

# Sigurnost primjene lijekova tijekom trudnoće i dojenja

---

Jakovljević, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:812868>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ivona Jakovljević**

**Sigurnost primjene lijekova tijekom trudnoće i dojenja**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## **POPIS KRATICA**

Vd- volumen distribucije

NSAID- nesteroidni protuupalni lijekovi

CYP- citokrom P450

GFR- brzina glomerularne filtracije

FDA- Američka agencija za hranu i lijekove

Da- dalton

ATP- adenzin trifosfat

MRP- protein multirezistentan na lijekove

P-glikoprotein- fosfoglikoprotein

BCRP- protein rezistencije za rak dojke



## SADRŽAJ

Sažetak.....	I
Abstract.....	II
1. UVOD.....	0
2. FARMAKOKINETIKA U TRUDNOĆI I PROCJENA SIGURNOSTI LIJEKOVA .....	1
2.1 Farmakokinetičke specifičnosti u trudnoći.....	1
2.2. Izvor informacija o sigurnosti lijekova u trudnoći.....	3
2.3. Klasifikacija lijekova prema riziku za teratogenost .....	5
2.4. Prolaz lijekova kroz posteljicu .....	7
2.5. Prolaz lijekova u majčino mlijeko .....	10
3. VRSTE NEGATIVNIH UČINAKA LIJEKOVA U TRUDNOĆI I DOJENJU.....	12
3.1. Teratogeneza.....	12
3.2. Čimbenici o kojima ovisi vrsta i težina anomalije.....	13
3.2.1. Gestacijska dob .....	13
3.3. Negativni učinci lijekova na dojenče .....	15
4. NAJČEŠĆE INDIKACIJE ZA FARMAKOLOŠKU TERAPIJU U TRUDNOĆI.....	16
4.1. Liječenje boli .....	16
4.2. Liječenje infekcija.....	18
4.3. Liječenje mučnine.....	20
5. APSOLUTNO KONTRAINDICIRANI LIJEKOVI U TRUDNOĆI .....	21
6. ZAKLJUČAK .....	22
7. ZAHVALA.....	23
LITERATURA .....	24
ŽIVOTOPIS.....	34

## **Sažetak**

### **Sigurnost primjene lijekova tijekom trudnoće i dojenja**

**Ivona Jakovljević**

Preko dvije trećine žena konzumira lijekove tijekom trudnoće, a otprilike polovina trudnica nije planirala trudnoću pa se u ranom i najosjetljivijem razdoblju fetalnog razvoja nerijetko javlja izloženost brojnim lijekovima. Proizvođači lijekova ne ispituju lijekove na trudnicama jer se to smatra neetičnim pa se procjena potencijalnih rizika primjene lijeka za majku i nerođeno dijete temelji na studijama provedenim na životinjama, muškarcima te ženama koje nisu trudne, na djelovanju drugih lijekova sa sličnim farmakokinetičkim osobinama koji imaju poznate nuspojave, na podacima o primjeni lijekova od strane trudnica dok još nisu znale da su trudne ili su imale indikaciju za primjenu lijeka unatoč riziku te na registrima trudnoća i urođenih mana. Prema navedenim podacima, FDA je još 1979. godine razvila klasifikaciju rizika primjene određenih lijekova u trudnoći, a 2015. godine su kategorije zamijenjene narativnim opisima koji se odnose na rizike u trudnoći, porodu, dojenju te rizike za reproduktivni sustav muškaraca i žena. Dojam da posteljica čini nepropusnu barijeru lijekovima, danas se naširoko smatra zabludom. Pokazalo se da gotovo svi lijekovi koji se daju u trudnoći u određenoj mjeri ulaze u cirkulaciju fetusa. Negativni učinci izloženosti lijeku u trudnoći mogu se manifestirati kao gubitak trudnoće, teratogenost, fetotoksičnost, nuspojave u novorođenčeta te odgođene nuspojave u djeteta u razvoju. Najčešće korišteni lijekovi u dojlja relativno su sigurni za dojenčad. Doza lijeka koju dojenče prima preko majčinog mlijeka općenito je mala i puno manja od poznatih sigurnih doza koje se inače daju novorođenčadi i dojenčadi. Štetni učinci nakon izlaganja lijekovima iz majčinog mlijeka uglavnom su neposredni, poput sedacije i iritacije dojenčeta te gastrointestinalnih tegoba. Preko 50% žena tijekom trudnoće koristi analgetike, 50-80% trudnica pati od mučnine, oko 50% i od povraćanja, a gotovo četvrtina žena prima antibiotike u trudnoći stoga je farmakološka terapija često neizostavan dio u trudnoći i dojenju.

**Ključne riječi:** trudnoća, dojenje, nuspojave lijekova, teratogenost

## **Abstract**

### **Safety of medication use during pregnancy and breastfeeding**

**Ivona Jakovljević**

Over two-thirds of women consume drugs during pregnancy, and approximately half of pregnant women did not plan to become pregnant, so in the early and most sensitive period of fetal development exposure to numerous drugs often occurs. Drug manufacturers do not test drugs on pregnant women because it is considered unethical, so the assessment of the potential risks of using the drug for the mother and the unborn child is based on studies conducted on animals, men and women who are not pregnant, on the effects of other drugs with similar pharmacokinetic properties that have known side effect, on the data on the use of drugs by pregnant women before they knew they were pregnant or had an indication for the use of the drug despite the risk, and on the registries of pregnancies and birth defects. According to the above data, the FDA developed a classification of the risks of using certain drugs during pregnancy as early as 1979, and in 2015 the categories were replaced by narrative descriptions related to risks in pregnancy, childbirth, breastfeeding and risks to the reproductive system of men and women. The impression that the placenta forms an impermeable barrier to drugs is now widely considered a misconception. It has been shown that almost all drugs administered during pregnancy enter the fetal circulation to some extent. Negative effects of drug exposure during pregnancy can manifest as pregnancy loss, teratogenicity, fetotoxicity, side effects in the newborn and delayed side effects in the developing child. The most commonly used drugs in nursing mothers are relatively safe for infants. The dose of the drug received by the infant through breast milk is generally small and much lower than the known safe doses normally given to newborns and infants. Harmful effects after exposure to drugs from breast milk are mostly immediate, such as sedation and irritation of the infant and gastrointestinal complaints. Over 50% of women use analgesics during pregnancy, 50-80% of pregnant women suffer from nausea, about 50% also from vomiting, and almost a quarter of women receive antibiotics during pregnancy therefore, pharmacological therapy is often an indispensable part of pregnancy and breastfeeding.

**Key words:** pregnancy, breastfeeding, drug side effects, teratogenicity

## 1. UVOD

Razumijevanje izloženosti nerođenog djeteta ksenobioticima iz majčine cirkulacije važna je stavka u farmakološkom liječenju trudnica (1). Većina lijekova koji se daju trudnicama mogu imati negativne učinke na dijete prije nego se posteljica u potpunosti razvije ili kasnije, ukoliko mogu barem u nekoj mjeri proći kroz placentu (2). S druge strane, treba uzeti u obzir ne samo potencijalne rizike zbog primjene određenog lijeka, već i rizike koje nosi sama bolest kada lijek nije primjenjen. Tako se dolazi do zaključka da se u svakom pojedinom slučaju procjenjuje omjer koristi i rizika primjene lijeka te se u slučajevima kada je lijek neophodan, on mora propisati usprkos rizicima (3).

Pri savjetovanju žena o uzimanju lijekova tijekom trudnoće uvijek je važno naglasiti da svi parovi imaju rizik od oko 3% da im se dijete rodi s velikom urođenom manom i da približno 15% svih potvrđenih trudnoća završi pobačajem, bez obzira na izloženost lijekovima (4). Ipak, potrebno je minimizirati rizike negativnih posljedica primjene lijekova tako da se lijek koristi samo kada je to neophodno, da se među terapijskim opcijama izabere lijek s najdužom primjenom i najviše podataka o sigurnosti, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu te dojiti dijete neposredno prije uzimanja lijeka, kako bi se koncentracija u mlijeku tijekom hranjenja što više snizila.

