

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Husić**

**Primjena lijekova u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Husić**

**Primjena lijekova u trudnoći**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Vladimira Trkulje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## **POPIS KRATICA**

5-HT – 5-hidroksitriptamin

ABC – adenzin-trifosfat vezujući kasetni protein (engl. *adenosine triphosphate binding cassette*)

ACE-inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ASD – atrijski septalni defekt

BCRP – protein otpornosti na rak dojke (engl. *breast cancer resistance protein*)

CYP – citokrom P450

Da – dalton

DES – dietilstilbestrol

EMA – Europska medicinska agencija (engl. *European Medicines Agency*)

EUROCAT – Mreža europskih registara kongenitalnih malformacija (engl. *European Registration of Congenital Abnormalities and Twins*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FSH – folikulostimulirajući hormon

GABA – gama-aminobutirična kiselina (engl. *gama-aminobutyric acid*)

hENT – prijenosnik nukleozida (engl. *human equilibrative nucleoside transporter*)

hCG – humani korionski gonadotropin

HIV – virus humane imunodeficijencije

IGF – inzulinu sličan faktor rasta (engl. *insulin-like growth factor*)

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KVB – kardiovaskularne bolesti

LH – luteinizirajući hormon

MCT – prijenosnik monokarboksilata (engl. *monocarboxylate transporter*)

MRP – protein višestruke rezistencije na lijekove (engl. *multidrug resistance-associated protein*)

NET – prijenosnik noradrenalina (engl. *norepinephrine transporter*)

NMDA – N-metil-D-aspartat

NOAEL – razina pri kojoj nisu opažene nuspojave (engl. *No Observed Adverse Effect Level*)

NSAR – nesteroidni antireumatici

OCTN – prijenosnik organskih kationa (engl. *organic cation transporter*)

RAR – receptor retinoične kiseline (engl. *retinoic acid receptor*)

ROPAC – Registar trudnoća i srčanih bolesti (engl. *Registry of Pregnancy and Cardiac Disease*)

RXR – retinoični X receptor (engl. *retinoic X receptor*)

SERT – prijenosnik serotonina (engl. *serotonin transporter*)

SHBG – globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*)

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*)

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TSH – tireotropni hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

VSD – ventrikulski septalni defekt

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

# **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. TALIDOMIDSKA KATASTROFA .....	2
<b>2. UTJECAJ TRUDNOĆE NA METABOLIZAM LIJEKOVA .....</b>	<b>3</b>
2.1. PLACENTARNI VASKULARNI SUSTAV .....	4
2.2. PROLAZAK TVARI KROZ PLACENTU .....	5
2.2.1. <i>Aktivni transport: Transportni sustavi posteljice</i> .....	6
<b>3. UTVRĐIVANJE POTENCIJALNE ŠTETNOSTI ILI SIGURNOSTI LIJEKA U TRUDNOĆI .....</b>	<b>8</b>
3.1. REGULATORNI STANDARDI .....	8
3.2. REGISTRI KONGENITALNIH MALFORMACIJA, REGISTRI TRUDNOĆA I POPULACIJSKE BAZE PODATAKA .....	10
3.3. UČINCI LIJEKOVA NA ŽENSKU I MUŠKU FERTILNOST .....	11
3.4. RAZVOJNI UČINCI .....	12
3.5. MEHANIZMI TERATOGENEZE .....	13
<b>4. PRIMJERI LIJEKOVA S DOKAZANIM TERATOGENIM ILI DRUGIM ŠTETNIM UČINCIMA NA FETUS .....</b>	<b>16</b>
<b>5. SKUPINE NAJČEŠĆE KORIŠTENIH LIJEKOVA U TRUDNOĆI .....</b>	<b>19</b>
5.1. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI .....	19
5.1.1. <i>Antikoagulansi</i> .....	21
5.2. ANALGETICI .....	21
5.3. ANKSIOLITICI .....	22
5.4. ANTIBIOTICI .....	23
5.5. LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BOLESTI ŠTITNJAČE .....	25
5.5.1. <i>Hipotireoza u trudnoći</i> .....	25
5.5.2. <i>Hipertireoza u trudnoći</i> .....	25
<b>6. LIJEKOVI ZA SPECIFIČNE PERINATOLOŠKE INDIKACIJE .....</b>	<b>27</b>
6.1. LIJEČENJE MUČNINE I POVRAĆANJA .....	27
6.2. TOKOLIZA – LIJEČENJE PRIJEVREMENIH TRUDOVA .....	27
6.3. ANTENATALNO DOZRIJEVANJE FETALNIH PLUĆA .....	29
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>30</b>
<b>8. ZAHVALE .....</b>	<b>31</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>32</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>36</b>

## **SAŽETAK**

### **Primjena lijekova u trudnoći**

**Anita Husić**

Propisivanje lijekova trudnoj ženi predstavlja izazov za liječnike. Usprkos znanstvenim dokazima o štetnosti određenih lijekova tijekom trudnoće, veliki broj trudnica uzima relativno mnogo lijekova. Talidomidska katastrofa bio je najznačajniji događaj koji je srušio mit o posteljici kao apsolutno zaštitnoj barijeri te je potaknuo detaljnija ispitivanja lijekova za primjenu u trudnoći.

