusu.

Razvojem trudnoće povećava se površina hemokorionske membrane i uteroplacentarni protok krvi pa to uvjetuje veći prolaz lijeka u apsolutnom iznosu. Lijek će jače prolaziti u fetus ako mu je koncentracija u krvi majke veća i ako se primjenjuje intravenski. Primjenom lijeka per os, koncentracija lijeka u fetusu bit će manja.

Iako je trudnoća fiziološko stanje organizma žene, mnogi vanjski pokazatelji, npr. infekcije, ili unutarnji, kao što su bolesti majke druge geneze, značajan su zdravstveni problem koji zahtijeva multidisciplinarni pristup. Bolest je u trudnoći opterećena i posebnim emocionalnim stanjem buduće majke i njene obitelji.

ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

Pri liječenju infekcija u trudnoći važno je znati da svi antimikrobni lijekovi prolaze placentarnu barijeru pa je fetus izravno izložen potencijalnom štetnom djelovanju. Spoznaja o tome koliko neki antibiotik škodi zdravlju djeteta i žene temelji se na kliničkom isku-

stvu, jer pravih znanstvenih studija nema. Zna se da se u trudnoći mogu primjenjivati penicilini, cefalosporini, makrolidi, klindamicin i metronidazol.

Puerperalna sepsa u mnogim zajednicama svijeta još je glavni uzrok smrtnosti majke u puerperiju pa je primjena antibiotika od životne važnosti.

Korioamnionitis i infekcija amnionske tekućine mogu izazvati prerani porod (prije 29. tjedna), jer se zbog oslobađanja proinflammatoryh citokina interleukina 6 i TNF-a stvara arahidonska kiselina i prostaglandini, koji utječu na sazrijevanje cerviksa, kontrakcije uterusa, te time na prerani porod. Kod korioamnionitisa tijekom je polagan, a oštećenje ploda veže se za oštećenje bijele supstancije mozga i pluća. Ova stanja vrlo često izazivaju infekcije kojima je uzročnik: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, *Bacteroides* spp., *Gardnerella vaginalis*, streptokoki skupine B i *Escherichia coli*. Šire se ascendentnim putem iz rodnice u žena s vaginalnom infekcijom ali i u onih bez manifestnih simptoma. Obično se primjenjuju ampicilin i gentamicin. Za infekcije klamidijom, mikoplazmom i ureaplazmom lijek izbora je azitromicin ili eritromicin. Jedna od najčešće spolno prenosivih infekcija je sa *Clamydiom trachomatis*. U trudnica može izazvati upalu zdjelice te oftalmiju i subakutnu upalu pluća između 1. i 3. mjeseca djeteta.

Žene s bakterijskom vaginozom (poremećaj vaginalne flore s dominacijom anaeroba: *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., te *Mycoplasma hominis*) imaju povećan rizik pobačaja i prijevremenog poroda (3). Liječenje bakterijske vaginoze može smanjiti učestalost preranog poroda (4).

Trudnice imaju ponekad asimptomatske bakterijurije, koje u 20–30% trudnica mogu prijeći u akutni pijelonefritis (5). Najčešće se u liječenju rabe penicilini i cefalosporini.

Trudnoća zbog povišene razine spolnih hormona i smanjene stanične imunosti omogućuje i razvoj virusnih infekcija, kao što je to HPV-humani papiloma virus, koji inficira stanice epitela, a javlja se u dva oblika, kožnom (kondilomi) i sluzničnom. Žene s aktivnom HPV infekcijom sklone su spontanom pobačaju. Tablica 2. prikazuje podjelu antimikrobnih lijekova s obzirom na prihvatljivost primjene u trudnoći (6–8).

