

Lijekovi u trudnoći

Barbarić, Monika; Šarčević, Barbara

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2013, 69, 439 - 452**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:929452>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



Lijekovi u trudnoći

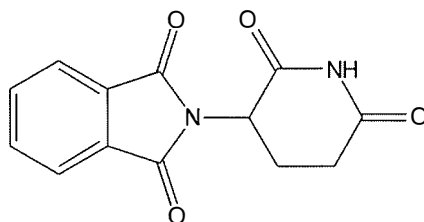
MONIKA BARBARIĆ, BARBARA ŠARČEVIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Liječnici, farmaceuti i ostali zdravstveni djelatnici koji brinu o zdravlju žena u njenim reproduktivnim godinama često pitaju planira li žena trudnoću ili je trudna, zbog mogućeg rizika štetnog djelovanja lijekova na trudnicu i njezino nerođeno dijete. Budući da je čak 50 % trudnoća neplanirano, tu je činjenicu važno znati pri propisivanju lijekova ženama generativne dobi (1). Djelovanje lijekova u trudnoći treba promatrati s aspekta i majke i ploda, a zdravstveni bi radnici trebali biti u mogućnosti procijeniti rizik za trudnicu ili nerođeno dijete prilikom potrebnog ili slučajnog uzimanja lijeka (2, 3). Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da čak 80–99 % trudnica uzima četiri do sedam lijekova tijekom trudnoće (1). Prema drugim studijama između 40 i 90 % trudnica uzme jedan ili više lijekova tijekom trudnoće (4). Većina lijekova može proći kroz posteljicu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrij i fetus (1, 4).

Općenita pretpostavka za lijekove i toksične tvari u okolišu je da na nerođeno dijete tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja mogu utjecati štetno (5). Spoznaja o štetnom djelovanju na fetus preko majke datira još od 1941., kada je N. Gregg, oftalmološki kirurg koji je radio u Australiji, uočio povezanost između infekcije trudnica rubeolom i rođenja djeteta s urođenim manama (6). Spoznaja da lijekovi mogu biti izrazito štetni u trudnoći datira od prije 40-ak godina kada se kod jutarnjih mučnina u trudnica primjenjivao popularan sedativ i antiemetik – talidomid (slika 1.).



Slika 1. Struktura talidomida

Talidomid je prvi put sintetiziran 1953. godine, a do 1961., kada je našao svoje mjesto na tržištima u 40 zemalja, već je bilo jasno da nešto nije u redu: u tri godine rođeno je oko 12.000 djece bez ruku ili nogu, s udovima nalik perajama (fokomelija, amelija), gluhih ili na drugi način teško deformiranih. Australski ginekolog W. McBride uočio je povezanost povećane učestalosti malformacija u djece s uzimanjem

talidomida tijekom trudnoće o čemu je putem pisma objavljenom u časopisu *The Lancet* obavijestio javnost (7). Lijek se pokazao teratogenim čak uslijed jednokratne primjene, između 28. i 50. dana trudnoće. Tijekom pretkliničkih ispitivanja nije dokazana teratogenost na gravidnim ženkama miševa i štakora, a kasnija ispitivanja dokazala su teratogenost na zamorčadi i majmunima (8). Zbog velikih i teških posljedica do kojih je talidomid doveo, često se u znanstvenoj i stručnoj literaturi koristi sintagma »talidomidska katastrofa«. Odštete koje su isplaćene roditeljima deformirane djece, ukupno su najveće u povijesti zbog teratogenog djelovanja nekog lijeka (9). Nakon talidomidske katastrofe, farmaceutske tvrtke svaki lijek promatraju kao potencijalno teratogen (4), iako je danas poznato manje od 30 lijekova s dokazanim teratogenim djelovanjem (1, 4).

Zbog etičkih razloga vezanih uz ispitivanje lijekova tijekom fetalnog razvoja, trudnice i njihova nerođena djeca nisu uključeni u klinička ispitivanja lijekova, čak ni u područjima koja su specifična za period trudnoće, kao jutarnje mučnine ili tokoliza. Posljedično, napredak u liječenju trudnica i razvoju lijekova za trudnice značajno zaostaje za liječenjem istih bolesti kod ostale populacije. Nažalost, neke neliječene bolesti majke (npr. dijabetes, epilepsija, AIDS) mogu neželjeno utjecati kako na majku, tako i na fetus (4, 10). Stoga, u racionalni pristup razvoja lijekova za trudnice treba uključiti procjenu rizika koji donosi neliječena bolest majke te kako se ona može odraziti na zdravlje nerođenog djeteta. Kod odabira terapije trebaju se uzeti u obzir dva individualna pacijenta, majka i nerođeno dijete te se odluka treba temeljiti na procjeni rizika i dobrobiti za oboje.

Ispitivanja štetnog djelovanja lijekova tijekom trudnoće i na plod obavljaju se na životinjama. Iako se kod životinja primjenjuju znatno više doze od onih terapijskih kod ljudi, dobiveni podaci su još nedovoljno sigurni za adekvatnu procjenu štetnosti u humanoj trudnoći, pa se za potpuniju sliku koriste podaci različitih globalnih baza podataka od kojih je najpoznatija baza Svjetske zdravstvene organizacije WHO (engl. *World Health Organization*) za praćenje nuspojava lijekova. Također se koriste i literaturni podaci o opisanim slučajevima kada su trudnice, ne znajući da su trudne, uzimale ili su zbog svoje bolesti morale uzimati određeni lijek, usprkos riziku štetnosti za plod koji taj lijek eventualno ima (11, 12).