U trudnoći dolazi do promjena u kardiovaskularnom, dišnom i probavnom sustavu, do promjena jetrene i bubrežne funkcije, mijenja se aktivnost transportnih proteina i enzimskih sustava. Najvažniji čimbenici koji utječu na prolazak lijeka kroz placentu su: fizikalna i kemijska svojstva lijeka, vrijeme trajanja izloženosti lijeku, obilježja distribucije u fetalna tkiva, stadij razvoja placente i ploda i ukupni učinak kombinacije lijekova. Da bi se neka tvar smatrala teratogenom, ona mora uzrokovati karakteristične malformacije, pokazati učinak u određenom stadiju gestacije, te imati učinak ovisan o dozi. Štetni učinci osim strukturnih malformacija uključuju i zastoj intrauterinog rasta, spontani pobačaj, rođenje mrtvog ploda, te usporen kognitivni razvoj. Klinička ispitivanja lijeka za primjenu u trudnoći baziraju se na prikazima slučajeva, epidemiološkim studijama, registrima kongenitalnih malformacija, registrima trudnoća, populacijskim bazama podataka i ostaloj medicinskoj dokumentaciji.

Lijekovi s dokazanim teratogenim ili drugim štetnim učincima su kontraindicirani za uporabu u trudnoći. Primjeri takvih lijekova su ACE-inhibitori, citotoksični lijekovi, dietilstilbestrol, radioaktivni jod, retinoidi, talidomid, tetraciklini.

Najčešće skupine lijekova koji se propisuju trudnicama su lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti, analgetici, anksiolitici, antibiotici i lijekovi za liječenje bolesti štitnjače. Perinatološke komplikacije kao što su mučnina i povraćanje te prijevremeni porođaj također zahtijevaju primjenu adekvatnog lijeka.

Najvažnija zadaća liječnika je procijeniti je li korist uporabe lijeka za majku veća od rizika koji taj lijek predstavlja za fetus. Jednako tako ne smije se uskratiti lijek trudnici ako je on neophodan za njeno zdravlje.

**Ključne riječi:** trudnoća, lijekovi, placenta, studije, teratogenost, malformacije

## **SUMMARY**

### **Use of drugs during pregnancy**

***Anita Husić***

Prescription of drugs to a pregnant woman poses a challenge to physicians. Despite the scientific evidence of the harmful effects of certain drugs during pregnancy, a large number of pregnant women take relatively a lot of drugs. The thalidomide disaster was the most important event that debunked the myth of the placenta as a protective barrier and encouraged more detailed testing of drugs for use in pregnancy.

In pregnancy, changes occur in the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal tract, in liver and kidney function, along with the changes in the activity of protein transport and enzyme systems. The most important factors affecting the diffusion of the drug through the placenta are: physical and chemical properties of the drug, the duration of a drug exposure, the characteristics of the distribution in fetal tissues, the stage of the development of the placenta and fetus, and the overall effect of the combination of drugs. In order to be teratogenic, a substance must cause a characteristic malformation, show the effect at a certain stage of gestation and have a dose-dependent effect. Adverse effects other than structural malformations include intrauterine growth restriction, miscarriage, stillbirth, and impaired cognitive development. Clinical trials of medications for use in pregnancy are based on case reports, epidemiological studies, registries of congenital malformations, pregnancy registries, population databases and other medical records.

Drugs with proven teratogenic or other harmful effects on fetus are contraindicated for the use in pregnancy. Examples of such drugs are ACE inhibitors, cytotoxic agents, diethylstilbestrol, radioactive iodine, retinoids, thalidomide, tetracyclines.

The most common groups of drugs that are prescribed to pregnant women are medications for cardiovascular diseases, analgesics, anxiolytics, antibiotics and drugs for the treatment of thyroid disease. Perinatal complications such as nausea and vomiting and preterm birth also require the use of an appropriate medication.

The most important task of a doctor is to assess whether the benefit of a drug for a mother outweighs the risk that a drug poses to the fetus. In the same way a medication must not be withheld if it is important for the health of a pregnant woman.

**Key words:** pregnancy, drugs, placenta, studies, teratogenicity, malformations



## 1. UVOD

Propisivanje lijekova trudnoj ženi predstavlja izazov za liječnike. Usprkos znanstvenim dokazima o štetnosti određenih lijekova tijekom trudnoće, veliki broj trudnica uzima relativno mnogo lijekova. Epidemiološki podaci se razlikuju od studije do studije. Prema nekim istraživanjima čak 50-80% trudnica uzima lijekove, bilo na recept, bezreceptne ili biljne lijekove, prosječno čak četiri do sedam lijekova (Francetić i sur. 2010). Druge studije, primjerice studija iz Velike Britanije, pokazuju smanjenje uzimanja lijekova na 35% što se pripisuje dobroj medijskoj pokrivenosti tema o štetnosti lijekova (Đelmiš i sur. 2014). Najčešće korišteni lijekovi tijekom trudnoće su analgetici, hipnotici, antiemetici, hipoglikemici, antiepileptici, antibiotici, antiastmatici i diuretici (Bonati et al. 1990). U zagrebačkim rodilištima je 2007. godine provedeno presječno istraživanje o uporabi lijekova u trudnoći. Istraživanje je trajalo mjesec dana, korištenjem anketa kojima su bile obuhvaćene 893 rodilje. Rezultati su pokazali da su trudnice uzimale prosječno 2,6 lijekova. Vitaminsko-mineralni pripravci bili su na prvom mjestu, uzimalo ih je 69,2% zagrebačkih trudnica (Čulig i sur. 2007).