Među antimikrobnim lijekovima penicilini se najviše upotrebljavaju, jer prolaze placentu, a zbog niske liposolubilnosti ne postižu visoku koncentraciju u fetusu. Primjena u

Tablica 2. Podjela antimikrobnih lijekova prema FDA klasifikaciji (antibiotici i antifungici)

Kategorija B	Kategorija C	Kategorija D
klavulanska kiselina		
penicilini	imipenem s cilastatinom	amikacin
cefalosporini	gentamicin	tobramicin
meropenem	klaritromicin	metilmicin
eritromicin	sulfametoksazol s trimetoprimom	izepamicin
azitromicin	linezolid	streptomycin
klindamicin	vankomicin	tetraciklin
linkomicin	kinoloni	
metronidazol	mikonazol	
nitrofurantoin	ketokonazol	
amfotericin	flukonazol	
vankomicin	itrakonazol	

prvom trimestru u mnogih trudnica nije pokazala povećanu učestalost kongenitalnih malformacija.

Većina antivirusnih lijekova nalazi se u kategorijama od C do X prema FDA klasifikaciji. Gancilovir je, npr. u pokusnih životinja teratogen, karcinogen, embriotoksičan, izaziva zastoj rasta i aspermatogenezu. Smije se upotrebljavati samo u vitalnoj ugroženosti, npr. kod citomegalovirusa (CMV) infekcije. U kategoriji B je aciklovir koji nije teratogen, ali u visokim dozama može oštetiti kromosome. Centar za kontrolu i prevenciju bolesti smatra da je kod primarnog genitalnog herpesa i kod teških recidivirajućih stanja indiciran u trudnoći (9).

BOLESTI PLUĆA I SRCA

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOBP) u trudnica može zbog hipoksije znatno ugroziti rast i razvoj ploda. U trudnica koje boluju od astme, trudnoća može pogoršati respiratorni status, popraviti ili biti bez utjecaja na njega. Uporaba lijekova je opravdana da bi se osigurala dobra oksigenacija ploda, porod u terminu i uredna porodna težina.

Salbutamol (Ventolin) kao jedan od najčešćih bronhodilatatora nalazi se u kategoriji C, jer je pri visokim dozama izazvao rascjep nepca kod štakora. Pri primjeni u trudnoći nema pouzdanih podataka o štetnom učinku na dijete. Upotrebljava se i aminofilin (Aminophyllinum), a nema podataka o uočenoj teratogenosti. Pri liječenju opstruktivne bolesti pluća i nekontrolirane opstrukcije dišnih putova, veća je opasnost za trudnicu i dijete od potencijalne štetnosti lijeka, uz uvjet da je indikacija za uzimanje lijeka primjerna. Astma se u trudnoći liječi kao i izvan trudnoće.

Zbog hormonalnih i hemodinamskih promjena u trudnoći, povećana je učestalost aritmija, koje mogu biti stečene ili posljedica poznate bolesti srca, a mogu varirati od bezazlenih do vrlo opasnih. Aritmije se u trudnoći, uz dobro poznavanje naravi aritmija, specifičnosti hemodinamike i farmakodinamike lijeka (antiaritmika), te potencijalne štetnosti na majku i dijete, mogu dobro držati pod kontrolom. U prvom trimestru antiaritmike je preporučljivo izbjegavati, a potom treba izabrati najmanje štetan lijek čija učinkovitost opravdava nuspojave. Kod 50–60% trudnica najčešći poremećaj ritma je supraventrikularna i ventrikularna ekstrasistolija. Digoksin je zbog velikog iskustva u primjeni jedan od najsigurnijih u trudnoći. Rabi se za liječenje kardijalne dekompenzacije i aritmije u majke, ali i za liječenje fetalnih supraventrikularnih tahikardija. Od nuspojava moguć je prijevremeni porođaj i mala porođajna težina. β blokatori se smatraju neškodljivima u trudnoći, ali mogu izazvati fetalnu bradikardiju, zaostajanje u intrauterinom rastu, malu porođajnu težinu i prijevremeni porod (10). Blokatorima kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem) liječi se paroksizmalna supraventrikularna tahikardija, kojim se regulira frekvencija ventrikula pri fibrilaciji i undulaciji atrijsa.