ADME lijekova u trudnoći

Trudnoća (drugo stanje, graviditet) nastaje usađivanjem oplodene jajne stanice u endometriju maternice. Računa se od prvoga dana posljednje menstruacije, dakle uračunata su i prva 2 tjedna kada žena nije trudna, odnosno vrijeme do ovulacije (folikularna faza ciklusa). Trudnoća traje devet kalendarskih ili deset lunarnih mjeseci, odnosno 40 tjedana ili tri trimestra. Prvi trimestar traje do punih 15 tjedana, drugi od 16. do 27. tjedna, a treći od 28. do 40. tjedna. Prvih 12 tjedana trudnoće je stadij organogeneze – formiranja organa (13).

Farmakokinetika i metabolizam lijekova mnogo je složeniji za vrijeme trudnoće nego inače zbog utjecaja promijenjenih fizioloških parametara u majke koji mogu utjecati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju ADME (engl. *Administration-Distribution-Metabolism-Excretion*), na prolazak lijeka kroz placentu, te dodatnu reapsorpciju lijeka preko plodne vode (tablica 1.) (2, 4, 14).

Tablica 1. Fiziološke promjene u trudnoći (2, 4).

FUNKCIJA	PROMJENA
Apsorpcija	
pH želučanog soka	↑
pokretljivost želuca i tankog crijeva	↓
apsorpcija putem pluća	↑
periferna cirkulacija	↑
Distribucija	
minutni volumen srca	↑
protok krvi kroz pluća	↑
volumen plazme	↑
voda u tijelu	↑
volumen distribucije	↑
proteini plazme	↓
masnoće u tijelu	↑
Metabolizam	
aktivnost jetrenih enzima	↑↓
Eliminacija	
klirens bubrega	↑
eliminacija putem bubrega	↑

↑ = povećano
↓ = smanjeno

Apsorpcija

Pokretljivost želuca i tankog crijeva u trudnoći su smanjeni zbog količine progesterona, što može smanjiti T_{\max} (vrijeme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi) i C_{\max} (maksimalna koncentracija u plazmi), iako utjecaj na ukupnu bioraspoloživost može biti relativno mali. Povećanje želučanog pH, zbog smanjenja lučenja H^+ iona, kao i povećana proizvodnja sluzi mogu povećati ionizaciju slabih kiselina zbog čega će se njihova apsorpcija smanjiti u odnosu na apsorpciju slabih baza. Navedeno nije toliko značajno kod uzimanja lijeka podijeljeno u više doza, ali je bitno kod jednokratne oralne primjene lijeka (npr. analgetik ili emetik). Apsorpcija lijekova putem pluća može biti povećana. Intramuskularna apsorpcija lijeka je poboljšana uslijed povećane tkivne perfuzije i vazodilatacije (14, 15).

Distribucija

Tijekom trudnoće dolazi do povećanja intravaskularnog (volumen plazme) i ekstravaskularnog (grudi, maternica, periferni edem) sadržaja vode. Srčani minutni volumen i volumen krvi povećaju se do 40 %, primarno zbog povećanog volumena plazme. Ukupna tjelesna tekućina se povećava za 5–8 % te se stvara veći prostor unutar kojeg se hidrofilni lijekovi mogu distribuirati (4). Povećanje volumena distribucije lijeka (V_d) dovodi do smanjenja C_{max} nekih hidrofilnih lijekova. Kod nekih trudnica zamijećeno je da se pri uzimanju lijekova poput digoksina ili fenitoina kroz dulji vremenski period ne postiže odgovarajući terapijski odgovor (15).

Promjene u vezanju lijekova na proteine plazme javljaju se u trudnoći kao rezultat promjena u koncentraciji specifičnih proteina u krvi i promjena u afinitetu vezanja. Koncentracija albumina u plazmi se smanjuje te je moguće povećanje koncentracije slobodnog (nevezanog), farmakološki aktivnog lijeka (primjer povećanja koncentracije slobodne frakcije salicilata, antikonvulziva, nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, varfarina i diazepama u trudnoći) (15). Međutim, nevezani lijek se distribuira, podliježe različitim reakcijama biotransformacije i izlučuje se, zbog čega je u konačnici slobodna koncentracija lijeka neznatno promijenjena. Praćenje plazmatske koncentracije bitno je kod nekih lijekova npr. fenitoina (14). Kapacitet vezanja za proteine plazme zbog povećane razine slobodnih masnih kiselina i ukupnih lipida zajedno s hormonalnim promjenama u trudnoći može se smanjiti (4).

Koncentracija albumina u krvi pupčane vrpce značajno je niža nego u majčinoj krvi. U fetusu je smanjena koncentracija specifičnih veznih/transportnih proteina i drugačiji je afinitet vezanja lijekova u odnosu na majku, tako neki lijekovi (sulfonamidi, barbiturati, fenitoin, lokalni anestetici) imaju veći afinitet vezanja za majčine plazmatske proteine nego fetalne (8). U fetalnoj cirkulaciji je i tri puta manja razina α_1 kiselog glikoproteina nego što je u krvi majke (4). α_1 kiseli glikoprotein ima moguće imunomodulatorno djelovanje, veže i prenosi bazične i neutralne lipofilne lijekove endogenog (npr. steroidni hormoni) i egzogenog podrijetla te kisele lijekove kao što je fenobarbital (2). Zbog navedenog, ako lijek prijeđe placentu, u fetalnoj cirkulaciji će se pojaviti veća koncentracija slobodnog lijeka (4).