Trudnoća je dinamično stanje koje je praćeno fiziološkim i metaboličkim promjenama. Dolazi do promjena u kardiovaskularnom, dišnom i probavnom sustavu, do promjena jetrene i bubrežne funkcije, mijenja se aktivnost transportnih proteina i enzimskih sustava (Hill & Pickinpaugh 2008). Toksičnost lijekova najviše ovisi o dozi i gestacijskoj dobi, uz iznimke. Pojedini lijekovi štetni su već u niskim dozama, dok ima i onih koje možemo smatrati potpuno sigurnima. Negativni učinci lijekova u trudnoći očituju se u vidu intrauterine smrti ploda, strukturalnih malformacija, funkcionalnih defekata, intrauterinog zastoja u rastu i prijevremenog porođaja (Mattison 2010). Danas se zna da lijekovi, kemikalije i zračenje uzrokuju 2% prirođenih malformacija (Francetić I i sur. 2010), dok je incidencija svih malformacija bez obzira na etiologiju 3%. Prvi trimestar je razdoblje razvoja najvećeg broja organa, uključuje diferencijaciju i organogenezu, pa se naziva „kritični period“. Utjecaj lijeka na rast najveći je u drugom i trećem trimestru, dok primjena pojedinih lijekova neposredno prije termina nosi rizik za funkcionalne defekte, primjerice neonatalnu toksičnost nakon majčinog uzimanja opioidnih analgetika (Thomas & Yates 2012). Ipak, za određeni broj žena je neophodno da za vrijeme trudnoće uzimaju lijekove. Stoga se u propisivanju lijekova trudnicama vodimo procjenom nadmašuje li dobrobit primjene lijeka potencijalni rizik za fetus (Đelmiš i sur. 2014).

## 1.1. Talidomidska katastrofa

U razdoblju od 1953., kada ga je sintetizirala njemačka farmaceutska tvrtka *Chemie Grünenthal*, sve do 1961. godine talidomid je bio jedan od najpropisivanijih lijekova. U razdoblju od kraja 1956. sve do 1957. koristio se samo za liječenje akutnih respiratornih infekcija, kada je otkriven njegov sedativni i antiemetički učinak. Za prvo tromjesečje karakteristične jutarnje mučnine liječile su se upravo talidomidom. Registriran je i odobren u 40-ak država. U to vrijeme znanstvenici nisu vjerovali da neki lijek može proći placentarnu barijeru i ugroziti fetus. Probitkom talidomida na tržište naglo je porastao broj djece rođene s malformacijama. U razdoblju od 3 godine rođeno je oko 10 000 djece bez udova, od čega najviše njih s nerazvijenim proksimalnim dijelovima ruku i(li) nogu (fokomelija). Čak 5000 djece bilo je iz tadašnje Zapadne Njemačke. U Istočnoj Njemačkoj talidomid nije bio odobren (Kim & Scialli 2011). Sumnju u toksičnost talidomida prvi je izrazio ginekolog McBride (McBride 1961). Retrospektivnim istraživanjima otkrilo se da je samo jedna doza lijeka u razdoblju od 28. do 50. dana trudnoće bila dovoljna da uzrokuje malformacije (Matthews 2003). Navedeni slučajevi ostali su zapamćeni u povijesti pod nazivom „Talidomidska katastrofa“. Kako među liječnicima, tako i u javnosti postavilo se pitanje kako je moguće da je lijek s ovako teškim nuspojavama uopće odobren i registriran. Odgovor na to pitanje pronašao se u protokolu pretkliničke faze istraživanja. Ustanovilo se da talidomid nije bio toksičan za miševe i štakore, čak ni kad im je aplicirana doza 11 puta veća od terapijske. Istraživanja koja su slijedila nakon 1961. godine pokazala su izrazitu teratogenost na zamorcima i majmunima. Talidomid je našao svoju ulogu i u liječenju lepre uz korištenje dvostruke kontracepcije za vrijeme uzimanja terapije. Unatoč strogim pravilima distribucije i korištenja lijeka u Brazilu je u razdoblju od 2005. do 2010. prijavljeno stotinjak slučajeva talidomidske embriopatije. Danas je talidomid jedan od najučinkovitijih lijekova za liječenje multiplog mijeloma (Kim & Scialli 2011). Talidomidska katastrofa bio je najznačajniji događaj koji je srušio mit o posteljici kao apsolutno zaštitnoj barijeri te je potaknuo detaljnija ispitivanja lijekova za primjenu u trudnoći.

## 2. UTJECAJ TRUDNOĆE NA METABOLIZAM LIJEKOVA

Kako trudnoća napreduje, usporava se pražnjenje želuca potencijalno odgađajući postizanje maksimalne koncentracije lijeka nakon unosa. Povećava se pH želučane kiseline. Mučnina i povraćanje, učestale pojave u ranoj trudnoći, mogu također umanjiti učinak lijeka. Povećanje ukupne tjelesne tekućine za osam litara i redukcija količine albumina u plazmi povećavaju volumen distribucije lijeka. Povećani udarni volumen srca povećava brzinu distribucije (Koren 2011).