ANTIKOAGULANSI

Ozbiljne su komplikacije trudnoće, poroda i puerperija tromboza i tromboembolija. Rizični su faktori promjene u protoku krvi, stjeci krvnih žila i sustavu faktora koagulacije. Ako dođe do aktivacije koagulacije, potrebno je preventivnim mjerama spriječiti nas-

tanak tromba. Prokoagulacijski i profibrinolitički sustav i stjenka krvne žile normalno su u ravnoteži. Žene s naslijeđenom ili stečenom trombofilijom imaju promijenjen hemostatski sustav koji pogoduje koagulaciji. Najčešće se tromboza javlja u dubokim proksimalnim venama lijeve noge. Otežano disanje, pleuritična bol u prsima, nedostatak zraka i suhi kašalj mogu biti znaci plućne embolije.

Najsigurniji je antikoagulans u trudnoći heparin (Heparin). U uporabi su nefrakcionirani i niskomolekularni, s tim da nijedan ne prelazi placentu. Prema FDA kategorizaciji svrstava se u grupu B. Nije opisano da bi liječenje heparinom imalo teratogeničke posljedice po dijete (11–12).

ANALGETICI

Bol bilo da je somatska, visceralna, neuralna ili miješana javlja se i u trudnoći. Opijati se rabe za suzbijanje jake boli visceralnog podrijetla, npr. kod pankreatitisa, tromboembolije ili trauma, te tijekom poroda za suzbijanje jakih bolova. Ubrajaju se prema FDA u kategoriju C, iako nije poznato teratogeno djelovanje. Za dijete su opasni, jer deprimiraju disanje, a izazivaju i sindrom sustezanja. Stoga ih treba davati kratko i ne prije poroda. Npr. petidin bi trebalo dati 1 sat prije poroda i.v. da se spriječi njegovo nakupljanje u krvi fetusa.

Acetilsalicilna kiselina je nesteroidni antireumatik uz antiagregacijsko djelovanje na trombocite. Preporuča se u trudnoći pri esencijalnoj trombocitemiji trudnica, jer tada povoljan učinak nadmašuje rizik. Acetilsalicilna kiselina prolazi placentu, ali zbog djelovanja placentalne esteraze koncentracija je u krvi djeteta nešto niža. Ne smije se davati tijekom trećeg trimestra trudnoće zbog:

- inhibicije djelovanja prostaglandina na srce ploda, pa ometa konačan razvoj srca, mogu nastati greške (ductus Botalli apertus i sl.)
- povećanog rizika intrakranijalnog krvarenja nedonoščadi
- povećanja perinatalnog mortaliteta
- smanjenja porođajne težine
- produljenja krvarenja u trudnica

Male doze (60–80 mg/dan) nisu rizične za prijevremeni porod, ne utječu na perinatalni mortalitet ni funkciju bubrega novorođenčeta, ne izaziva plućnu hipertenziju novorođenčeta i nema utjecaja na ductus arteriosus Botalli.

Metamizol (Alkagin, Analgin, Baralgin) treba izbjegavati u trudnoći, jer je primijećena veća učestalost Wilmsovog tumora i leukemije u djece majki koje su tijekom trudnoće uzimale taj lijek. Oštećuje i koštanu srž pa ga treba izbjegavati i svakako nije analgetik izbora.

Paracetamol je prema FDA klasifikaciji svrstan u kategoriju B. Po mehanizmu djelovanja inhibira sintezu prostaglandina djelujući centralno. Time je istaknutiji analgetski i antipiretski učinak, dok je protuupalni učinak odsutan. Prolazi placentalnu barijeru, ali ne dovodi do inhibicije prostaglandina fetusa pa nije povezan s teratogenim učincima. Da se pak izbjegne hepatotoksično djelovanje ne bi se smjelo prekoračiti 4 g/dan. To je lijek izbora za liječenje blage do umjerene boli i snižavanje temperature.