## **2. FARMAKOKINETIKA U TRUDNOĆI I PROCJENA SIGURNOSTI LIJEKOVA**

### **2.1 Farmakokinetičke specifičnosti u trudnoći**

Tijekom trudnoće organizam majke doživljava brojne fiziološke promjene u svrhu prilagodbe za rast i razvoj djeteta. Te promjene utječu na farmakokinetiku lijekova te ih je potrebno imati na umu prilikom propisivanja terapije trudnicama. Farmakokinetika se odnosi na interakciju lijekova i organizma tijekom izloženosti lijeku. Naime, fiziološke promjene tijekom trudnoće mijenjaju razinu koncentracije lijeka u plazmi što može rezultirati preniskom dozom i neadekvatno liječenom bolesti ili dozom povezanom s nuspojavama, a oboje može imati negativne posljedice na zdravlje majke i nerođenog djeteta (3). Glavni je cilj propisivanja lijekova u trudnoći i dojenju smanjiti negativne učinke lijekova na majku i dijete te istodobno pružiti neophodnu terapiju trudnicama i dojiljama (3).

Potrebno je tako izabrati lijek i prilagoditi dozu da štetni učinci za majku i dijete budu svedeni na minimum. Treba uzeti u obzir ne samo potencijalne rizike zbog primjene određenog lijeka, već i rizike koje nosi indikacija za lijek kad on nije primjenjen. Tako se dolazi do zaključka da se u svakom pojedinom slučaju procjenjuje omjer koristi i rizika primjene lijeka te se u slučajevima kada je lijek neophodan, on mora propisati usprkos rizicima (3). Kad se radi o dojenju, moramo procijeniti jesu li veći pozitivni efekti dojenja ili negativni efekti koje bi lijek mogao izazvati kod dojenčeta ukoliko dospijeva u majčino mlijeko. Također treba poznavati i izbjegavati lijekove koji mogu utjecati na proizvodnju majčinog mlijeka, ako oni nisu neizostavan dio terapije (3).

Farmakokinetika proučava apsorpciju, distribuciju, eliminaciju, metabolizam te transport lijekova (5). Apсорpcija lijeka jest proces u kojem lijek od mjesta primjene dospijeva u sistemni krvotok. U trudnoći mučnina i povraćanje, smanjeno lučenje želučane kiseline, povećano lučenje želučane sluzi i usporena crijevna peristaltika predstavljaju posebne okolnosti koje mogu promijeniti specifičnosti apsorpcije određenog lijeka primjenjenog peroralnim putem (5) (6) (7) (8). Ipak, istraživanja su pokazala da gastrointenstinalne promjene u trudnoći ne utječu u velikoj mjeri na apсорpciju lijekova (5). U trudnoći je povećana apсорpcija lijekova u plućima te intramuskularno (9).

Distribucija lijeka je raspodjela lijeka u krvi i drugim tkivima nakon apsorpcije. Na nju utječu razni parametri poput perfuzije tkiva, lipofilnosti i vezanja na plazmatske proteine (5). Volumen distribucije ( $V_d$ ) je farmakokinetički parametar koji predstavlja teoretski prostor u tijelu unutar kojeg se nalazi lijek (10). U trudnoći dolazi do povećanja srčanog minutnog volumena zahvaljujući povećanju udarnog volumena i ubrzanju srčane akcije (11) (12). Osim toga, povećava se volumen plazme i ukupni volumen vode u tijelu te se zbog toga povećava volumen distribucije hidrofilnih lijekova, a smanjuje se njihova koncentracija u plazmi (5) (11) (13). S druge strane, dolazi do smanjenja koncentracije albumina i drugih plazmatskih proteina zbog čega su slobodne frakcije lijekova veće i pogoduju većoj raspodjeli u tkivima (5) (14). Neki od lijekova kod kojih dolazi do porasta koncentracije slobodne frakcije u trudnoći su salicilati, antikonvulzivi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), varfarin i diazepam (15). Ipak, budući da se nevezan lijek raspodjeljuje po tkivima, on podliježe metabolizmu i eliminaciji pa je naposljetku slobodna koncentracija lijeka nepromijenjena (9).

Metabolizam lijekova farmakokinetički je proces u kojem dolazi do inaktivacije ili, rjeđe, aktivacije lijeka pomoću enzimskih sustava. Jetra predstavlja glavni organ u metabolizmu lijekova. Ondje se modificiranje lijekova odvija u dvije faze. Prva je faza oksidacije, redukcije i hidrolize koja je pretežno posredovana enzimima iz obitelji citokroma P450 (CYP) (5). Neki enzimi iz te obitelji imaju smanjenu, a neki povećanu aktivnost u trudnoći (16). Nerijetko slijedi druga faza u kojoj dolazi do konjugacije s glukuronskom kiselinom, sulfatima i drugim spojevima u svrhu lakšeg izlučivanja u urin ili žuč (5). I u drugoj fazi eliminacije dolazi do promjene aktivnosti određenih enzima, ali nema dovoljno podataka o tome koliko te promjene utječu na kliničku potrebu za korigiranjem doze (16) (17).

Eliminacija lijeka jest njegovo uklanjanje iz organizma i ono se najčešće odvija u bubrezima. Izlučivanje lijeka bubrezima ovisi o glomerularnoj filtraciji, tubularnoj sekreciji i reapsorpciji (5). Brzina glomerularne filtracije (GFR, glomerular filtration rate) znatno se povećava već tijekom prvog trimestra, no eliminacija lijekova bubrezima ipak nije univerzalno povećana za sve lijekove zbog različitosti u tubularnoj sekreciji i reapsorpciji (18) (19) (20). Za lijekove poput digoksina, nifedipina, labetalola, atenolala i perifernih miorelaksansa potrebno je promijeniti dozu ili vremenski interval doziranja zbog značajnog smanjenja poluvijeka u trudnoći (9) (15).

## **2.2. Izvor informacija o sigurnosti lijekova u trudnoći**

Proizvođači lijekova ne ispituju lijekove na trudnicama jer se to smatra neetičnim, a posljedica je toga da se nijedan od takvih lijekova ne preporučuje za uporabu tijekom trudnoće i dojenja (21). Međutim neke se farmakoterapije ne bi smjele prekidati čak ni tijekom trudnoće i dojenja jer bi neliječenje tih bolesti uzrokovalo veće štete nego što ih sami lijek potencijalno može uzrokovati. Zapravo je mali broj lijekova koji imaju dokazane štetne učinke na dijete, ali je strah među trudnicama, dojiljama i pružateljima zdravstvene skrbi velik zbog nedostatka pouzdanih informacija o sigurnosti lijekova (8).

Procjena potencijalnih rizika primjene lijeka za majku i nerođeno dijete temelji se na studijama provedenim na životinjama, muškarcima te ženama koje nisu trudne, na djelovanju drugih lijekova sa sličnim farmakokinetičkim osobinama koji imaju poznate nuspojave za majku i dijete, na podacima o primjeni lijekova od strane trudnica dok još nisu znale da su trudne ili su imale indikaciju za primjenu lijeka unatoč riziku potencijalnog štetnog djelovanja na dijete te na registrima trudnoća i urođenih mana (3) (2) (22).

Prijenos i metabolizam lijekova značajno varira među vrstama što otežava interpretaciju podataka iz studija na životinjama u smislu predviđanja djelovanja tih lijekova u humanoj trudnoći (23). Stoga podaci iz istraživanja štetnog djelovanja lijeka na plod u životinja nisu dovoljno sigurni za valjanu procjenu rizika kod ljudi pa se za pouzdanije informacije koriste podaci iz raznih globalnih baza podataka (16). Svjetska zdravstvena organizacija je razvila program praćenja nuspojava lijekova diljem svijeta te je tako nastala najpoznatija takva baza podataka Vigibase (24).

Kada se lijek pojavi na tržištu, ako je vjerojatna njegova uporaba od strane trudnica i dojilja, važno je pažljivo prikupljati podatke kako bismo identificirali i bolje shvatili eventualne rizike vezane uz takvu primjenu, čak iako nema posebne sumnje vezane uz sigurnost lijeka (3). Ovakvo prikupljanje podataka s vremenom će postati izvor pouzdanih informacija za pružatelje zdravstvene skrbi, kao i za trudnice i dojilje vezano za izloženost određenim lijekovima u tim stadijima trudnoće ili dojenja (3) (2).

Kod trudnica, treba nastojati izbjegavati nepotrebno davanje lijekova, propisivati lijekove koji su već dugo na tržištu i koji su se pokazali neškodljivima te ih treba propisivati u najmanjoj

učinkovitoj dozi. Ukoliko postoje podaci o štetnom djelovanju nekog lijeka, potrebno ga je zamijeniti učinkovitom alternativnom opcijom, ako takva postoji (8).