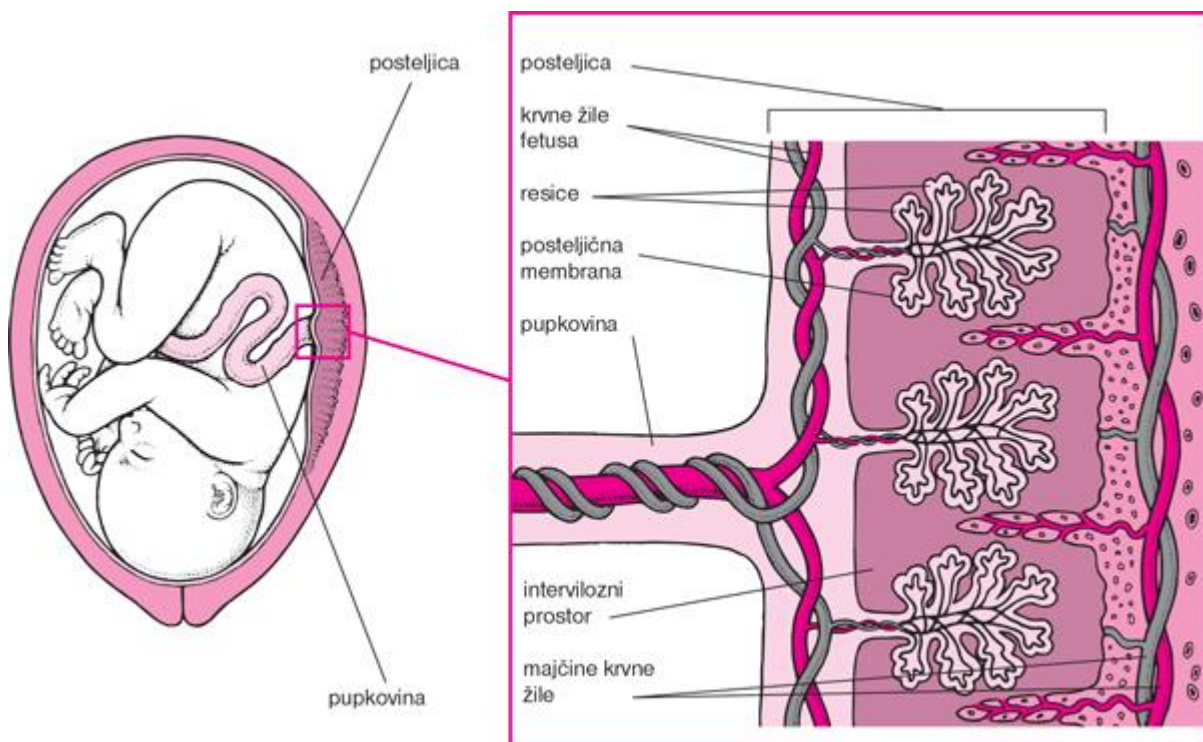
Usprkos povećanju cirkulirajućeg volumena krvi i udarnog volumena srca, ne mijenja se protok jetrene arterije. Protok portalne vene povećava se u zadnjem trimestru (Nakai et al. 2002). Trudnoća ima različite učinke na jetreni metabolizam. Pojednim citokromima se ubrzava djelovanje, dok se drugima usporava (Tablica 1.). U trudnoći se povećava glomerularna filtracija, što povećava klirens lijekova koji se izlučuju bubregom (npr. atenolol, metformin). Važno je naglasiti da metaboličke promjene ovise o stadiju trudnoće, stoga se mogu očekivati varijacije u koncentraciji pojedinog lijeka u različitim trimestrima (Thomas & Yates 2012).

**Tablica 1.** Utjecaj trudnoće na jetreni metabolizam (prema: Thomas & Yates 2012)

Enzim	Aktivnost u trudnoći	Trimestri	Primjeri supstrata
CYP1A2	smanjena	I-III	paracetamol, teofilin
CYP2A6	povećana	III	natrijev valproat
CYP2C9	povećana	III	ACE-inhibitori, NSAR, fenitoin, varfarin
CYP2C19	smanjena	II-III	citalopram
CYP2D6	povećana	I-III	metadon, triciklički antidepresivi, SSRI
CYP3A4	povećana	I-III	karbamazepin, nifedipin, inhibitori proteaza
Uridin-5-difosfo-glukuronoziltransferaza	povećana	I-III	lamotrigin, morfin
N-acetiltransferaza 2	smanjena	I	izonijazid, hidralazin

## 2.1. Placentarni vaskularni sustav

Placenta (posteljica) je vaskularizirani organ koji ima dvije komponente: uteroplacentarni krvotok i fetoplacentarni krvotok. Osnovni dijelovi placente su *chorion frondosum* (fetalno tkivo) i *decidua basalis* (majčino tkivo). Placenta je podijeljena u funkcionalne jedinice zvane kotiledoni. Unutar svakog kotiledona nalaze se korionske resice koje čine barijeru između majčine i fetalne cirkulacije. Uteroplacentarna cirkulacija kreće utokom majčine krvi kroz spiralne arterije u intervilozne prostore. Za vrijeme cirkuliranja krvi kroz intervilozne prostore dolazi do izmjene plinova i hranjivih tvari. U suprotnom smjeru, najprije kroz endometrijalne potom kroz uterine vene, deoksigenirana krv se vraća u majčinu cirkulaciju. Fetoplacentarna cirkulacija počinje umbilikalnom venom koja dovodi krv bogatu kisikom i hranjivim tvarima u fetalnu cirkulaciju. Iz suprotnog, fetalnog smjera dvije umbilikalne arterije donose deoksigeniranu krv preko korionskih resica natrag u placentu. U fiziološkim uvjetima, dakle, ne dolazi do miješanja majčinih i fetalnih eritrocita, već isključivo do izmjene tvari (Slika 1.). Protok krvi kroz placentu iznosi u terminu 600-700 ml/min (Ellery et al. 2009).



**Slika 1.** Placentarni vaskularni sustav

(<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-za-pacijente/1216.jpg>)

## 2.2. Prolazak tvari kroz placentu

Najvažniji čimbenici koji utječu na prolazak lijeka kroz placentu, a samim time i njegov utjecaj na fetus su sljedeći: fizikalna i kemijska svojstva lijeka, postotak prolaska lijeka kroz placentu i količina koja dolazi do fetusa, vrijeme trajanja izloženosti lijeku, obilježja distribucije u fetalna tkiva, stadij razvoja placente i ploda i ukupni učinak kombinacije lijekova (Katzung i sur. 2011).

Struktura placente se mijenja kako trudnoća napreduje. Sa 16 tjedana trudnoće dolazi do redukcije u debljini bazolateralne membrane sa 10 mikrona na 1-2 mikrona. Redukcija je posljedica djelomičnog nestajanja citotrofoblasta, što placentu čini permeabilnijom za lijekove.