Općenito NSAR-i se mogu primjenjivati u I. i II. trimestru (kategorija B), ali više ne u III. trimestru (kategorija D)

Migrenska glavobolja, koja je inače češća u žena nego u muškaraca, javlja se i kod trudnica. Većina antimigrenoznih lijekova je u trudnoći kontraindicirana ili nema dovoljno pouzdanih podataka o neškodljivosti. Stoga se za liječenje migrenskih napada preporuča svjež zrak, hladni oblozi, zamračenje prostorije i slično, a od lijekova paracetamol sam ili u kombinaciji s kodeinom, te drugim NSAR koji imaju kategoriju B u I. i II. trimestru. Ako su glavobolje jako učestale i znatno ometaju život trudnice, može se ordinirati propranolol, ali on će uzrokovati manju porođajnu težinu, hipoglikemiju, bradikardiju i eventualno depresiju disanja, a sve su to prolazne nuspojave (2). Dihidroergotamin je kontraindiciran, jer može dovesti do prijevremenih kontrakcija.

Ostensen i suradnici (13) zaključili su i preporučili da:

- neselektivni ili selektivni COX inhibitori mogu spriječiti ili odgoditi ovulaciju,
- neselektivni COX inhibitori nisu teratogeni i mogu se primjenjivati u trudnoći,
- COX₂ inhibitore treba izbjegavati u trudnoći,
- nakon 20. tjedna trudnoće svi NSAR, osim acetilsalicilne kiseline u maloj dozi – manje od 100 mg/dan, mogu izazvati smetnje ductus arteriosus Botalli i oštetiti renalnu funkciju,
- sve NSAR osim malih doza acetilsalicilne kiseline, treba izbjegavati nakon 32. tjedna trudnoće

ANTIEPILEPTICI

Od svih oboljelih od epilepsije, 25% su žene reproduktivne dobi. Osobito je važno pri liječenju izabrati one koji će smanjiti učestalost napada uz male očekivane učinke terapije na razvoj ploda. Prije trudnoće žene koje boluju od epilepsije trebale bi proći genetičko savjetovanje i saznati da generalizirane konvulzije tijekom trudnoće mogu štetiti njima i plodu. Fenitoin, valproat, karbamazepin i fenobarbiton pripadaju kategoriji D rizika u trudnoći.

Najčešće su nuspojave antiepileptičke terapije kongenitalne malformacije, a češće se javljaju ako je majka uzimala više od jednog antiepileptika. Prema većem broju studija, eventualni konvulzivni napadaji tijekom trudnoće ne povećavaju rizik razvoja kongenitalnih malformacija, ali izazivaju bradikardiju fetusa zbog acidoze. Rizik nastanka malformacija raste s brojem antiepileptika (jedan – rizik 3%, dva – 5%, tri – 10%, četiri > od 20%), a povezuje se sa smanjenjem folne kiseline. Indukcija jetrenih enzima dovodi i do sniženja K vitamina zbog čega ga trudnice tijekom zadnja 4 tjedna trudnoće trebaju dobiti po 10 mg/danu, a novorođenče po rođenju 1 mg parenteralno.

Malformacije djece majki koje su uzimale antiepileptike opisuju se kao fetalni antikonvulzivni sindrom, te mogu biti izražene u minor i major formi. Kod minor forme malformacije ne ugrožavaju zdravlje djeteta, dok je u drugih poremećaj znatan, kao rascjep nepca, spina bifida, mikrocefalija i kongenitalne srčane bolesti.

Karbamazepin (Tegretol) kao triciklički antikonvulziv upotrebljava se od 1962., a prvi podaci o kongenitalnim malformacijama nastalim kao posljedica uzimanja karbamazepi-

na opisani su prije dvadesetak godina. Rosa je 1991. (14) opisao osam slučajeva spine bifide (defekt neuralne cijevi) u 1307 majki koje su bile tretirane lijekom tijekom trudnoće.

Potencijalno teratogeno djelovanje fenobarbitona u trudnoći opisano je 1964. kao razvoj kongenitalnih srčanih pogrešaka, rascjepa nepca i blažih poremećaja u razvoju glave i ekstremiteta, apstinencijski sindrom i dr.