### **2.3. Klasifikacija lijekova prema riziku za teratogenost**

Brojne žene zahtijevaju liječenje tijekom trudnoće zbog svojih kroničnih bolesti kao što su epilepsija, dijabetes, hipertenzija ili astma. Uskraćivanje terapije nepovoljno bi se odrazilo na majku i dijete stoga je bilo potrebno pronaći način kako procijeniti korist i rizik od primjene pojedinih lijekova tijekom trudnoće (25).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, Food and Drug Administration) razvila je, 1979. godine, klasifikaciju lijekova prema riziku njihove primjene u trudnoći temeljenu na istraživanjima na životinjama, kontroliranim studijama na trudnicama te na podacima o primjeni lijekova od strane trudnica dok još nisu znale da su trudne ili koje su imale indikaciju za primjenu lijeka unatoč riziku potencijalnog štetnog djelovanja na dijete (26) (22) (16) (25). Izvorna je klasifikacija prilagođena 2015. godine kako bi informacije o lijekovima učinila smislenijim i korisnijim za liječnike i trudnice (25).

Izvorna klasifikacija sadržavala je 5 kategorija rizika; A, B, C, D i X (25) (27). Lijekovi iz kategorije rizika A podvrgnuti su kontroliranim studijama na ženama te nisu pokazali rizik za fetus. Lijekovi kategorije B testirani su na gravidnim životinjama te nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija na ženama ili studije na životinjama pokazuju štetne učinke koji nisu potvrđeni kontroliranim studijama na ženama. Lijekovi skupine C na životinjskim studijama su pokazali teratogeni učinak te nisu provedene studije na ženama ili nisu dostupne studije na ženama i životinjama. U tom slučaju lijek treba dati samo ako je korist veća od potencijalnih rizika. Za lijekove iz kategorije D postoje dokazi fetalnog rizika u ljudi, ali korist može opravdati taj rizik u životno opasnim situacijama, kod teških bolesti kod kojih nema drugog lijeka ili ako sama bolest ima veću učestalost malformacija, kao što je slučaj u hipotireoze i epilepsije. Lijekovi kategorije X imaju potvrđen teratogeni učinak u studijama na životinjama i ženama ili je dokaz fetalnog rizika u ljudi potvrđen empirijski. Ovi su lijekovi kontraindicirani u trudnica te korist od lijeka ne nadmašuje njegove rizike (27).

Navedene kategorije sada su zamijenjene narativnim naslovima i podnaslovima koji se odnose na rizike u trudnoći, porodu, dojenju te rizike za reproduktivni sustav muškaraca i žena. Poglavlje o trudnoći pruža informacije o doziranju i potencijalnim rizicima za razvoj fetusa te podatke iz registra o tome koliko su trudnice zahvaćene negativnim učincima lijeka. U poglavlju o dojenju pružaju se informacije o tome smije li se lijek koristiti tijekom dojenja, saznanja o aktivnim

metabolitima u mlijeku te o kliničkim učincima na dojenče. Mogu biti uključeni i savjeti o vremenu dojenja kako bi se izloženost dojenčeta svela na najmanju moguću mjeru. U poglavlju koji se odnose na žene i muškarce reproduktivne dobi, navedene su relevantne informacije o testiranju trudnoće prije, tijekom ili nakon terapije te o učinku lijeka na plodnost ili eventualni gubitak trudnoće (25).

Treba uzeti u obzir način na koji procjenjujemo teratogeni učinak lijeka. Naime, ako nekom lijeku koji uglavnom rezultira mrtvorodenošću ili spontanom pobačajem, ispitujemo samo utjecaj na kongenitalne anomalije, mogli bi doći do krivog zaključka i podcijeniti njegovo teratogeno djelovanje. Osim toga neki negativni učinci dugotrajne izloženosti lijekovima postaju uočljivi tek kasnije u razvoju djeteta, bez obzira na to kad se izloženost odvila. O svemu tome bi trebalo misliti pri vođenju istraživanja na ovu temu. Nadalje, novorođenčad s prirođenim anomalijama čine oko 3% sveukupnog broja novorođenih, a postotak pojedinih anomalija je još manje. Uz to, trudnice su manje izložene određenim lijekovima, a sve navedeno zajedno dovodi do činjenice da primjena nekog lijeka u trudnoći teško dovodi do statistički značajnog porasta kongenitalnih anomalija te stoga može doći do zabune u smislu određivanja sigurnosti lijeka. (3).

Kategorizacije lijekova u većini slučajeva ne daju neosporive upute za uzimanje ili neuzimanje lijeka, već je klinička interpretacija potrebna za svaki pojedinačni slučaj (25).

## 2.4. Prolaz lijekova kroz posteljicu

Posteljica je organ koji predstavlja vezu između krvotoka majke i djeteta, ali djeluje i kao barijera za zaštitu djeteta od ksenobiotika iz majčine krvi (1). Građena je od 20-40 kotiledona, funkcionalnih vaskularnih podjedinica placente (23) (28) koje sadrže po jedno stablo korionskih resica. Stablo resica sastoji se od središnje fetalne kapilare, strome i vanjskog sloja trofoblasta koji je oplavljen majčinom krvi. Korionske resice plutaju u prostoru koji je s majčine strane ograničen bazalnom, a s fetalne strane korionskom pločom (1). Placentarnom barijerom smatra se sloj tkiva koji odvaja majčinu od fetalne krvi, a to su endotelne stanice fetalnih kapilara, stroma korionskih resica, citotrofoblast i sinciotrofoblast (23).

Glavna uloga posteljice je prijenos hranjivih tvari i kisika iz majčine cirkulacije u cirkulaciju fetusa te uklanjanje produkata metabolizma fetusa do majčine cirkulacije. Osim toga, mjesto je sinteze hormona, peptida i steroida koji su neophodni za uspješnu trudnoću. Mjera u kojoj lijekovi dospijevaju do fetalne cirkulacije određena je i djelovanjem enzima placentarne faze I i II koji metaboliziraju lijekove. Ipak za većinu lijekova metabolizam u placenti nije značajan čimbenik u ograničavanju njihovih prijenosa kroz placentu (1).

Pri propisivanju lijekova trudnici, liječnik mora biti svjestan da je prijenos lijeka do fetusa gotovo neizbježan (21). Majčina krv vaskularizira posteljicu tijekom embrionalnog razdoblja i fetoplacentna cirkulacija se ne uspostavlja sve do otprilike desetog tjedna trudnoće, stoga se lijekovi prisutni u majčinoj krvi tijekom prvih 10 tjedana gestacije mogu dostaviti embriju putem difuzije kroz izvanstaničnu tekućinu te mogu ometati organogenezu i morfološki razvoj embrija. Osim toga, dojam da posteljica čini nepropusnu barijeru lijekovima danas se naširoko smatra zabludom. Pokazalo se da gotovo svi lijekovi koji se daju u trudnoći u određenoj mjeri ulaze u cirkulaciju fetusa i to pretežno pasivnom difuzijom (1).

Prvi korak prijenosa lijeka kroz placentu je prokrvljenost placente majčinom krvi te propusnost placentarne membrane. Brzina prolaska lijeka kroz membranu pasivnom difuzijom izravno je povezana s površinom dostupnom za izmjenu (3,4–12,6 m<sup>2</sup>), debljinom membrane (4–100 μm) i protokom krvi kroz membranu (50–600 mL/min), a veliki rasponi u tim parametrima rezultat su strukturnih promjena posteljice tijekom trudnoće (29)(30). Kako je većina lijekova male molekularne mase i dobro topljiva u lipidima, ograničavajući čimbenik u prijenosu istih je upravo protok krvi kroz placentu (31). Povremeno smanjenje placentarnog protoka tijekom

trudova i porođaja ne samo da može odgoditi prijenos lijekova u fetus, već može odgoditi i uklanjanje lijekova koji su već u fetusu (1).

Pasivna difuzija se smatra dominantnim načinom prijenosa lijekova od majke ka fetusu pa se može reći da je placentarni prijenos lijekova određen njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima poput liposolubilnosti, vezanja na proteine plazme, polariteta i molekularne težine (32) (5). Osim toga, količina lijeka koja prolazi pasivnom difuzijom određena je i koncentracijom istog lijeka u majčinoj cirkulaciji te svojstvima posteljice (1). Neionizirani spojevi niske molekularne težine, dobro topljivi u lipidima te slabo vezani za proteine plazme lako prelaze kroz placentarnu barijeru (1) (5). Lijekovi molekularne težine preko 1000 daltona (Da) vrlo slabo prolaze kroz posteljicu, a taj podatak ima kliničke implikacije. Naime, različite vrste heparina imaju raspon molekularne težine 3000–15 000 Da te ne prolaze kroz placentu pa se smatraju sigurnima za upotrebu kod trudnica (33) (34) (35) (36) Ipak, većina lijekova ima molekularnu težinu manju od 500 Da pa ona rijetko ograničava brzinu prijenosa lijeka kroz placentu (1). Primjerice, intravenski opći anestetik tiopental izrazito je liposolubilna te tijekom carskog reza gotovo trenutno prolazi kroz placentu i može uzrokovati sedaciju ili apneju neonatusa (16). Ako brzina prijenosa nije prespora, konačni rezultat pasivne difuzije jest izjednačavanje koncentracije lijeka u majčinoj i fetalnoj cirkulaciji (1).