Masnoće se u tijelu trudnice povećavaju za oko 4 kg, stvarajući veći volumen raspodjele za lipofilne lijekove, ali je navedeno od manjeg praktičnog značenja (14). Nakupljanje masnoća tijekom trudnoće može povećati deponiranje lipofilnih lijekova u masnom tkivu što može uzrokovati produljeni učinak lijeka polaganim oslobađanjem iz masnog tkiva (15).

Metabolizam

Aktivnost nekih enzima jetre poput enzima CYP (engl. *cytochrome*) može biti smanjena ili povećana zbog promijenjene razine hormona estrogena i progesterona u trudnoći. Biotransformacija (posljedično i eliminacija) povećana je kod npr. fenitoina, mnogih antibiotika, pankuronija i paracetamola, a smanjena kod npr. teofilina i

koфеина (15). Aktivnost enzima CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C9 te uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) i to UGT1A4 i UGT2B je povećana te bi se stoga doza lijeka koji se metabolizira tim enzimima trebala povećati kako se ne bi izgubila učinkovitost lijeka. Nasuprot tome, aktivnost enzima CYP1A2 i CYP2C19 je smanjena pa se doza lijeka koji se metabolizira tim enzimima zbog potencijalne toksičnosti treba smanjiti. No, dostupni podaci o potrebi prilagodbe doza lijekova tijekom trudnoće zbog promijenjenog stupnja metabolizma su vrlo ograničeni, a uglavnom se temelje na opservacijskim studijama na malom broju žena (16).

Neki ekstrahepatični enzimi poput kolinesteraze imaju smanjenu aktivnost tijekom trudnoće što može utjecati na primjenu neuromuskularnih lijekova (14, 15).

U 3. mjesecu trudnoće fetalna jetra je sposobna oksidacijom aktivirati ili inaktivirati supstancije što može uzrokovati nakupljanje nastalih metabolita (2).

Izlučivanje

Tijekom trudnoće glomerularna se filtracija može povećati za 50 %. Izlučivanje lijekova u nepromijenjenom obliku poput npr. penicilina G i digoksina je povećano, što dovodi do nešto niže koncentracije lijeka u organizmu. Također, povećava se i izlučivanje aminoglikozida, cefalosporina, sulfonamida i litija. Dolazi do smanjenja poluvijeka za neke lijekove ($t_{1/2}$) (tablica 2.) što može biti dovoljno značajno da zahtijeva promjene u dozi ili vremenskom intervalu doziranja, kao npr. kod digoksina, nifedipina, labetalola, atenolala, perifernih miorelaksansa i litija (14, 15).

Klirens lijekova, kao što su rifampicin, koji se izlučuje putem bilijarnog sustava, može biti smanjen zbog utjecaja estrogena (14).

Tablica 2. Promjene u farmakokinetici određenih lijekova tijekom trudnoće (4).

Lijek	$t_{1/2}$ (min)		V_d (L)		CL (mL/min)	
	Trudnoća	Bez trudnoće	Trudnoća	Bez trudnoće	Trudnoća	Bez trudnoće
ampicilin	54,2 ± 3,9	69,6 ± 6,1	32,8 ± 2,5	34,5 ± 2,7	450 ± 31	370 ± 30
cefuroksim	44 ± 5	58 ± 8	17,8 ± 1,9	16,3 ± 2,1	282 ± 34	198 ± 27
imipenem	36 ± 8	41 ± 16	47,1 ± 14,8	18,9 ± 5,8	973 ± 47	338 ± 85
piperacilin	46,5 ± 10	53,7 ± 4,6	67,6 ± 11,8	41,9 ± 6,2	1538 ± 362	540 ± 75
azlocilin	65,4	72	15,4	24,7	126,1	195,7
nifedipin	81 ± 18	360			266 ± 105	27 ± 15
labetalol	102 ± 16	160			1704 ± 531	1430
sotalol	396 ± 36	558 ± 42	106,4 ± 8,1	87,3 ± 7,2	196 ± 24	109 ± 7
fenitoin	900 ± 314					

$t_{1/2}$ = poluvijek lijeka

V_d = volumen distribucije

CL = klirens

Transplacentarni transportni mehanizam

Placenta je jedinstveni membranski sustav u organizmu zbog toga jer dijeli dvije individue različitih genetskih karakteristika, fizioloških reaktivnosti i osjetljivosti prema ksenobiotičima. Razvoj djeteta s anatomske, genetske i metaboličke stajališta neposredno je ovisan o placenti (17). Molekule se iz majčine cirkulacije prenose jednim od tri načina: u slobodnom obliku otopljene u plazmi, vezane za transportne proteine ili vezane za eritrocite. Prijelaz kroz placentu uključuje kretanje molekula između tri odjeljka: majčine krvi, citoplazme sincitiotrofoblasta i krvi djeteta. Razina otopljenih tvari u svakom odjeljku ima ključnu ulogu u kontroli brzine kojom tvari prelaze placentu a ovisi o prvotnoj apsorpciji lijeka u majčin krvotok (4).