Zbog važnosti problema, te teratogenosti i drugih antiepileptika, vodi se registar – European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EU-RAP) kao prospektivno, multicentrično praćenje trudnica s epilepsijom. Istraživanjem se želi utvrditi povezanost doze, učinka te vrste malformacije radi izrade smjernica za antiepileptičku terapiju u trudnoći. Antiepileptici većinom pripadaju kategoriji D, osim novijih (topiramata, lamotrigina, gabapentina) koji imaju kategoriju C.

Znanstveno je potvrđena važnost upotrebe folne kiseline u trudnoći, jer može smanjiti rizik nastanka kongenitalnih malformacija. Antiepileptici starije generacije smanjuju razinu folne kiseline pa su antagonisti folne kiseline. Folnom kiselinom se u SAD-u obogaćuju brašno, riža, tjestenina, a ženama s epilepsijom predlaže se uzimanje 4–5 mg folne kiseline dnevno (15), ako uzimaju starije antiepileptike, ili ako su već rodile dijete s malformacijama neuralne cijevi i to 3 mjeseca prije začeća i cijeli prvi trimestar.

BOLESTI ŠTITNJACE

I druge su bolesti trudnica indikacija za primjenu lijekova koji se u trudnoći ne bi trebali upotrebljavati, jer se ubrajaju u kategoriju D, npr. tireostatici. Neliječena hipertireoza u trudnoći može uzrokovati veće malformacije nego lijekovi pa je neophodno davati lijekove (propiltiouracil i metamizol – kategorija D) u dozi dovoljnoj da održi hormone malo iznad ili na gornjoj granici normale. U slučaju hipotireoze može se nesmetano davati levotiroksin (Euthyrox, Letrox), jer je u kategoriji A, dakle nije teratogen. Neliječena hipertireoza u trudnoći rezultira s većom učestalošću malformacija (3–6%). Lijekovi mogu u novorođenčadi izazvati strumu i hipotireozu, a pri primjeni metamizola aplasija cutis congenita (defekt kože na lubanji koji spontano zaraštava). Opisana je i mogućnost atrezije jednaka s traheozofagealnom fistulom. Radioaktivan jod je kontraindiciran i pripada riziku X.

PROTUUPALNI LIJEKOVI

Postoje i u trudnoći stanja koja zahtijevaju primjenu glukokortikoida, a to su alergijske bolesti, autoimune bolesti, kao sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis, polimiozitis, autoimuna hemolitička anemija, limfomi, plazmocitom, upalne bolesti crijeva, sarkoidoza pluća, nefrotski sindrom i dr. Uz ogromnu korist u navedenim stanjima, glukokortikoidi imaju veoma nepovoljne nuspojave. Prema FDA kategorizaciji, nose oznaku C rizika, dok prema Australskoj agenciji za lijekove, imaju kategoriju A za primjenu u trudnoći (16). Prema studijama na ženama s ulceroznim kolitisom, nije utvrđeno postojanje veće učestalosti kongenitalnih malformacija. Po nekima moguć je utjecaj na porođaj

nu težinu i mogućnost prolazne leukemoidne reakcije. Prava indikacija opravdava primjenu glukokortikoida.

U transplantiranih trudnica potrebno je provoditi terapiju imunosupresivnim lijekovima. Ciklosporini se u niskim dozama primjenjuju u trudnica s transplantiranim bubregom, bez podataka o mogućoj teratogenosti i bez utjecaja na imunološku funkciju djece (17).

Uz ciklosporin, mikofenolat mofetil i tacrolimus ubrajaju se u kategoriju C. Pri uporabi mikofenolat mofetila zabilježene su kongenitalne abnormalnosti (hipoplastični nokti, kraći 5. prst, malformacija lica, agenezija corpus callosa (18)).

U trudnica koje su uzimale tacrolimus zabilježeno je u novorođenčadi kao komplikacija hiperkalemija i poremećaj bubrega.