Osim pasivne difuzije, lijekovi prolaze kroz posteljicu aktivnim transportom. Ovakav prijenos zahtjeva energiju koja se obično dobiva hidrolizom adenozin trifosfata (ATP) ili iz transmembranskog elektrokemijskog gradijenta kojeg osiguravaju natrijevi, vodikovi i klorovi ioni. Lijekovi koji se prenose aktivnim transportom često su strukturno slični endogenim supstratima kao što su aminokiseline, glukoza i vitamini. Aktivni transporteri smješteni su ili na apikalnoj membrani s majčine strane ili na bazalnoj membrani s fetalne strane te pumpaju lijekove u ili iz sinciotrofoblasta (1). Neki od najpoznatijih transportera spadaju u obitelj proteina multirezistentnih na lijekove (MRP, multidrug resistance protein), a među njima su najistraživaniji fosfolipoprotein (P-glikoprotein) te protein rezistencije na rak dojke (BCRP, breast cancer resistance protein) (5). Na apikalnoj membrani eksprimiran je P-glikoprotein i MRP2, dok su na bazalnoj strani eksprimirani MRP1 i MRP3 (16) (37)(38). Svi ovi proteini uz pomoć ATP-a izbacuju svoje supstrate iz placente, štiteći plod od štetnog utjecaja ksenobiotika (16).

Olakšana difuzija se smatra manje važnim mehanizmom prolaska lijekova kroz posteljicu, a za pinocitozu i fagocitozu se smatra da su prespori procesi da bi postigli ikakve značajne koncentracije lijeka u fetalnoj cirkulaciji (1).

## 2.5. Prolaz lijekova u majčino mlijeko

Podaci o izlučivanju pojedinog lijeka u majčino mlijeko ponajprije se temelje na životinjskim studijama, a saznanja o izlučivanju u humano mlijeko temelje se uglavnom na jednokratnim mjerenjima uz nedostatne popratne informacije vezane za doziranje, vrijeme od aplikacije lijeka do uzorkovanja, frekvenciju i duljinu dojenja (8).

Na koncentraciju lijeka u majčinom mlijeku utječe koncentracija lijeka u plazmi majke, sposobnost lijeka da se veže na proteine plazme, molekularna težina, ionizacija, topljivost lijeka u lipidima te farmakogenomika majke. Primarni način ulaska lijekova u majčino mlijeko jest pasivna difuzija. Lijekovi koji imaju veliki volumen distribucije, poput sertalina, imat će niže koncentracije u plazmi majke te shodno tome niže koncentracije u mlijeku. Lijekovi koji su u velikom postotku vezani za proteine plazme, poput sertalina, ibuprofena ili varfarina, ne mogu u značajnim količinama difundirati u majčino mlijeko, jer samo nevezana frakcija lijeka u plazmi može proći u mliječne kanaliće (39)(40) (41). Činjenica da tvari male molekularne težine ulaze u majčino mlijeko važna je kod edukacije dojilja o konzumiranju alkohola, nikotina i kofeina, budući da sve navedene tvari imaju nisku molekularnu masu. Lijekovima poput heparina i inzulina, molekularna težina je ograničavajući čimbenik za prolazak u majčino mlijeko. Mlijeko ima nešto niži pH od majčine plazme pa će slabe baze, poput kodeina, proći u mlijeko, i tamo se ionizirati zbog čega ostaju u mlijeku. S druge strane, slabe kiseline, poput penicilina, ionizirat će se u majčinoj plazmi i tako smanjiti mogućnost prolaska u mlijeko (39) (41). Treba imati na umu da mastitis i druga upalna stanja u majke mogu uzrokovati povećanu propusnost membrane te omogućiti velikim endogenim molekulama i lijekovima da prođu u majčino mlijeko u većim koncentracijama nego li se očekuje (42)(43).

Razumijevanje principa prijenosa lijekova u majčino mlijeko vrlo je važno kao i svijest o mogućim štetnim učincima na dojenče (39). Opće je poznato kako dojenje ima brojne blagodati za majku i dijete. Hranjenje dojenčadi adaptiranim mlijekom povećava rizik od upale srednjeg uha, infekcija dišnog trakta, gastroenteritisa, nekrotizirajućeg enteritisa, sindroma iznenadne smrti dojenčadi, atopijskog dermatitisa, upalne bolesti crijeva, dijabetes melitusa tipa 2, leukemije i pretilosti (44)(45). Dojenje uzrokuje bržu involuciju maternice, smanjen postpartalni gubitak krvi, smanjen rizik postporođajne depresije, dijabetesa melitusa, kardiovaskularnih bolesti i osteoporoze u majke (46). S druge strane, najčešće korišteni lijekovi u dojilja relativno

su sigurni za dojenčad. Doza lijeka koju dojenče prima preko majčinog mlijeka općenito je mala i puno manja od poznatih sigurnih doza koje se inače daju novorođenčadi i dojenčadi (39). Također, ekspozicija dojenčeta lijeku može se smanjiti tako da se dojenje odgodi 3-9 sati nakon uzimanja lijeka (47). Zbog svega navedenog važno je ne ukidati dojenje bez jasne indikacije za to te paziti na primjenu lijekova koji suzbijaju laktaciju (46).

### **3. VRSTE NEGATIVNIH UČINAKA LIJEKOVA U TRUDNOĆI I DOJENJU**

Unatoč svijesti o opasnosti i nepoznatim nuspojavama lijekova u trudnoći, preko dvije trećine žena konzumira lijekove tijekom trudnoće (5). Osim toga, otprilike polovina trudnica nije planirala trudnoću pa se u ranom i najosjetljivijem razdoblju fetalnog razvoja nerijetko javlja izloženost brojnim lijekovima (8).

#### **3.1. Teratogeneza**

Teratogeneza je proces u kojem dolazi do nastanka anomalija u razvoju embrija ili fetusa.

Anomalije su strukturni ili funkcionalni defekti koji se očituju poremećenim rastom, malformacijama, karcinogenezom, a u krajnjem slučaju i smrću embrija ili fetusa (48) (26).

Najčešće su malformacije srca, bubrega, tvrdog nepca, uha i središnjeg živčanog sustava (49).

Lijekovi s potencijalnim štetnim učinkom na razvoj nerođenog djeteta nazivaju se teratogenima (8). Da bi se određeni lijek proglasio teratogenim mora zadovoljavati određene kriterije, a to su uzrokovanje specifične deformacije, manifestiranje učinka u određenom gestacijskom razdoblju te porast učestalosti teratogenog učinka u vezi s porastom doze lijeka (50). Teratogeni faktori su ionizirajuće zračenje, kemikalije, neki virusi, bakterije i lijekovi (27). Za samo otprilike 30 lijekova dokazana je teratogenost te su stvrstani u kategoriju rizika X (16) (27).



### **3.2. Čimbenici o kojima ovisi vrsta i težina anomalije**

Podložnost neželjenim ishodima ekspozicije nekom teratogenom lijeku ovisi o dozi lijeka, trajanju izloženosti, gestacijskoj dobi u kojoj je dijete bilo izloženo, kumulativnoj ekspoziciji teratogenu, individualnoj podložnosti za nastanak malformacija i sposobnosti lijeka da prođe kroz placentu (8) (3) (27) (8) (16).

Negativni učinci izloženosti lijeku u trudnoći mogu se manifestirati kao gubitak trudnoće, teratogenost, fetotoksičnost, nuspojave u novorođenčeta te odgođene nuspojave u djeteta u razvoju (3).

#### **3.2.1. Gestacijska dob**

Vrsta malformacija koje će određeni lijek ili drugi teratogeni faktor uzrokovati, ovisi, između ostalog, o razdoblju trudnoće u kojemu se javi njegovo djelovanje (27) (16).

Lijekovi u prvom trimestru uzrokuju teratogeni, malformacijski učinak. U drugom trimestru pa do kraja trudnoće postoji rizik od fetotoksičnog učinka koji uključuje intrauterini zastoj rasta i poremećaje u funkcionalnom razvoju organa. Ukoliko se lijek primjeni na kraju trudnoće ili pri porodu, uzrokovat će farmakološki učinak na novorođenče, a neki će se učinci eksprimirati tek u kasnijem razvoju djeteta (51).