Mehanizmi prolaska lijekova kroz placentu su jednostavna difuzija, olakšana difuzija, pinocitoza i aktivni transport. Jednostavna difuzija omogućava da slobodna frakcija lijeka prođe kroz placentu. Moguća je za molekule manje od 600 Da. Ključni čimbenici koji utječu na difuziju su topljivost u lipidima, molekularna masa, pH i vezanje za proteine. Topljivost lijeka u lipidima i stupanj ioniziranosti važni su za procjenu hoće li lijek proći kroz placentu. Lipofilni, neionizirani lijekovi lakše i brže prolaze. Fetalna krv ima niži pH od majčine, stoga oni lijekovi koji su slabije baze postaju jače ionizirani u fetalnoj krvi. Tako se stvara koncentracijski gradijent u smjeru fetalne cirkulacije (Sheffield et al. 2014). S druge strane, visokoionizirane molekule, koje prolaze sporo, u fetalnoj cirkulaciji se nalaze u niskim koncentracijama. Međutim, nepropusnost placente za visokoionizirane lijekove je relativna, što znači da, ako se radi o visokim koncentracijama, oni će ipak u velikoj mjeri proći kroz placentu.

Molekularna masa lijeka je idući značajan čimbenik za prolazak kroz placentu. Tvari molekularne mase iznad 1000 Da vrlo malo prolaze kroz posteljicu. Primjeri od kliničke važnosti, gdje molekularna masa uvjetuje uporabu lijeka, su antikoagulantni lijekovi varfarin i heparin. Varfarin je teratogen, dok se heparin može sigurno rabiti u trudnica zbog svoje veličine, ali i polarnosti (Katzung i sur. 2011).

### **2.2.1. Aktivni transport: Transportni sustavi posteljice**

Fiziološka uloga aktivnog transporta u posteljici je da fetusu osigura dovoljno glukoze, aminokiselina i masnih kiselina. Određeni transportni sustavi su od velikog značaja za metabolizam lijekova. Pojedini izbacuju ksenobiotike iz placente (efluks transporteri), dok drugi facilitiraju prijenos tvari u stanicu (influks transporteri) ili rade oba procesa (efluks/influks transporteri). Među efluks transporterima su ABC transporteri: P-glikoprotein, MRP i BCRP. Ako je transporter smješten na apikalnoj membrani, prenijet će ksenobiotike u majčinu cirkulaciju. Ako se nalazi na bazolateralnoj membrani, prenijet će ksenobiotike u fetalnu cirkulaciju (Ni & Mao 2011). P-glikoprotein kodiran je MDR1 genom. Detektiran je u humanom trofoblastu od prvog trimestra sve do termina porođaja. Smješten je na majčinoj strani trofoblasta gdje posreduje izbacivanju lipofilnih ksenobiotika iz fetalne u majčinu cirkulaciju. Rezultat eksperimentalne inhibicije P-glikoproteina u miševa bio je višestruko povećanje transplacentarnog prolaska lijeka u smjeru fetusa. Aktualna hipoteza je da P-glikoprotein, uz zaštitu od toksičnih, tvari također i suprimira teratogenezu. Neki od lijekova koji se transportiraju pomoću P-glikoproteinske efluks pumpe uključuju blokatore kalcijevih kanala, makrolide, azolne antimikotike, inhibitore virusne proteaze, kemoterapeutike (Little 1999). Postojanje P-glikoproteina ima i svojih negativnih strana. Primjerice, inhibitori virusne proteaze zbog njega postižu niske koncentracije u fetalnom krvotoku, a taj učinak može povećati rizik za vertikalni prijenos HIV infekcije s majke na fetus (Katzung i sur. 2011; Zorilla et al. 2014).

Postoji osam MRP proteina od kojih je dokazano da se barem troje nalazi u humanoj placenti (MRP1-3). Za razliku od P-glikoproteina, MRP sudjeluju u efluksu polarnih molekula. Primjerice, oralni antidijabetik glibenklamid izbacuje se iz fetalne cirkulacije djelovanjem MRP3 i BCRP transportera na četkastoj membrani posteljičnog epitela (Katzung i sur. 2011). Transportni proteini posteljice prikazani su u tablici 2.

**Tablica 2.** Transportni sustavi posteljice (prema: Unadkat et al. 2004)

<b>Transporter</b>	<b>Lokalizacija u placenti</b>	<b>Smjer transporta</b>	<b>Fiziološka funkcija</b>	<b>Primjer lijeka supstrata</b>
<b>P-glikoprotein (ABCB1, MDR1)</b>	četkasta membrana	efluks	uklanja ksenobiotike iz fetalne cirkulacije	citostatici, steroidi
<b>MRP (ABCC1-ABCC6)</b>	četkasta membrana ili bazolateralna membrana	efluks	uklanja ksenobiotike iz placentе	organski anioni, konjugati glutationa
<b>BCRP (ABCG2 ili MXR/ABCP)</b>	četkasta membrana	efluks	uklanja ksenobiotike i estronske sulfate iz fetalne cirkulacije	kvercetin
<b>hENT1 (SLC29A1)</b>	četkasta membrana	inluks/efluks	posreduje transport nukleozida	antivirusni lijekovi, nukleozidi
<b>hENT2 (SLC29A2)</b>	nepoznato	inluks/efluks	posreduje transport nukleozida	antivirusni lijekovi, nukleozidi
<b>SERT (SLC6A4)</b>	četkasta membrana	inluks	prenosi serotonin	amfetamini
<b>NET (SLC6A2)</b>	četkasta membrana	inluks	prenosi noradrenalin i dopamin	amfetamini
<b>OCTN2 (SLC22A5)</b>	četkasta membrana	inluks/efluks	prenosi karnitin	verapamil
<b>MCT (SLC16A5)</b>	četkasta membrana	inluks/efluks	prenosi monokarboksilate	aspirin, valproat
<b>OCT3 (EMT, SLC22A3)</b>	četkasta membrana	inluks/efluks	prenosi katekolamine	antidepresivi
<b>OCTN1 (SLC22A4)</b>	nepoznato	inluks/efluks	prenosi organske katione	verapamil, kinidin

### 3. UTVRĐIVANJE POTENCIJALNE ŠTETNOSTI ILI SIGURNOSTI LIJEKA U TRUDNOĆI

#### 3.1. Regulatorni standardi

Da bi se neka tvar smatrala teratogenom, ona mora uzrokovati karakteristične malformacije, pokazati učinak u određenom stadiju gestacije, te imati učinak ovisan o dozi. Štetni učinci osim strukturnih malformacija uključuju i zastoj intrauterinog rasta, spontani pobačaj, rođenje mrtvog ploda, te usporen kognitivni razvoj (Katzung i sur. 2011).