ANTIDIJABETICI

Tijekom trudnoće veoma je važnosti održavati normoglikemiju, kako kod žena s otprije poznatim dijabetesom tipa I. ili II., tako i kod gestacijskog dijabetesa. Kod žena s dijabetesom važno je planirati trudnoću u fazi dobre regulacije glikemije i održavati je tijekom trudnoće. Ishod trudnoće i frekvencije malformacije u izravnom su odnosu sa stupnjem majčine hiperglikemije. Preporuča se regulirati glikemiju dijetom, tjelovježbom i inzulinom (19). Inzulin je fiziološki lijek, a zbog veličine molekula ne prelazi placentalnu barijeru, osim u kompleksu s protutijelima (20). Za primjenu u trudnoći upotrebljava se višekратно davanje brzodjelujućeg inzulina ili dugodjelujući inzulin, iako bi najbolja regulacija bila kontinuiranom potkožnom infuzijom pomoću pumpi (21).

Uporaba ultrakratkodjelujućih analoga inzulina u trudnoći čini se sigurnom i u budućnosti se očekuje dokaz prednosti tih pripravaka u odnosu na humani inzulin (19), za razliku od postojećih dugodjelujućih analoga koji su kontraindicirani u trudnoći.

Od peroralnih hipoglikemika dolazi iznimno u obzir primijeniti glibenklamid (Euglucon) i metformin (Aglurab, Glucophage, Gluformin), ali nema dovoljno dokaza da se isto preporuča kao standardna praksa (22–24). Ostali oralni antidijetabetici nisu indicirani u trudnoći. Isto tako u trudnoći se ne bi smjeli uzimati ni drugi lijekovi koje dijabetičari vrlo često uzimaju, npr. statini i inhibitori ACE.

ANTIHIPERTENZIVI

Hipertenzija u trudnoći nastaje zbog poremećaja biohumoralnog odnosa vazodilatatora i vazokonstriktora specifičnih za gestacijsko tkivo i može završiti multisustavnim sindromom preeklampsije. Cilj je terapije hipertenzije u trudnoći spriječiti komplikacije, kao što su preeklampsija i eklampsija. Najčešće se u terapiji u nas upotrebljava metildopa, zatim urapidil (Ebrantil), nifedipin (Cordipin, Nifedipin), a β -blokatori rjeđe.

ACE inhibitori su kontraindicirani u 2. i 3. trimestru trudnoće (kategorija D), jer dovode do tzv. ACEI fetopatije, koja uključuje oligohidramnion, zaostajanje u intrauterinom rastu, hipokalvariju, renalnu displaziju, anuriju, bubrežno zatajenje te smrt. Uporaba

ACE inhibitora u 1. trimestru trudnoće ne povezuje se s neželjenim perinatalnim ishodi-
ma (kategorija C), te se smatra da nema teratogeni učinak, prvenstveno zbog mišljenja da
su fetalni bubrezi osjetljivi na učinke ACE inhibitora tek od 2. trimestra trudnoće.

Međutim, angiotenzin II receptori naširoko su rasprostranjeni u fetalnom tkivu pa bi
mogli imati važnu ulogu u fetalnom razvoju, a izlaganje ACE inhibitorima moglo bi po-
većati rizik od kongenitalnih malformacija. W.O. Cooper i suradnici proveli su važno is-
traživanje i objavili rezultate u lipanjskom broju *New England Journal of Medicine*.

U studiju je bilo uključeno 29 507 novorođenčadi (uključujući i mrtvorodenu djecu),
rođenu između 1985. i 2000. godine od majki nedijabetičarki, a podaci su uzeti iz Ten-
nesse medicinske baze podataka. Od ukupnog broja rođene djece, u ovoj studiji, 209 ih
je izloženo samo ACE inhibitorima u 1. trimestru trudnoće, 202 djeteta izložena su dru-
gim antihipertenzivima u 1. trimestru trudnoće, a preostalih 29 096 djece nije izloženo
nikakvim antihipertenzivima tijekom čitave trudnoće.