Izloženost teratogenim agensima tijekom cijele trudnoće može uzrokovati spontani pobačaj ili mrtvorodenost (3).

Tijekom prva 4 gestacijska tjedna, što podrazumijeva prva dva tjedna trudnoće, negativni učinci lijekova rezultiraju spontanim pobačajem ili normalnim razvojem embrija prema pravilu sve ili ništa. Objašnjenje ovog fenomena leži u tome da se dijete u tom razdoblju nalazi u stadiju zigote ili blastociste, a oba ta stadija sačinjena su od onipotentnih matičnih stanica koje su potpuno nediferencirane. Teratogeni će agens u tom razdoblju uzrokovati ili toliko oštećenje da embrij neće preživjeti ili manje oštećenje koje će se potpuno regenerirati pomoću takvih matičnih stanica (2) (16).

4.-16. gestacijski tjedan je vrijeme organogeneze, najosjetljivijeg razdoblja te ometanje iste uzrokuje velike prirodne defekte. Zbog toga što se prirodni razvoj organa odvija prema točno

određenom redosljedju, svaka kongenitalna anomalija ima svoje specifično kritično razdoblje. Tako primjerice defekti neuralne cijevi nastaju između 29. i 42. gestacijskog dana (3)(2)(26).

Od 16. gestacijskog tjedna pa sve do poroda također se mogu javiti strukturne anomalije, ali su one uglavnom manje teške. One obično utječu na rast ili uzrokuju funkcionalne ispade poput neurorazvojnih poremećaja (3).

Tijekom kasne trudnoće ili poroda, utjecaji lijekova na novorođenče uglavnom uključuju prematurno zatvaranja duktusa arteriosusa, akutno renalno zatajenje ili sindrom sustezanja, sukladno primjenjenim lijekovima (2) (3).

### 3.3. Negativni učinci lijekova na dojenče

Štetni učinci nakon izlaganja lijekovima iz majčinog mlijeka uglavnom su neposredni, poput sedacije i iritacije dojenčeta te gastrointestinalnih tegoba (3). Lijekovi mogu uzrokovati i izostanak laktacije, što je također vrsta negativnog učinka. Najpoznatiji takvi lijekovi su dopaminergički agensi, poput onih koji se koriste za Parkinsonovu bolest, jer smanjuju razine prolaktina (46). Bromokriptin iz te skupine, povezan je s ozbiljnim štetnim kardiovaskularnim učincima kod majke te se ne preporučuje u svrhu namjernog izazivanja ablaktacije (41). Osim dopaminergika, simpatomimetički vazokonstriktori, poput pseudoefedrina, također smanjuju serumski prolaktin i izlučivanje mlijeka (46).

Odrednice rizika da lijek majke uzrokuje nuspojave kod dojenčeta uključuju izlučivanje lijeka u mlijeko, vrijeme hranjenja u odnosu na uzimanje lijeka, volumen majčina mlijeka, relativna doza koju dojenče primi putem mlijeka, toksičnost i bioraspoloživost lijeka, te dob dojenčeta. Dojenje neposredno prije uzimanja lijeka maksimalno će smanjiti koncentracije lijeka u mlijeku tijekom hranjenja, osim ako se radi o lijekovima s dugim poluvijekom, poput diazepama (52). Lijek s dugim poluživotom, koji se izlučuje u mlijeko, može se nakupljati u organizmu dojenčeta ukoliko je dotok lijeka dojenjem brži od metabolizma i eliminacije (3). Tada je potrebno procijeniti omjer rizika i koristi od primjene takvog lijeka i ukoliko je moguće pronaći alternativnu opciju. Lijekovi koji se u crijevima dojenčeta slabo apsorbiraju ili razgrađuju, neće imati značajne razine u plazmi dojenčeta pa tako ni štetnih učinaka (39). Većina štetnih učinaka lijekova u dojenju javlja se u dobi djeteta do 2 mjeseca starosti, a rijetko se javljaju kod djece starije od 6 mjeseci (52).

S obzirom na sve navedeno formirane su smjernice za propisivanje lijekova dojiljama. Lijek se propisuje samo ukoliko za njega postoji jasna indikacija i to u najnižim učinkovitim dozama. Uvijek je potrebno izabrati lijek koji je najmanje toksičan i koji minimizira sustavnu izloženost majke te se preferiraju lijekovi s kratkim poluživotom. Preporučuje se dojenče nahraniti neposredno prije uzimanja lijeka kako bi se minimizirala koncentracija lijeka u mlijeku u vrijeme hranjenja. U slučaju da je potrebno majku liječiti potencijalno toksičnim lijekovima, poput radiofarmaka i citostatika, privremeno treba obustaviti dojenje (39).

## 4. NAJČEŠĆE INDIKACIJE ZA FARMAKOLOŠKU TERAPIJU U TRUDNOĆI

### 4.1. Liječenje boli

Preko 50% žena tijekom trudnoće koristi analgetike (53), ali neke trudnice biraju trpjeti bol zbog straha od upotrebe lijekova tijekom trudnoće. Kronična, jaka, neliječena bol povezana je sa stanjima koji nepovoljno djeluju na trudnoću, poput hipertenzije, anksioznosti i depresije (54) (55). Primjena analgetika u uobičajenim terapijskim dozama općenito se smatra sigurnom te se ne smatra rizičnim čimbenikom za kongenitalne malformacije (56) (57).

Paracetamol je lijek prvog izbora za liječenje boli u trudnoći (8), budući da su se njegove terapijske koncentracije pokazale sigurnima u svim fazama trudnoće (58) (59) (60) (61) (62). Važno je da trudnice budu svjesne kako razni lijekovi za kašalj i prehladu sadrže paracetamol te ukoliko se kombiniraju s paracetamolom, mogu dovesti do nenamjernog predoziranja (59). Aspirin ima potencijalne rizike, budući da inhibira funkciju trombocita te može doprinjeti krvarenju majke i fetusa (63). Ipak, niske doze aspirina smatraju se relativno sigurnima (64). Nesteroidni protuupalni lijekovi jedna su od najčešćih skupina lijekova koje propisuju liječnici opće prakse diljem svijeta, a primjenjivani su u trudnoći za prevenciju prijevremenog poroda (65) (66). U in vitro pokusima, lijekovi ove skupine, poput diklofenaka, sulidina te indometacina, pokazali su prolazak kroz placentu te postizanje značajne koncentracije u fetalnoj krvi (67)(68)(69). NSAID se ne preporučuju za korištenje tijekom trudnoće, jer unatoč tome što nemaju teratogena svojstva, mogu dovesti do ranog spontanog pobačaja te otežanog začeća (70) (71). Osobito se primjerna NSAID-a, kao i visokih doza acetilsalicilne kisline, ne preporučuje u trećem trimestru jer zbog svog mehanizma djelovanja, inhibicije ciklooksigenaze, ometaju stvaranje prostaglandina, koji su vrlo važni u vazodilataciji Botallijeva duktusa. Prerano zatvaranje duktusa rezultira razvojem plućne hipertenzije i hipoperfuzije bubrega (8). Osim toga, NSAID smanjuju fetalni protok krvi kroz bubrege, a time i proizvodnju urina što rezultira smanjenem amnijske tekućine (59).

U slučaju intenzivnije boli, mogu se primjenjivati opioidni analgetici koji imaju jača analgetska svojstva, a nisu povezani s povišenim rizikom od teratogenih malformacije ili abortusa (72)(58). Morfin je odobren za uporabu te se redovito koristi u trudnoći (59). Unatoč tome, valja imati na

umu kako dugoročna primjena opioida ili primjena u kasnoj trudnoći može uzrokovati ovisnost i toleranciju u majke te sindrom sustezanja u nenatusa (8) (73) (74) (59). Opioidi mogu pogoršati konstipaciju, mučninu i povraćanje u trudnica, što također treba imati na umu (59).

## 4.2. Liječenje infekcija

Gotovo 80% svih lijekova koji se trudnicama propisuju na recept čine antibiotici te gotovo četvrtina žena prima antibiotike u trudnoći (75) (76) (77).

Najčešće infekcije u trudnoći su infekcije urinarnog trakta. Za trudnice je specifično da je i asimptomatska bakteriurija indikacija za antibiotsko liječenje (8). Prva linija lijekova u tom slučaju su penicilini i cefalosporini, koji spadaju u skupinu betalaktamskih antibiotika. Za uporabu su sigurni i fosfomicin, klindamicin, metronidazol, karbapenemi, nitrofurantoin te makrolidi, kod kojih se ipak preporučuje izbjegavanje klaritromicina zbog nešto većeg rizika od ostalih lijekova te skupine (78).