U Europskoj Uniji su prema Direktivi 2001/83/EC izrađene smjernice za procjenu rizika medicinskih proizvoda za reprodukciju i laktaciju (*Guideline On Risk Assessment Of Medicinal Products On Human Reproduction And Lactation: From data to labelling 2005*).

Pretkliničko ispitivanje lijeka mora se bazirati na studijama reproduktivne toksičnosti, te svim dostupnim farmakološkim i toksikološkim podacima.

Reproduktivna toksičnost uključuje utjecaj na reprodukciju u parentalnoj generaciji (toksičnost na gonade, učinke na endokrini sustav, seksualno ponašanje, plodnost...) te razvojnu toksičnost (učinci na embrij ili fetus).

Prilikom provođenja pretkliničkog ispitivanja treba uzeti u obzir ove parametre:

- 1) Odabir životinjskog modela: Uobičajeno se u svim studijama reproduktivne toksičnosti koristi štakor, dok je zec drugi izbor, prvenstveno u studijama embriofetalne toksičnosti.
- 2) Farmakokinetika: Farmakokinetički profil uključujući biotransformaciju mora omogućiti ekstrapolaciju rezultata sa životinja na ljude. Potrebno je istražiti način prijenosa kroz posteljicu te eventualnu ekskreciju lijeka u mlijeko.
- 3) Način primjene lijeka: Treba biti jednak kao za ljudsku upotrebu.
- 4) Primjerena doza: Poželjno bi bilo da se utvrdi vrijednost NOAEL (*no observed adverse effect level* - doza do koje se ne bilježe negativni učinci lijeka). Raspon testiranih doza lijeka trebao bi pokazati učinke ovisne o dozi.
- 5) Toksikokinetika
- 6) Mehanizam toksičnosti: Ukoliko se utvrdi reproduktivna toksičnost lijeka, poželjno je dati informacije o mehanizmu toksičnosti.



Rezultati pretkliničkih ispitivanja mogu biti:

- a) Manjak dostupnih podataka – ukoliko pretkliničke studije nisu adekvatno provedene ili nedostaju podaci.
- b) Učinci nisu zabilježeni – ako precizno dizajnirana studija reproduktivne toksičnosti nije pokazala nikakav štetan direktni ili indirektni učinak, te nema zabilježenih negativnih učinaka u ostalim farmakološkim ili toksikološkim studijama lijeka.
- c) Učinci su zabilježeni – svaki negativni učinak dobiven studijom reproduktivne toksičnosti ili drugom farmakološkom ili toksikološkom studijom mora se dalje istražiti.

Klinička ispitivanja lijeka za primjenu u trudnoći zapravo su kliničke procjene. Baziraju se na prikazima slučajeva, epidemiološkim studijama, registrima kongenitalnih malformacija, registrima trudnoća, populacijskim bazama podataka i ostaloj medicinskoj dokumentaciji. Vodič o izlaganju medicinskim proizvodima u trudnoći (*The Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data*, EMEA/CHMP/313666/2005) daje naputke o provođenju kliničkih studija. Klinička procjena treba uzeti u obzir metodologiju, kvalitetu podataka, postojanje kontrolne skupine, i ako je moguće, uključenje fetusa abortiranih zbog malformacije. Ako su podaci relevantni, klinička procjena se mora bazirati isključivo na njima, bez uključivanja rezultata dobivenih testiranjem na životinjama (*Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling* 2005).

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) ukinula je u prosincu 2014. godine klasifikaciju lijekova za primjenu u trudnoći, prema kojoj su bili podijeljeni u 5 kategorija: A – kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus u prvom trimestru, nema dokaza rizika u ostalim trimestrima, a mogućnost fetalnog oštećenja čini se neznatna B – reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali ne postoje kontrolirane studije u trudnica ili su reproduktivne studije pokazale štetan učinak (osim smanjenja fertiliteta) koji nije potvrđen u kontroliranim studijama u trudnica tijekom prvog trimestra

C – studije na životinjama pokazale su teratogeni, embriotoksični ili neki drugi štetni učinak na fetus, ali nema kontroliranih studija u žena. Lijek treba propisati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.

D – lijekovi kod kojih je dokazano teratogeno djelovanje i kod životinja i kod ljudi, no taj potencijal nije toliko jako izražen, te se postojeći rizik može prihvatiti u onim slučajevima kada je njihova primjena apsolutno indicirana (životna ili teška zdravstvena ugroženost majke, kada se sigurniji lijek ne može upotrijebiti ili je neučinkovit).

X – studije na životinjama ili ljudima pokazale su fetalne poremećaje ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen na temelju iskustva u ljudi. Rizik uporabe lijeka jasno nadmašuje bilo koju korist. Lijek je kontraindiciran u trudnica ili žena generativne dobi (Katzung i sur. 2011).