Novorođenčad izložena ACE inhibitorima imala je povećan rizik za veće kongenitalne
malformacije uspoređujući ih sa skupinom koja uopće nije uzimala antihipertenzive u
trudnoći.

U skupini koja je tijekom 1. trimestra bila izložena drugim antihipertenzivnim lijeko-
vima nije zabilježen povećani rizik za kongenitalne malformacije kardiovaskularnog i sre-
dišnjega živčanoga sustava u skupini koja je izložena ACE inhibitorima tijekom 1. trimes-
tra trudnoće.

ACE inhibitori su učinkoviti antihipertenzivi sa širenjem indikacija i znatnim poras-
tom uporabe (u zadnjih 7 godina 83%) kod žena u dobi između 15. i 44. godine života,
stoga je potreban oprez imajući u vidu ove podatke. Zaključno se može istaknuti da se uzi-
manje ACE inhibitora tijekom 1. trimestra trudnoće ne može smatrati sigurnim za čedo,
stoga ih treba izbjegavati (23).

VITAMINI

Vitamin A je teratogen ako se uzima tijekom trudnoće u većim dozama od 800mg. Sin-
tetski derivati retinola (etretinat, izotretinoin) i lokalni pripravak tretionina teratogeni su
i kontraindicirani tijekom trudnoće, ali i prije planiranja trudnoće, jer imaju dugo djelo-
vanje, te se nuspojave i oštećenja ploda javljaju čak nekoliko mjeseci nakon prekida tera-
pije (25). Trudnice treba upozoriti da se i lokalni pripravci u obliku krema i masti mogu
apsorbirati u organizam i oštetiti plod. Kontraindiciran je u trudnoći, jer je kategorija ri-
zika X (2).

Vitamini B skupine kao topljivi u vodi nemaju teratogen učinak, a adekvatan unos va-
žan je za normalan razvoj ploda. Nedostatak folne kiseline može izazvati poremećaj u raz-
voju neuralne cijevi djeteta. Vitamin C nije preporučljiv u trudnoći u visokim dozama,
jer ima podataka o posljedičnom razvoju skorbuta kod novorođenčadi.

U praksi se trudnicama vrlo često savjetuje uzimanje multivitaminskih preparata. Pre-
ma FDA kategorizaciji, svi imaju oznaku A, ali je potrebno paziti na kontrolirani unos A

vitamina, B₁₂, C, E i vitamina D. Unos vitamina ne bi trebao prekoračiti RDA, a isto tako ako se trudnica kvalitetno i hrani nema potrebe za uzimanjem nadomjestaka (2).

BILJNI PRIPRAVKI I OTC LIJEKOVI

Velika je opasnost za trudnicu uzimanje pripravaka, koje može nekontrolirano nabaviti u slobodnoj prodaji. Američko društvo pedijatara (American Academy of Pediatrics) upozorava da nekontrolirana uporaba biljnih čajeva može ugroziti organizam trudnice i nerođenog djeteta. Većina biljnih čajeva je mješavina komponenti, od kojih neke imaju vrlo složeno djelovanje. Osobito treba izbjegavati biljne pripravke u prvom trimestru trudnoće, a posebice se to odnosi na laksative, stimulanse miškulature maternice i bilje koje može izazvati vaginalna krvarenja.

Luccerna, Aloa vera i neven, na primjer u trudnoći imaju estrogenu aktivnost, a buhač i borovnica su poznati kao abortivna sredstva, pa su kontraindicirani.

Primjenu biljnih lijekova treba provoditi na promišljen način uz stručni nadzor i veliku pažnju. Pri liječenju bolesti u trudnica uključeni su zdravstveni radnici različitih profila, te je potreban visok stupanj kontrole.

ZAKLJUČAK

Zbog svih promjena kojima je zahvaćeno tijelo trudnica, zbog njihovog emocionalnog stanja i brige za zdravlje potomstva, trudnice treba poticati na neprekidno savjetovanje sa svojim liječnikom i ljekarnikom.