Penicilini i njihovi derivati najčešće su pripisivani antimikrobni lijekovi u trudnoći (75) (76). Imaju dugu evidenciju sigurne primjene pa svi penicilini te njihove kombinacije s inhibitorima beta-laktamaze spadaju u kategoriju rizika B po FDA klasifikaciji (72).

Cefalosporini su također dugo primjenjivani lijekovi, spadaju u kategoriju rizika B te su prva linija za brojne infekcije u trudnica s alergijom na penicilin (72) (75) (79).

Fosfomicin spada u kategoriju B te, iako prolazi kroz placentu, nisu zabilježeni štetni učinci fosfomicina u fetusa ili dojenčeta (80). Često se preporučuje za liječenje infekcija mokraćnog trakta u trudnoći zbog svoje sigurnosti, učinkovitosti i jednostavnosti primjene (81).

Klindamicin prolazi kroz placentu te spada u kategoriju rizika B (72). Kod primjene u drugoj polovici trudnoće te vaginalne primjene klindamicina postoji rizik od neonatalnih infekcija i niske porođajne težine (72) (82).

Malo je podataka o primjeni karbapenema u trudnica, stoga se oni trebaju koristiti samo u infekcija s rezistencijom na peniciline i cefalosporine, ukoliko nema alternativnih terapijskih opcija (79). Ertapenem, meropenem i doripenem spadaju u kategoriju rizika B, a imipenem-cilastatin u kategoriju C (72).

Nitrofurantoin je također lijek skupine B te se koristi za infekcije urinarnog trakta (72).

Istraživanja na životinjama, koje su bile izložene 25 puta većim dozama od terapijskih, nisu pokazala nikakve teratogene učinke pa se zbog svoje relativne sigurnosti i dokazane učinkovitosti nitrofurantoin često koristi u terapiji uroinfekcija kod trudnica (79).

Markolidi, točnije eritromicin, povezan je s blažim kardiovaskularnim defektima te ga treba koristiti s oprezom (83). Azitromicin se smatra sigurnim za primjenu kod trudnica te spada u skupinu rizika B (72).

Trimetoprim je antagonist folata te se njegova primjena u prvom tromjesečju povezuje s rascjepima nepca, velikim kongenitalnim malformacijama neuralne cijevi te srčanim malformacijama, a primjećena je i povećana incidencija malformacija srca i udova kod upotrebe trimetoprima 12 tjedana prije začeća (79) (84) (85) (86). Primjena sulfametoksazol-trimetoprima tijekom prvog tromjesečja također je povezana s trostrukim povećanjem incidencije defekata urinarnog trakta, a primjena tijekom posljednja dva tromjesečja povezana je s malom porođajnom težinom u novorođenčadi (84) (87).

Aminoglikozidi i tetraciklini se ne preporučuju za liječenje infekcija u trudnoći (8).

Aminoglikozidi prolaze kroz placentu i mogu dovesti do toksičnosti, osobito u prvom trimestru (88). FDA je streptomycin zbog svoje ototoksičnosti svrstala u kategoriju rizika D te postoje prikazi slučajeva ireverzibilne, bilateralne, kongenitalne gluhoće kod majčine uporabe streptomicina (8)(79).

Tetraciklini prolaze kroz placentu te se nakon prvog trimestra mogu odlagati u kosti. Uzrokuju otežano odlaganje kalcija i inhibiciju elongacije kosti. Osim toga, uzrokuju i poremećaj razvoja i koloracije zubiju u nerođenog djeteta, a velike doze povezane su i s hepatotoksičnosti u majke (72) (8). Zbog svega navedenog tetraciklini se svrstavaju u skupinu rizika D, ali se primjena doksiciklina može razmotriti u trudnica koje imaju po život opasne infekcije koje prenose krpelji (72) (79).

Fluorokinoloni spadaju u kategoriju rizika C (72). Postoji povezanost fluorokinolona i renalne toksičnosti, srčanih defekata i toksičnosti središnjeg živčanog sustava u fetusa (89) (90).

Vankomicin spada u kategoriju rizika B i smatra se sigurnim za upotrebu u trudnica s ozbiljnim Gram pozitivnim infekcijama, osobito nakon prvog trimestra (72). Oralna primjena vankomicina od strane trudnica ima malu apsorpciju te se vjeruje kako ne uzrokuje štetne učinke na dijete (91) (72).

### **4.3. Liječenje mučnine**

50-80% trudnica pati od mučnine, a oko 50% i od povraćanja (92) (93) (94). Uglavnom se ovi simptomi javljaju u prvom trimestru, ali mogu se nastaviti i nakon 20. tjedna u čak 20% žena (92) (95). Hyperemesis gravidarum podrazumijeva trajno, nesavladivo povraćanje u trudnoći povezano s gubitkom težine za više od 5% u odnosu na težinu prije trudnoće, dehidracijom, ketozom i disbalansom elektrolita koji može dovesti do hospitalizacije (92) (94). Ona je nešto rjeđa te se javlja u do 3% trudnica (92) (95) (96). Vrlo je važno isključiti patološke uzroke mučnine i povraćanja koji se mogu javiti neovisno o trudnoći (97).

Ženama se obično savjetuje da izbjegavaju hranu, mirise, aktivnosti ili situacije koje im izazivaju mučninu te da često jedu male obroke suhe hrane, budući da je ovo stanje samoograničavajuća pojava u trudnoći (98) (99). Ipak u slučaju izraženih simptoma, potrebno je uvesti farmakološku terapiju.

Za liječenje mučnine tijekom trudnoće može se koristiti vitamin B6 (piridoksin), a kod intenzivnijih mučnina dolaze u obzir antihistaminici, primjerice prometazin ili doksilamin, antagonisti dopamina kao što je metoklopramid, a kod hiperemeze ondansetron, antagonist serotoninskih receptora (100) (94).



## **5. APSOLUTNO KONTRAINDICIRANI LIJEKOVI U TRUDNOĆI**

U trudnoći je kontraindicirana primjena citotoksičnih lijekova, retinoida, statina, varfarina te oralnih kontraceptiva. Retinoidi imaju dokazanu teratogenost koja se nažalost pokazala u biološkom pokusu u talidomiskoj katastrofi. Shodno tomu, tijekom trajanja terapije i do treće godine nakon prekida terapije potrebno je izbjeći trudnoću što se postiže dvostrukom metodom kontracepcije. Budući da su nuspojave primjene retinoida u trudnoći vrlo ozbiljne i mutilirajuće, ne preporučuje se ni topikalna primjena, iako su istraživanja pokazala da je apsorpcija tako primjenjenih retinoida u krvotok zanemariva (8).

Povišen rizik za razvojne anomalije u trudnoći pokazali su i statini te su stoga kontraindicirani u trudnica (101) (102).

Varfarin je kontraindiciran u trudnoći osim u slučajevima kad se izostanak njegove primjene smatra štetnijim od njegovih nuspojava. Rizik teratogenog djelovanja varfarina najveći je tijekom prvog trimestra, točnije između 8. i 12. tjedna trudnoće (103). štetno djelovanje u ovom slučaju podrazumijeva spontani pobačaj, hemoragijske komplikacije, fetotoksičnost te embriopatija specifična za varfarin (104).

Primjena oralnih kontraceptiva nakon 8. tjedna trudnoće spada u kategoriju visokog rizika. Noviji kontraceptivi sadrže značajno manje doze hormona u odnosu na starije generacije na kojima se i bazirala većina istraživanja (8).

Lijekovi kontraindicirani u dojenju uključuju citostatike i druge lijekove protiv raka, litij, oralne retinoide, radiofarmaci, amiodaron i soli zlata. Antineoplastični lijekovi mogu uzrokovati supresiju koštane srži i leukopeniju. Amiodaron ima dugi poluvijek te može uzrokovati poremećaje štitne žlijezde u dojenčadi. Soli zlata uzrokuju osip, nefritis te hematološke poremećaje (39).