Klasifikacija je godinama bila izložena kritikama da je neprecizna i netočna. Zamjeralo joj se da stvara pogrešan zaključak da rizik za primjenu raste od A prema X, što nije sasvim točno budući da je utvrđeno da su lijekovi iz kategorije C, D i X zapravo veoma slični prema štetnosti. S druge strane, nekoliko lijekova označeno je s „X“ unatoč dokazima o sigurnosti primjene. Stoga je početkom 2015. godine uveden novi način označavanja lijekova, na način da u uputama za korištenje pišu opisne tvrdnje o potencijalnom riziku za fetus (Revell & Wilk 2015).

### **3.2. Registri kongenitalnih malformacija, registri trudnoća i populacijske baze podataka**

Registri kongenitalnih malformacija daju kvalitetne podatke o karakteristikama malformacija, ali ne sadrže uvijek podatke o izloženosti lijeku ili o čimbenicima zabune. Mreža europskih registara kongenitalnih malformacija (EUROCAT) je dala podatke o izloženosti za dio tih registara. Kombiniranjem podataka iz registara omogućeno je bolje povezivanje malformacije s lijekom koji je potencijalni uzrok.

Registri trudnoća pokušavaju skupiti podatke o ishodima trudnoća povezanih s propisivanjem određenog lijeka od interesa. Uspješnost registra ovisi o načinu na koji se dizajnira. Pojedine takve registre sponzorira industrija što dovodi u pitanje neovisnost i objektivnost dobivenih podataka.

Populacijske baze podataka daju informacije o povijesti bolesti majke, te lijekovima koje je uzimala, a koji se mogu povezati sa zdravstvenim ishodom ploda. Pomoću populacijskih baza podataka moguće je uspoređivati ishode u žena s jednakim zdravstvenim problemom, a podvrgnutima različitim terapijskim metodama.

Najdetaljnije informacije daje kombinacija registara, princip na kojem se radi u skandinavskim zemljama (Thomas & Yates 2012).

### **3.3. Učinci lijekova na žensku i mušku fertilitet**

Fertilitet (plodnost) se definira kao mogućnost da žena zanese i iznese živo dijete (<http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=19374>), a nesposobnost da se to ostvari definira neplodnost. Pažnja je usmjerena na parove koji prakticiraju nezaštićen spolni odnos barem godinu dana, koji nije rezultirao u zanošenju. Medicinski proizvodi mogu utjecati na osovinu hipotalamus-hipofiza ili djelovati na reproduktivne organe i tkiva. Kao posljedica mogu se javiti spontani pobačaji.

Muškarci koji uzimaju anaboličke steroide (najčešće u svrhu povećanja mišićne mase) imaju u prosjeku manju produkciju spermija. Sintetski testosteron šalje signale u hipofizu putem negativne povratne sprege da postoji višak hormona, što dovodi do prestanka lučenja FSH i LH i posljedično do smanjenja spermatogeneze.

Inhibitori 5-alfa-reduktaze smanjuju volumen sjemene tekućine i ukupan broj spermija. Iako samo 5% muškaraca koji uzimaju inhibitore 5-alfa reduktaze imaju značajno smanjenu kvalitetu sjemene tekućine, preporučuje se prestanak uzimanja lijeka ukoliko postoje smetnje zanošenja (Nudell et al. 2002).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) predmet su istraživanja kao potencijalni uzrok neplodnosti u muškaraca. U jednoj studiji na štakorskim modelima uporaba fluoksetina je negativno utjecala na spermatogenezu, motilitet spermija i gustoću sjemene tekućine. Uz to je utvrđena smanjena masa reproduktivnih organa i snižena razina testosterona i FSH (Bataineh & Daradka 2007). U studijama provedenim na ljudima utvrđena je povezanost uporabe SSRI s abnormalnim nalazom sjemene tekućine (smanjen motilitet i koncentracija spermija, oštećena DNA), međutim, zaključak svih studija bio je da još uvijek nema dovoljno dokaza da bi se SSRI proglasili uzrokom neplodnosti u muškaraca (Riggin & Koren 2015).

Uzrok neplodnosti u žena uglavnom nisu lijekovi, već svi ostali mogući uzroci. Ipak već dugi niz godina poznata je veza između nesteroidnih antireumatika i luteiniziranih

nerupturiranih folikula. Istraživanje koje je 2015. proveo reumatolog Sami Salman, obuhvaćalo je 49 žena s blagim muskuloskeletnim bolovima. 16 žena uzimalo je diklofenak, 12 naproksen, 11 etorikoksib, a 10 placebo. Terapija je trajala deset dana, u standardnim dozama. Rezultati su pokazali da su sve žene koje su uzimale placebo imale ovulaciju. Međutim, u skupini žena koje su uzimale diklofenak, samo 6,3% je imalo ovulaciju. Postotak ovulacije u skupini žena koje su uzimale naproksen je bio 25%, dok je u skupini žena koje su uzimale etorikoksib iznosio 27%. Učinak je bio reverzibilan nakon prestanka terapije. Budući da je ova studija bila relativno mala, autor je ustvrdio da je potrebno provesti opsežnije studije koje će uključiti i ostale skupine nesteroidnih antireumatika, osobito ibuprofen (Salman et al. 2015).

### **3.4. Razvojni učinci**

Učinak lijeka na embrij/fetus ovisi prvenstveno o dozi i o gestacijskoj dobi. Mogući nepoželjni ishodi su:

1. Teratogeni (malformacijski) učinak, povezan s izloženosti lijeku u prvom trimestru trudnoće.
2. Fetotoksični učinak koji uključuje intrauterini zastoje u rastu ili učinke na funkcionalni razvoj pojedinih organa. Period najvećeg rizika za fetotoksični učinak je drugi trimestar, a nastavlja se do kraja trudnoće.
3. Farmakološki učinak na novorođenče, povezan s izloženosti lijeku na kraju trudnoće ili tijekom porođaja. Treba uzeti u obzir da će pojedini učinci koji je lijek imao na novorođenče biti uočljivi tek kasnije tijekom života.