Transport tvari kroz placentu iz majke u dijete i obratno uspostavljen je već nakon petog tjedna života embrija (5). Većina lijekova prolazi kroz placentu. Intenzitet tog prolaska (količina, brzina i trajanje) ovisi o poznatim fizikalnim svojstvima lijeka kao što su:

- liposolubilnost – što je lijek topljiviji u mastima bolje će prolaziti kroz placentu i ulaziti u fetalnu cirkulaciju (npr. intravenski opći anestetik tiopental tijekom carskog reza prolazi gotovo trenutačno i može dovesti do sedacije ili apneje novorođenčeta),
- stupanj ionizacije (ionizacijska konstanta, pKa) – što je lijek više ioniziran slabije će prolaziti kroz placentalnu barijeru (sukcinnikolin i tubokurarin prolaze sporo i postižu vrlo niske koncentracije u fetusu dok salicilati prolaze brzo, jer je mala količina neioniziranog lijeka vrlo liposolubilna),
- veličina molekule – lijekovi male molekularne težine do 500, dobro prolaze kroz placentu, oni između 500 i 1000 prolaze teže, dok oni molekularne težine iznad 1000 prolaze teško (heparin kao velika molekula ne prolazi placentu te je lijek izbora u trudnoći, dok peroralni antikoagulansi poput varfarina imaju teratogeni učinak) (3, 8). Iznimku u pravilu veličine molekule čine majčini imunoglobulini i slični peptidi koji prolaze kroz placentu za sada nepoznatim selektivnim mehanizmom (8).

Oko 40 % umbilikalne krvi mimoilazi jetru ploda, reakcije biotransformacije i nastanak raznih metabolita može se odvijati i u placenti. Prolaz lijekova kroz placentu danas se koristi i za liječenje, tj. cilj terapijskog učinka je dijete a ne majka (npr. pri očekivanju preranog poroda radi poticanja sazrijevanja pluća djeteta, trudnici se sustavno daju kortikosteroidi) (3).

Na prijenos lijekova i drugih ksenobiotika koji se ponašaju kao slabe kiseline i baze utječe i pH gradijent između majčine i fetalne cirkulacije. pH majčine arterijske krvi je od 0,10 do 0,15 jedinica viši od pH u pupčanom krvotoku (17). Amnionska tekućina je, također, nešto kiseliya u odnosu na majčinu plazmu. Ako je slaba baza, neionizirani slobodni lijek prelazi placentu i postaje ioniziran i kao takav »zarobljen« u kiseloj fetalnoj cirkulaciji. Kiseliya okruženje fetalne krvi i amnionske tekućine

preferira ionizaciju i akumulaciju bazičnog lijeka, pa lijek može dostići veću koncentraciju u fetusu nego što je ona u majčinoj plazmi što može dovesti do toksičnog učinka na fetus (4).

Osim placentarne, druga barijera koju lijekovi prolaze je krvno-moždana barijera u fetusa. Prolazak lijekova kroz dvije spomenute barijere je od posebnog interesa te se intenzivno istražuje, posebno radi otkrivanja lijekova koji bi ciljano djelovali na fetus u slučaju prevencije transmisije infekcija s majke na fetus. Posebno se istražuju depopripravci koji bi se nakupljali u plodnoj vodi (2).

Placentarni ABC transporteri

Trofoblast je mjesto izmjene između majčine i fetalne cirkulacije. Kao barijera, trofoblast obiluje ABC transporterima (engl. *ATP binding cassette*) kao što su *P*-glikoprotein (*P*-gP, engl. *P-glycoprotein*) te MRP1, MRP2 i MRP3 (engl. *multidrug resistant protein*) (tablica 3.). Oni uz pomoć adenozin trifosfata (ATP), izbacuju supstrate iz placente. *P*-gP i MRP2 su eksprimirani na majčinoj strani trofoblasta, dok su MRP1 i MRP3 eksprimirani na fetalnoj strani. MRP transporteri mogu sniziti koncentraciju lijeka u stanicama putem efluksnog mehanizma (mehanizam izbacivanja). Na primjer, MRP1 i MRP3 transportiraju organske anione, potiču izlučivanje glutatija/glukuronid metabolita i tako sprječavaju njihov ulaz u fetalnu cirkulaciju. *P*-gP

Tablica 3. Placentarni efluksni transporter i neki njihovi supstrati (4).