## 6. ZAKLJUČAK

U trudnoći i dojenju cilj je odgovarajuće liječiti majku te što je više moguće smanjiti štetan učinak lijekova na nerođeno dijete. U svrhu ostvarenja ovog cilja, osmišljeno je nekoliko strategija koje uključuju izbjegavanje nenamjerne izloženosti djeteta lijekovima, primjerice savjetovanjem prije začeća, prekidom uzimanja određenog lijeka kada postoji želja za trudnoćom te izbjegavanje trudnoće učinkovitom kontracepcijom. U slučaju neplanirane trudnoće potrebno je smanjiti rizik izborom manje rizičnog lijeka ili prekidom terapije ukoliko to nije rizično. Zatim, u trudnoći je dozu i način primjene lijeka potrebno prilagoditi fiziološkim promjenama koje se javljaju u trudnoći, a utječu na farmakokinetiku lijekova, osobito ako se radi o lijekovima s uskim terapijskim rasponom. Tijekom dojenja, učinak lijekova na dijete treba se minimizirati dovoljnim vremenskim razmakom između uzimanja lijeka i dojenja, kratkim trajanjem terapije, prekidom uzimanja lijeka ako je to moguće ili u krajnjem slučaju prekid dojenja (3).

## **7. ZAHVALA**

Hvala mom mentoru prof.dr.sc. Robertu Likiću za pomoć pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mome ocu i majci za neizmjernu ljubav i žrtvu koju su podnijeli za mene. Hvala mojoj sestri, bratu, Heleni, Anji, Ivi, Mateu, Tomi i Marti što su moje godine studija činili lakšim i sretnijim. Hvala mom zaručniku Draganu za veliku ljubav, podršku i inspiraciju za sadašnje i buduće trenutke.

## LITERATURA

1. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(8):487-514. doi: 10.2165/00003088-200443080-00001.
2. European medicines agency, comitee for medicinal products for human use. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy. London, 14 nov 2005
3. European medicines agency, science medicines health; heads of medicines agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices: Product- or Population-Specific Considerations III: Pregnant and breastfeeding women
4. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust. Prescr.* 2011;34(1): doi:10.18773/austprescr.2011.007
5. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015 Nov;39(7):512-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.003.
6. Vasicka A, Lin TJ, Bright RH. Peptic ulcer and pregnancy; review of hormonal relationships and a report of one case of massive gastrointestinal hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 1957 Feb;12(1):1-13. doi: 10.1097/00006254-195702000-00001.
7. Waldum HL, Straume BK, Lundgren R. Serum group I pepsinogens during pregnancy. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15(1):61-3. doi: 10.3109/00365528009181433.
8. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. *Medicus* [Internet]. 2017 [pristupljeno 19.06.2023.];26(1 Farmakovigilancija):23-36. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/185267>
9. Dawes M, Chowienczyk PJ. Drugs in pregnancy. *Pharmacokinetics in pregnancy.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Dec;15(6):819-26. doi: 10.1053/beog.2001.0231.
10. Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J., ur. *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
11. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, Elkayam U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev.* 2004 Jul-Aug;12(4):201-21. doi: 10.1097/01.crd.0000102420.62200.e1.
12. Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 Oct;80(10):884-7. doi: 10.1111/j.1471-0528.1973.tb02146.x.
13. Koren G. *Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding.* New York: McGraw-Hill Professional; 2007
14. Cheung CK, Lao T, Swaminathan R. Urinary excretion of some proteins and enzymes during normal pregnancy. *Clin Chem.* 1989 Sep;35(9):1978-80.
15. Blackburn S. Pharmacokinetic Changes in the Pregnant Woman. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2012;26(1):13-14.

16. Barbarić M, Šarčević B. Lijekovi u trudnoći. Farmaceutski glasnik [Internet]. 2013. [pristupljeno 19.06.2023.];69(7-8):439-452. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:929452>
17. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005;44(10):989-1008. doi: 10.2165/00003088-200544100-00001. 0069. - 0065.
18. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. Kidney Int. 1980 Aug;18(2):152-61. doi: 10.1038/ki.1980.124.
19. Allegaert K, van Mieghem T, Verbesselt R, de Hoon J, Rayyan M, Devlieger R, Deprest J, Anderson BJ. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):170.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.067. Epub 2008 Nov 11.
20. Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, Steegers EA, Danhof M. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. Antimicrob Agents Chemother. 2010 May;54(5):2175-81. doi: 10.1128/AAC.01017-09. Epub 2010 Feb 22.
21. Đelmiš J., Orešković S. i sur., Fetalna medicina i opstetricija, Zagreb, Medicinska naklada, 2014.
22. Barbarić M, Šarčević B. Lijekovi u trudnoći. Farmaceutski glasnik [Internet]. 2013. [pristupljeno 19.06.2023.];69(7-8):439-452. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:929452>
23. van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. Pharm World Sci. 1998 Aug;20(4):139-48. doi: 10.1023/a:1008656928861.
24. Uppsala Monitoring Centre . VigiBase. Dostupno na: <https://www.who.unc.org/vigibase/vigibase/>.Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
25. Drugs.com. New FDA Pregnancy Categories Explained [internet]. [pristupljeno 19.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
26. Huić M, Bilušić M. Lijekovi u trudnoći. Medicus [Internet]. 2002 [pristupljeno 19.06.2023.];11(1\_Farmakologija):87-91. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/19953>
27. Minković M. Teratogeni učinci lijekova [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci; 2018 [pristupljeno 19.06.2023.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:850013>
28. Enders AC, Blankenship TN. Comparative placental structure. Adv Drug Deliv Rev. 1999 Jun 14;38(1):3-15. doi: 10.1016/s0169-409x(99)00003-4.

29. Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editors. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:47–56.
30. Aherne W, Dunnill MS. Quantitative aspects of placental structure. *J Pathol Bacteriol*. 1966 Jan;91(1):123-39. doi: 10.1002/path.1700910117.
31. Reynolds F, Knott C. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf Rev Reprod Biol*. 1989;11:389-449.
32. Hill MD, Abramson FP. The significance of plasma protein binding on the fetal/maternal distribution of drugs at steady-state. *Clin Pharmacokinet*. 1988 Mar;14(3):156-70. doi: 10.2165/00003088-198814030-00004.
33. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res*. 1984 Jun 15;34(6):557-60. doi: 10.1016/0049-3848(84)90260-3.
34. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost*. 1987 Apr 7;57(2):234.
35. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost*. 1989 Feb 28;61(1):55-6.
36. Schneider D, Heilmann L, Harenberg J. Zur Plazentagängigkeit von niedermolekularem Heparin [Placental transfer of low-molecular weight heparin]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1995 Feb;55(2):93-8. German. doi: 10.1055/s-2007-1022782.
37. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem*. 1990 Sep;38(9):1277-87. doi: 10.1177/38.9.1974900.
38. Sugawara I, Kataoka I, Morishita Y, Hamada H, Tsuruo T, Itoyama S, Mori S. Tissue distribution of P-glycoprotein encoded by a multidrug-resistant gene as revealed by a monoclonal antibody, MRK 16. *Cancer Res*. 1988 Apr 1;48(7):1926-9.
39. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr*. 2015 Oct;38(5):156-9. doi: 10.18773/austprescr.2015.056. Epub 2015 Oct 1. Erratum in: *Aust Prescr*. 2016 Feb;39(1):27.

40. Hale TW, Rowe HE. Medications and mothers' milk. 16th ed. Amarillo: Hale Publishing; 2014.
41. Bernard N, Jantzen H, Becker M, Pecriaux C, Bénard-Larivière A, Montastruc JL, Descotes J, Vial T; French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. *BJOG*. 2015 Aug;122(9):1244-51. doi: 10.1111/1471-0528.13352. Epub 2015 Mar 11.
42. Matheson I, Samseth M, Løberg R, Faegri A, Prentice A. Milk transfer of phenoxymethylpenicillin during puerperal mastitis. *Br J Clin Pharmacol*. 1988 Jan;25(1):33-40. doi: 10.1111/j.1365-2125.1988.tb03279.x.
43. Hunt KM, Williams JE, Shafii B, Hunt MK, Behre R, Ting R, McGuire MK, McGuire MA. Mastitis is associated with increased free fatty acids, somatic cell count, and interleukin-8 concentrations in human milk. *Breastfeed Med*. 2013 Feb;8(1):105-10. doi: 10.1089/bfm.2011.0141. Epub 2012 Jan 27.
44. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27.
45. Bartick MC, Schwarz EB, Green BD, Jegier BJ, Reinhold AG, Colaizy TT, Bogen DL, Schaefer AJ, Stuebe AM. Suboptimal breastfeeding in the United States: Maternal and pediatric health outcomes and costs. *Matern Child Nutr*. 2017 Jan;13(1):e12366. doi: 10.1111/mcn.12366. Epub 2016 Sep 19. Erratum in: *Matern Child Nutr*. 2017 Apr;13(2):null.
46. Anderson PO. Drugs in Lactation. *Pharm Res*. 2018 Feb 6;35(3):45. doi: 10.1007/s11095-017-2287-z.
47. Gardiner S. Drug Safety in Lactation. *Aust Prescr* 2001;21:10–23. (<https://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/lactation.htm>)
48. Pereza N, Ostojić S, Zergoller-Čupar Lj, Kapović M, Peterlin B. Klinička dismorfologija i razvojne anomalije. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2010 [pristupljeno 03.06.2023.];46(1):5-18. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/48832>
49. Bajs Janović M, Janović Š, Skočić Hanžek M, Štimac Z, Mihaljević-Peješ A. Antidepresivi i antipsihotici u trudnoći. *Medicus* [Internet]. 2017 [pristupljeno 03.06.2023.];26(2 Psihijatrija danas):229-237. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/189149>