Pravilnim pristupom trudnici, savjetovanjem i brižljivim odabirom neškodljivog lijeka u slučaju nužnosti liječnik, klinički farmakolog i ljekarnik, aktivno sudjeluju u razvoju i rođenju zdravoga djeteta.

Trudnoća ne bi smjela biti stanje u kojem se bolesti ne liječe, već ih valja liječiti odgovarajućim lijekom uz najveći oprez.

Use of medicines in pregnancy

by P. Turčić

S u m m a r y

Pregnancy is a specific state in a woman's life, which is associated with an array of physiological as well as potentially pathological changes requiring treatment. In addition to modified pharmacokinetics of drugs due to the mentioned physiological changes, there is a risk of teratogenic drug effects on the fetus upon its passage through the placenta. The US Food and Drug Administration has proposed a classification of drugs for use in pregnancy and lactation. As trials cannot be performed in pregnant women for ethical reasons, caution in the use of drugs in pregnancy is even more strongly warranted. Drugs of choice for various pathological states in pregnancy are presented, and the potential

risks identified according to recent literature. The most common diseases in pregnant women that require continuous treatment or represent an unavoidable indication for the use of drugs in pregnancy are described. Due attention is paid to the uncontrolled use of over-the-counter medicinal products, use of vitamins, and the potential risk of cutaneous agents that may pose fetal risk by absorption. The need of an appropriate approach to pregnant women, difficulties and discomforts, careful choice of safe medication when necessary, and active roles of the physician and pharmacist are emphasized.

Literatura – References

1. J. Djelmiš i sur., Lijekovi u trudnoći i laktaciji, Josip Djelmiš, Zagreb 2003.
2. D. D. Briggs., Drugs in Pregnancy and Lactation, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia 2005.
3. S. L. Hiller i sur., NEJM, **333** (1995) 1737–1742.
4. M. Kekki i sur., Am J Obstet Gynecol, **97** (2001) 643–648.
5. P. Whalley, Am J Obstet Gynecol, **97** (1967) 723–738.
6. L. Bencarić, Registar lijekova, Zagreb, 2006.
7. B. Vrhovac i sur., Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003, 276–299.
8. B. Vrhovac i sur., Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003, 1577–1579.
9. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, MMWR, **51** (2002) 12–17.
10. C. Oakley i sur., Eur Heart J, **24** (2003) 761–781.
11. J. Djelmiš, A. Dražančić, M. Ivanišević, Gynaecol Perinatal, **1** (1992) 85–89.
12. M. Osten i sur., Arthritis Research and Therapy, **8** (2006) 209.
13. M. Ivanišević, J. Djelmiš, D. Mayer, Gynaecol Perinatal **8** (1999) 162.
14. F. W. Rosa, N Engl J Med, **324** (1991) 674–677.
15. M. S. Yerby, Epilepsia, **44** (2003) 33–40.
16. R. Cimaz i sur., Toxicol Lett **149** (2004) 155–162.
17. C. Le Ray., Obstet Gynecol **103** (2004) 1091–1094.
18. AMFS Drug information 03, Bethesda 2003.
19. J. M. Slocum, M. E. B. Soso, J Perinatal Neonatal Nursing, **16** (2002) 40–53.
20. P. A. Weis, F. Kainer, P. Pursner, G. Zehetleirner, U. Huttner, J. Haas, Early Hum Dev, **53** (1998) 145–154.
21. J. Pickup, H. Keen, Diabetes Care, **25** (2002) 593–598.
22. O. Langer, D. L. Conway, M. D. Berkus, E. M. J. Xenakis, O. Gonzales, N Engl J Med, **343** (2000) 1134–1138.
23. C. J. Glueck, N. Goldenberg, P. Streicher, P. Wang, Exp. Opin Pharmacotherapy **3** (2002) 1557–1568.
23. E. Hellmuth, P. Damm, L. Molsted-Pedersen, Diabet Med **17** (2000) 507–511.
25. W. O. Cooper, N Eng J Med **354** (2006) 2443–2451.

Primljeno: 13. srpnja 2006.