TRANSPORTER	SUPSTRAT	TRANSPORTER	SUPSTRAT	TRANSPORTER	SUPSTRAT
P-gP	aktinomicin	MRP1	adriamicin	MRP3	
	doksorubicin		glutation		acetaminofen
	vinblastin		metotrexat		metotreksat
	morfin		afلاتoksin B1		glukuronid
	deksametazon		paklitaksel		leukotrien C4
	digitoxin		vinkristin		tenipozid
	ritonavir		metotreksat		etopozid
	levofloxacin	organski anioni			
	atorvastatin	metotrexat	topotekan		
	cerivastatin	vinblastin	doxorubicin		
	fenitoin	ceftriaxon	daunorubicin		
	paklitaksel	rifampicin	zidovudin		
	loperamid	estradiol	lamivudin		
	ketokonazol	doxorubicin	metotreksat		
indinavir	fenitoin	adriamicin			
eritromicin	cisplatin	irinotekan			
kortikosteron	indinavir	epirubicin			
			etopozid		
			indolkarbazol		

BCRP = engl. *breast cancer resistance protein*

je prisutan na apikalnoj strani membrane trofoblasta i transportira svoje supstrate u izvanstanični prostor, odnosno prema van. S obzirom da se može detektirati u placentalnom trofoblastu već od prvog trimestra, za pretpostaviti je da *P*-gP štiti fetus od amfipatskih ksenobiotika. Tolerancija fetusa će biti veća na lijek koji je *P*-gP supstrat nego na lijek koji to nije, zbog čega bi trudnice trebale koristiti lijekove koji su supstrati za *P*-gP transporter (4).

Klasifikacija lijekova u trudnoći

S obzirom na rizik teratogenog djelovanja procijenjen u animalnim studijama, te temeljem kontroliranih studija u žena i podacima iz literature kada su trudnice ne znajući da su trudne uzimale neki lijek ili su zbog svoje bolesti morale uzimati određeni lijek napravljeno je nekoliko klasifikacija lijekova koji se primjenjuju u trudnoći.

Prva klasifikacija napravljena je 1978. u Švedskoj, FASS klasifikacija (engl. *Swedish System of Approved Drugs*). Lijekovi su svrstani u 4 opće kategorije, od A do D. Američka FDA klasifikacija (engl. *Food and Drug Administration*), koja se i u nas koristi, uvedena je 1979. i svrstava lijekove u 5 kategorija (kategorije rizika A, B, C, D, X) (tablica 4.) (1, 18). No, definicije oznaka kategorija znatno se razlikuju između švedske i FDA klasifikacije, što je rezultiralo vrlo različitim podjelom lijekova u pojedinim kategorijama (19). Za razliku od FDA klasifikacije, švedski sustav je dobro prihvaćen među liječnicima i farmaceutima (19, 18). FDA klasifikacija zahtijeva nerealno visoku kvalitetu podataka, npr. dostupnost kontroliranih studija u trudnica kojima se nije uspio dokazati rizik za fetus za lijekove koji bi ulazili u skupinu A. Dakle, većini lijekova na tržištu SAD-a je dodijeljena C kategorija koja se tumači da »rizik ne može biti isključen« (19). Australija ima nešto drugačiju klasifikaciju lijekova, ADEC klasifikaciju, (engl. *Australian Drug Evaluation Committee*) u odnosu na SAD (FDA klasifikaciju), odnosno klasifikacija je sličnija švedskoj. Zbog pravnih razloga u Australiji, ali i drugdje, tvrtke koje proizvode lijekove u nekim slučajevima primjenjuju restriktivniju kategoriju koja se ne bi mogla opravdati na temelju dostupnih podataka. Za farmaceutske proizvode koji sadrže dva ili više aktivnih sastojaka, kategorizacija kombinacije se temelji na aktivnom sastojku koji spada u strožu restriktivniju grupu (20).

U 9. izdanju knjige »*Drugs in pregnancy and lactation*« iz 2011. glavni autor, profesor kliničke farmacije iz Californije (SAD) G. G. Briggess uz ostale autore navodi nedostatke FDA klasifikacije (5) te se smatra da bi se takvo razvrstavanje lijekova trebalo prestati koristiti, a za to navodi sljedeće razloge:

- kategorije rizika oslanjaju se na kliničke nalaze i pojednostavljaju mjeru rizika, ponekad su i zbujujuće,
- dovodi do nepotrebnih prekida željene trudnoće,
- odaje se netočan dojam da je rizik povećan od A do X i da lijekovi unutar iste kategorije imaju sličan potencijal rizika,

Tablica 4. Sažetak klasifikacije lijekova u trudnoći. FASS = švedska klasifikacija, ADEC = australska klasifikacija, FDA = američka klasifikacija (21).

KLASIFIKACIJA LIJEKOVA	KATEGORIJA RIZIKA	
FASS (Švedska)	A	nema dokaza o štetnosti
	B	nedovoljni podaci o štetnosti humanoј trudnoći
	B1	nema štetnog učinka na fetus u animalnim studijama
	B2	nepotpuni podaci u animalnim studijama
	B3	postoje podaci o štetnim učincima na fetus u animalnim studijama
	C	postoje podaci o štetnim farmakološkim učincima na fetus u humanoј trudnoći
ADEC (Australija)	D	uzrokuje ili se sumnja da uzrokuje štetni učinak na fetus u humanoј trudnoći
	A–D	kao u FASS klasifikaciji
FDA (SAD)	X	kontraindicirani u trudnoći
	A	kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus
	B	studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena
	C	studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus
	D	postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali potencijalna korist može prevagnuti potencijalni rizik
	X	kontraindicirani u trudnoći

- ne razlikuje se potencijalna toksičnost bazirana na ozbiljnosti, učestalosti, vrsti učinka na temelju doze lijeka i/ili perioda uzimanja te u kojem gestacijskom periodu s obzirom na navedeno rizik postoji,
- fokusira se samo na planirano propisivanje lijeka (terapiju), a neadekvatno rješava nehotično uzimanje ili izloženost.