50. Djelmiš J. i suradnici. Lijekovi u trudnoći. Zagreb: Nakladnik: prof. dr. se. Josip Djelmiš, 2003.
51. Husić A. Primjena lijekova u trudnoći [diplomski rad na internetu]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 3. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:850149>.
52. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003 May;42(4):325-40. doi: 10.1177/000992280304200405.
53. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000 May;40(2):165-72. doi: 10.1111/j.1479-828x.2000.tb01140.x.
54. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain*. 2005 Mar-Apr;21(2):147-53. doi: 10.1097/00002508-200503000-00006.
55. Whitten CE, Donovan M, Cristobal K. Treating chronic pain: new knowledge, more choices. *Perm J*. 2005 Fall;9(4):9-18. doi: 10.7812/TPP/05-067.
56. FASS. Classification of Medical Products for Use During Pregnancy and Lactation. The Swedish System. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd. 1993
57. Kennedy DS. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust. Prescr*. 2011;34:8-10. doi:10.18773/AUSTPRESCR.2011.007
58. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010 Jan;56(1):25, 27.
59. Bisson DL, Newell SD, Laxton C; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal and Postnatal Analgesia: Scientific Impact Paper No. 59. *BJOG*. 2019 Mar;126(4):e114-e124. doi: 10.1111/1471-0528.15510. Epub 2018 Dec 12.
60. Servey J, Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014 Oct 15;90(8):548-55. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2015 Sep 1;92 (5):332.
61. Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, Nørgård B, Morales M, Czeizel AE, Vilstrup H, Sørensen HT, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2):178.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.040.



62. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol.* 2010 Jan;115(1):109-115. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c52616.
63. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A.* 2009 Jul;149A(7):1399-406. doi: 10.1002/ajmg.a.32897.
64. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Jan;63(1):49-57. doi: 10.1097/OGX.0b013e31815e8731.
65. Parilla BV, Grobman WA, Holtzman RB, Thomas HA, Dooley SL. Indomethacin tocolysis and risk of necrotizing enterocolitis. *Obstet Gynecol.* 2000 Jul;96(1):120-3. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00846-2.
66. Abramov Y, Nadjari M, Weinstein D, Ben-Shachar I, Plotkin V, Ezra Y. Indomethacin for preterm labor: a randomized comparison of vaginal and rectal-oral routes. *Obstet Gynecol.* 2000 Apr;95(4):482-6. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00578-5.
67. Akbaraly R, Leng JJ, Brachet-Liermain A, White P, Laclau-Lacrouts B. Passage trans-placentaire de quatre anti-inflammatoires. Son étude par perfusion in vitro [Trans-placental transfer of four anti-inflammatory agents. A study carried out by in vitro perfusion (author's transl)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1981;10(1):7-11. French.
68. Lampela ES, Nuutinen LH, Ala-Kokko TI, Parikka RM, Laitinen RS, Jouppila PI, Vähäkangas KH. Placental transfer of sulindac, sulindac sulfide, and indomethacin in a human placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Jan;180(1 Pt 1):174-80. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70171-7.
69. Siu SS, Yeung JH, Lau TK. A study on placental transfer of diclofenac in first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod.* 2000 Nov;15(11):2423-5. doi: 10.1093/humrep/15.11.2423.
70. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001 Feb 3;322(7281):266-70. doi: 10.1136/bmj.322.7281.266.

71. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003 Aug 16;327(7411):368. doi: 10.1136/bmj.327.7411.368.
72. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
73. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Jan;76(1):F59-60. doi: 10.1136/fn.76.1.f59.
74. Reynolds EW, Riel-Romero RM, Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Sep;46(7):639-45. doi: 10.1177/0009922807300795.
75. Heikkilä AM. Antibiotics in pregnancy--a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med*. 1993 Oct;25(5):467-71. doi: 10.3109/07853899309147314.
76. Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Apr;19(4):418-27. doi: 10.1002/pds.1915.
77. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):60-8. doi: 10.1002/pds.3492. Epub 2013 Aug 3.
78. Norwitz ER, Greenberg JA. Antibiotics in pregnancy: are they safe? *Rev Obstet Gynecol*. 2009 Summer;2(3):135-6.
79. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62. doi: 10.1002/phar.1649.
80. Keating GM. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013 Nov;73(17):1951-66. doi: 10.1007/s40265-013-0143-y.
81. Unlu BS, Yildiz Y, Keles I, Kaba M, Kara H, Tasin C, Erkilinc S, Yildirim G. Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be

- specified in each of the three trimesters? *Ginekol Pol.* 2014 May;85(5):371-6. doi: 10.17772/gp/1744.
82. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines [internet]. Atlanta. ;2015. [ažurirano 28.08.2015.; 03.06.2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
83. Källén B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Mar;70(3):355-60. doi: 10.1007/s00228-013-1624-3. Epub 2013 Dec 20.
84. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):956-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03544.x.
85. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Rasmussen JN, Andersen NL, Afzal S, Broedbaek K, Hjelvang BR, Køber L, Torp-Pedersen C, Poulsen HE. Trimethoprim Use prior to Pregnancy and the Risk of Congenital Malformation: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:364526. doi: 10.1155/2013/364526. Epub 2013 Feb 14.
86. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012 Mar;21(3):246-53. doi: 10.1002/pds.2179. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22125260.
87. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Exposure to anti-infective drugs during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age newborns: a case-control study. *BJOG.* 2011 Oct;118(11):1374-82. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03041.x. Epub 2011 Jul 12.
88. Briggs GGFR. *Drugs in pregnancy and lactation.* Baltimore: Williams and Wilkins, 2014.
89. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Nov;163(11):978-85. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.188.

90. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD007855. doi: 10.1002/14651858.CD007855.pub2.
91. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Dec;13(12):1569-81. doi: 10.1517/14740338.2014.939580. Epub 2014 Sep 5.
92. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: the problem of perception--is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5 Suppl Understanding):S182-3. doi: 10.1067/mob.2002.122594.
93. Woolhouse M. Complementary medicine for pregnancy complications. *Aust Fam Physician.* 2006 Sep;35(9):695.
94. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-simptomi/mucinina-i-povracanje-u-ranoj-trudnoci>, 19.6.2023.
95. Jewell D. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Am Fam Physician.* 2003 Jul 1;68(1):143-4.
96. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol.* 2000;17(4):207-18. doi: 10.1055/s-2000-9424.
97. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, Doyle M, O'Mathúna DP. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD007575. doi: 10.1002/14651858.CD007575.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD007575.
98. Davis M. Nausea and vomiting of pregnancy: an evidence-based review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2004 Oct-Dec;18(4):312-28. doi: 10.1097/00005237-200410000-00002.
99. Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin/diclectin for morning sickness: a Canadian follow-up of an American tragedy. *Reprod Toxicol.* 1995 Jan-Feb;9(1):1-6. doi: 10.1016/0890-6238(94)00050-7.
100. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):735-742. doi: 10.1097/AOG.0000000000000479.

101. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1579-82. doi: 10.1056/NEJM200404083501524. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2759.
102. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME, Koren G, Ito S. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol*. 2008 Oct;26(2):175-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.06.009. Epub 2008 Jul 1.
103. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):35-40. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01658-1.
104. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1637-41. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00044-3.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21.10.1998. u Livnu u Bosni i Hercegovini, a od 2000. godine živim u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Sesvetska Sopnica, a potom Gimnaziju Sesvete kao odličan đak. Tijekom završnih godina osnovne škole bila sam član Crvenog križa te sudjelovala u edukacijama učenika. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. 2021. sam primila Dekanovu nagradu za najbolju studenticu četvrte godine studija na temelju uspjeha u akademskoj godini 2020/2021.