U istoj knjizi za svaki lijek dane su preporuke za koje se pretpostavlja da bi bolje definirale potencijalne rizike i za koje autori vjeruju da bi mogle bolje pomoći zdravstvenim radnicima u određivanju potencijalnog rizika i dobiti zbog uzimanja ili izloženosti lijeku tijekom trudnoće (16 preporuka) i dojenja (8 preporuka).

Godine 2008. FDA je i predložila novo označavanje lijekova u trudnoći i u periodu dojenja koja bi isključila kategorizaciju i proširila preporuke za pojedini lijek. No, novi prijedlozi još nisu službeno u upotrebi, ali bi mogli biti u bliskoj budućnosti (5).

Kategorija rizika X

Lijekovi koji spadaju u kategoriju rizika X su lijekovi s izrazito velikim potencijalom štetnog, teratogenog učinka na plod dokazanog i kod ljudi i kod životinja. Apsolutno ih treba izbjegavati u trudnoći (11).

Vrsta malformacija, pri uzimanju lijeka ili izloženosti toksičnim tvarima koji su potencijalno teratogeni, ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena. U stadiju blastociste prije implantacije koji traje od 10. do 14. dana nakon oplodnje, embrij reagira načelom »sve ili ništa«, što znači da propada ili se oštećene stanice nadomjesto novim nediferenciranim stanicama. Zatim slijedi faza organogeneze koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija (15. do 60. dan trudnoće). Poslije 81. dana formiranje organa je završeno i lijek može utjecati na rast organa (3, 8). Svaka žena generativne dobi, bez uzimanja lijekova, ima 3–5 %-tni rizik da rodi dijete s malformacijom što predstavlja tzv. normalnu učestalost malformacija u općoj populaciji (22, 8). Malformacije su u tim slučajevima posljedica različitih drugih čimbenika (starost majke, određene genetske i druge bolesti, utjecaj okoline, prehrana, zračenje itd.) (11). Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije organa (morfološke i/ili funkcionalne, npr. oštećenje funkcija mozga) te karcinogeneza (npr. povećan rizik od adenokarcinoma vagine nakon puberteta kod ženskih fetusa izloženih dietilstilbestrolu) (8). Neka oštećenja mogu kao posljedicu imati smrt ploda već intrauterino (spontani pobačaj) ili nakon poroda (12).

Da bi se lijek definirao kao teratogen morao bi:

- izazvati karakterističnu deformaciju/deformacije sa znakovima selektivnosti za određeno tkivo ili organ,
- ispoljavati učinak u određenom stadiju razvoja ploda,
- pokazivati upravo proporcionalan odnos doze i učestalosti teratogenog učinka.

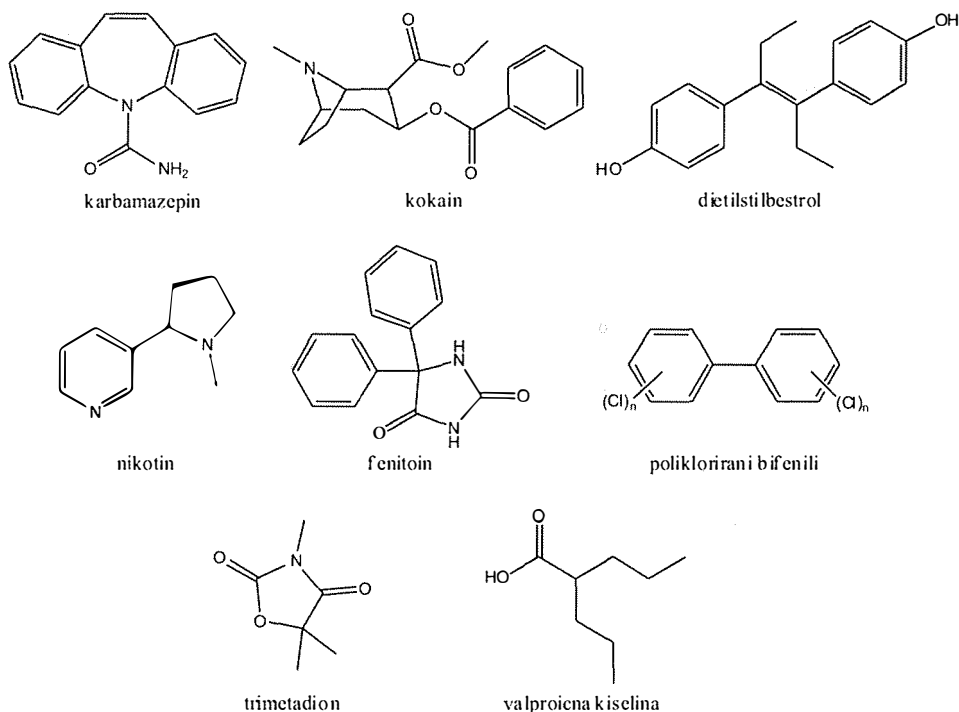
Mehanizam teratogenog učinka pojedinih lijekova nije u potpunosti razjašnjen i upravo ta okolnost nalaže oprez pri primjeni lijekova u trudnoći (3).

Teratogeno djelovanje lijekova, uz iznimku androgena, nekoliko antimikotskih lijekova, natrij valproata i derivata vitamina A, otkriveno je nakon humane primjene, a ne ispitivanjima u laboratoriju. Većina spoznaja o toksičnim učincima potječe od »upozorenja« liječnika o uočenim nuspojavama, a epidemiološke studije (postmarketički nadzor) mogu pružiti konačni dokaz za takve hipoteze. Neki lijekovi i drugi ksenobiotici osim što sami mogu biti štetni za fetus, mogu djelovati štetno i kroz interakciju s drugim (genetskim) čimbenicima i metaboličkim bolestima majke. Bitna je doza i vremenski period u kojem se lijek uzima, kao i u kojem tjednu trudnoće je lijek uzet. U X kategoriju svrstava se svega 30-ak lijekova. Valja napomenuti da značajan teratogeni potencijal imaju opojne droge, nikotin i alkohol. U tablici 5. (slika 2.) dan je pregled lijekova i ksenobiotika s dokazanim toksičnim djelovanjem na fetus. Za lijekove koji nisu na popisu nije sigurno dokazano da nisu štetni (2).

Tablica 5. Lijekovi i ksenobiotici s dokazanim toksičnim djelovanjem na fetus u humanoj trudnoći (2, 4, 8).

LIJEK I LI KSENOBIOTIK	UČINAK NA FETUS I NOVOROĐENČE
ACE inhibitori	anuria, smanjena osifikacija lubanje
alkohol	fetalni alkoholni sindrom
androgeni	maskularizacija ženskog fetusa
antimetaboliti	višestruke malformacije
benzodiazepini	sindrom ovisnosti novorođenčeta
karbamazepin	defekt neuralne cijevi, višestruke kongenitalne malformacije
kokain	spontani pobačaj, oštećenje CNS-a, unutrašnjih organa i bubrega
kumarinski antikoagulansi	kumarinski sindrom
dietilstilbestrol	vaginalna displazija i adenokarcinom
ionizirajuće zračenje	mikrocefalija, leukemija
predoziranje jodom	reverzibilni hipotiroidizam
olovo	kognitivna retardacija
litij	srčane anomalije (Ebstein)
metil-živa	cerebralna paraliza, mentalna retardacija
mizoprostol	spontani pobačaj, Moebius sindrom, oštećenja ekstremiteta
nikotin (pušenje)	intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porodaj, sindrom iznenadne smrti
penicilamin	hiperelastoza kože, rascjep usne i nepca
fenobarbital/primidon (antikonvulzivna doza)	srčane greške, rascjep usne, nepca, genitourinarnog trakta
fenitoin	fetalni hidantoinski sindrom
poliklorirani bifenili	mentalna retardacija, oboljenja imunološkog sustava, diskoloracija kože
retinoidi	oštećenja sluha, CNS-a, kardiovaskularnog sustava i skeleta
tetraciklin (nakon 15. tjedna)	diskoloracija i defekti zubi, poremećaj koštanog rasta
talidomid	fokomelija, malformacije unutarnjih organa
trimetadion	višestruke malformacije
valproična kiselina	spina bifida, višestruke malformacije

Novo lijekove preporučljivo je izbjegavati tijekom trudnoće dok sa ne skupi dovoljno podataka da bi ih se moglo točno klasificirati u neku od kategorija. Svaka trudnica prije uzimanja bilo kojeg lijeka, uključujući i OTC preparate te dodatke prehrani trebala bi se prethodno savjetovati (3, 11). U Hrvatskoj se od 1992. provode konzultacije o lijekovima za trudnice u Ambulanti za farmakoterapiju Zavoda za kliničku farmakologiju u KBC-u Zagreb, te se tamo iste nuspojave prijavljuju i



Slika 2. Strukture nekih lijekova i ksenobiotika s dokazanim toksičnim djelovanjem na fetus u humanoj trudnoći

preispituju (3). HALMED također svake godine objavljuje popis ozbiljnih nuspojava koje su pristigle prijavama sukladno Pravilniku o vigilanciji. Ove nuspojave svrstavaju se u kategoriju »medicinskih ozbiljnih stanja« te svaka prijavljena nuspojava dobiva svoju oznaku, tj. kriterij ozbiljnosti (23).

SAŽETAK

Budući da je čak 50 % trudnoća neplanirano, tu je činjenicu važno znati pri propisivanju lijekova ženama generativne dobi. Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da čak 80–99 % trudnica uzima četiri do sedam lijekova tijekom trudnoće. Prema drugim studijama između 40 i 90 % trudnica uzme jedan ili više lijekova tijekom trudnoće. Većina lijekova može proći kroz posteljicu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrij i fetus. Nažalost, i neke neliječene bolesti mogu neželjeno utjecati na majku, ali i na fetus. Stoga u racionalni pristup razvoju lijekova za trudnice treba uzeti u obzir i procjenu rizika koji donosi neliječena bolest majke te kako se ona može odraziti na zdravlje nerođenog djeteta. Kod odabira terapije u trudnoći trebaju se uzeti u obzir dva individualna pacijenta, majka i nerođeno dijete te se odluka treba temeljiti na procjeni rizika i dobrobiti za oboje.

Moguće štetno djelovanje lijekova na trudnicu i dijete ispituje se na životinjama. Dobiveni podaci su još nedovoljno sigurni za adekvatnu procjenu štetnosti u humanoj

trudnoći te se za potpuniju sliku koriste podaci različitih globalnih baza podataka za praćenje nuspojava lijekova te literaturni podaci o slučajevima kada su trudnice ne znajući da su trudne uzimale neki lijek ili su zbog svoje bolesti morale uzimati određeni lijek usprkos riziku štetnosti za plod koji taj lijek eventualno ima.

Farmakokinetika i metabolizam lijekova složeniji su za vrijeme trudnoće zbog utjecaja promijenjenih fizioloških parametara u majke koji mogu utjecati na ADME lijekova.

Postoji nekoliko klasifikacija lijekova koje se primjenjuju u trudnoći. Američka FDA klasifikacija koja se i u nas koristi, uvedena je 1979. i svrstava lijekove u 5 kategorija (kategorije rizika A, B, C, D, X). Lijekovi koji spadaju u kategoriju rizika X (30-tak lijekova) potencijalno su štetnog, teratogenog učinka na plod dokazan i kod ljudi i kod životinja te su apsolutno kontraindicirani u trudnoći.

Medicines in pregnancy

by M. Barbarić, B. Šarčević

Abstract

About 50 % of pregnancies are not planned and this information is very important when prescribing drugs to women in the generative phase. Studies on the use of medications in pregnancy have shown that as many of 80–99 % of pregnant women take four to seven drugs during pregnancy. According to other studies, between 40 and 90 % of pregnant women take one or more drugs during pregnancy.

Most drugs can pass through the placenta and have potential pharmacological and teratogenic effects on the embryo and fetus. Unfortunately, also some untreated diseases can affect both mother and fetus. Therefore, a rational approach to drug development for pregnant women should incorporate assessment of the risks of untreated maternal illnesses and how an untreated disease may influence the health of the unborn child. When selecting therapy, two individual patients should be taken into account, the mother and the unborn child, and the decision should be based on the assessment of risks and benefits for both.

Adverse effects of drugs on the pregnant woman and the child are tested on animals. The resulting data are still insufficient to ensure adequate assessment of the hazards in human pregnancy. For a more complete picture, use is made of the data obtained from various global databases of drug side effects and literature data about pregnant women unaware that they are pregnant taking a medication despite the risk of harming the fetus.

Drug metabolism and pharmacokinetics are much more complicated in pregnancy because of the impact of altered physiological parameters in the mother that may affect ADME.

There are several classifications of drugs applied in pregnancy. The first was made in 1978 in Sweden. FDA classification that is used in this country was introduced in 1979 and classifies drugs into 5 categories (risk categories A, B, C, D, X).

1. Francetić I. i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. 6. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.; 799–821.
2. Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation, Treatment Options and Risk Assessment. 2. ed. San Diego: Elsevier. 2007; 12–24.
3. Djelmiš J. i suradnici. Lijekovi u trudnoći. Zagreb: Nakladnik: prof. dr. sc. Josip Djelmiš, 2003; 9–11.
4. Koren G. Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. New York: McGraw-Hill. 2007; 5–10, 23–29, 85–106.
5. Briggs GG, Freeman KR, Yaffe JS. Drugs in Pregnancy and Lactation, 9. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams and Wilkins. 2011; xv–xxi.
6. Webster WW. Teratogen Update: Congenital Rubella. Teratology. 1998; 58: 13–23.
7. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letter to the Editor. Lancet. 1961; 2: 1358.
8. Huić M, Bilušić M. Lijekovi u trudnoći. Medicus. 2002; 11(1): 87–91.
9. <http://www.jutarnji.hr/talidomid-50-godina-poslije.bitka-za-film-koji-otkriva-istinu/274970/>, datum pristupa: 07.02.2013.
10. Thurmann PA, Steioff A. Drug treatment in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001; 39: 185–191.
11. http://cybermed.hr/clanci/lijekovi_u_trudnoci, datum pristupa: 07.02.2013.
12. <http://unsa.ba/s/images/stories/pdf/LIJEKOVI.pdf>, datum pristupa: 01.02.2013.
13. <http://www.poliklinika-zahi.hr/?p=115>, datum pristupa: 01.02.2013.
14. Dawes M, Chowienzyk JP. Pharmacokinetics in pregnancy, Best Pract Res Cl Ob. 2001; 15 (6): 819–826.
15. Blackburn S. Pharmacokinetic Changes in the Pregnant Woman, J Perinat Neonat Nur. 2012; 26(1): 13–14.
16. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44(10): 989–1008.
17. Maysinger D, Žanić-Grubišić T. Kemijske osnove biotransformacije lijekova. Zagreb: Školska knjiga. 1989; 9, 48–52.
18. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B, Sannerstedt R. Drug use During Pregnancy and Breast-Feeding: A classification sytem for drug information. Acta Obstet Gyn Scan. 1984; 63(126): 1–55.
19. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B, Ridley E. Drugs During Pregnancy An Issue of Risk Classification and Information to Prescribers. Drug Safety. 1996; 14(2): 69–77.
20. <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>, datum pristupa: 04.02.2013.
21. Källén B. Drugs in pregnancy – the dilemma of labeling. Drug Inf J. 1999; 33: 1135–1143.
22. <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf>, datum pristupa: 01.02.2013.
23. http://www.almp.hr/?ln=hr&w=farmakovigilancija&d=lista_ozbiljnih_nuspojava, datum pristupa: 07.02.2013.