Ne provode se eksperimentalne kliničke studije u prvom trimestru da bi se utvrdio rizik lijeka za fetus, nego procjena rizika ovisi isključivo o deskriptivnim i analitičkim istraživanjima (prikazi slučajeva, serije slučajeva, slučaj-kontrola).

Uzevši u obzir da incidencija malformacija bez obzira na etiologiju iznosi 3%, učinak lijeka izražava se u odnosu na tu vrijednost.

Ako nije zabilježena povećana incidencija malformacija u barem 300 trudnoća u kojima je lijek korišten u prvom trimestru, može se zaključiti da lijek neće biti odgovoran za deseterostruko ili veće povećanje opće incidencije malformacija.

Ako nije zabilježena povećana incidencija malformacija u barem 1000 trudnoća u kojima je lijek korišten u prvom trimestru, može se zaključiti da lijek neće biti odgovoran za dvostruko ili veće povećanje opće incidencije malformacija.

Suspektni malformacijski učinak se bazira na relevantnim prikazima slučaja. Uzročno-posljedična povezanost između lijeka i malformacije je moguća, ali nije jasno utvrđena. Postoji vjerojatan kronološki slijed, niža frekvencija malformacija u općoj populaciji, specifični uzorak malformacije (npr. fokomelija kao obilježje majčinog uzimanja talidomida).

Demonstrirani (potvrđeni) malformacijski učinak se definira kada postoji jasan dokaz da je lijek povezan s povećanom incidencijom malformacija. Taj zaključak se može izvesti samo s vremenom, bilježenjem što je moguće više trudnoća u kojima se ispitivani lijek koristi (*Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling*, EMEA/CHMP/203927/2005).

### **3.5. Mehanizmi teratogeneze**

Teratogeni učinci lijeka variraju ovisno o stadiju trudnoće. Za većinu organa kritično razdoblje je prvi trimestar. Primjerice, srce je najosjetljivije tijekom 3. i 4. tjedna, dok su mozak i koštani sustav osjetljivi od početka 3. tjedna pa sve do novorođenačke dobi (Thall Bastow 2016). Identificirano je šest mehanizama kojima teratogeni lijekovi interferiraju s normalnom trudnoćom: antagonizam folata, rascjep neuralne cijevi, endokrini poremećaji, oksidativni stres, vaskularni poremećaji, teratogeneza posredovana specifičnim enzimom ili receptorom (van Gelder et al. 2010).

#### ***Antagonizam folata***

Lijekove koji ometaju metabolizam folata možemo podijeliti u dvije skupine. Prva skupina obuhvaća kompetitivne inhibitore dihidrofolat reduktaze, enzima koji pretvara dihidrofolat u biološki aktivnu formu tetrahidrofolat. Primjeri takvih lijekova su metotreksat, trimetoprim, triamteren i sulfasalazin (Lambie & Johnson 1985). U drugu skupinu pripadaju lijekovi koji smanjuju apsorpciju ili povećavaju razgradnju folata ili inhibiraju ostale enzime. Ovdje pripadaju „stari“ antiepileptici – valproat, fenitoin i karbamazepin. Metabolizam folata ometa i deficit vitamina B<sub>12</sub> koji je koenzim metionin sintetaze (van Gelder et al. 2010).

#### ***Rascjep neuralne cijevi***

U razvoj neuralne cijevi uključeni su mnogi molekularni signali i receptori. Jedna od najvažnijih takvih molekula je retinoična kiselina. Prekomjerna količina, jednako kao i

deficit retinoične kiseline povezani su s defektima neuralne cijevi. Teratogenost retinoida vjerojatno je posredovana receptorima RAR i RXR, na što su ukazala istraživanja na mišjim modelima. Kao alternativni mehanizam teratogeneze u literaturi se spominje povećana ekspresija *Hox* gena.

Među ostalim važnim molekulama je i faktor rasta fibroblasta koji sudjeluje u indukciji stanica neuralne cijevi. Integrini posreduju u interakciji između stanica neuralne cijevi i ekstracelularnog matriksa, a endotelini u migraciji i diferencijaciji. Lijekovi koji ometaju te signalne puteve također će dovesti do rascjepa neuralne cijevi. Primjer takvog lijeka je bosentan, antagonist endotelinskih receptora, koji se koristi u terapiji plućne hipertenzije (van Gelder et al. 2010).

### **Endokrini poremećaji**

Lijekovi poput dietilstilbestrola (DES) i oralnih kontraceptiva mogu interferirati s endogenim hormonima fetusa. SHBG ima veći afinitet za estradiol u odnosu na DES, zbog čega će DES lakše proći kroz placentu. DES se metabolizira do reaktivnih metabolita koji se kovalentno vežu, dok se estradiol ne metabolizira do sličnih metabolita. Alfa-fetoprotein veže estradiol, ali ne i DES (Tablica 3.).

**Tablica 3.** Usporedba farmakokinetike DES i estradiola (prema: van Gelder et al. 2010)

	<b>DES</b>	<b>ESTRADIOL</b>
<b>Afinitet za SHBG</b>	NE	DA
<b>Aktivni metaboliti</b>	DA	NE
<b>Vežanje na alfa-fetoprotein</b>	NE	DA

Interferencija lijeka s produkcijom testosterona u muških fetusa može rezultirati hipospadijom. Izloženost muških fetusa estrogenu suprimira proizvodnju IGF-3 u fetalnim Leydigovim stanicama. Mogući alternativni mehanizmi kojima djeluju endokrini disruptori su prekid androgenog signalnog puta ili rezistencija na anti-Müllerov hormon (van Gelder et al. 2010).

### **Oksidativni stres**

U endogenim reakcijama neprestano se stvaraju slobodni radikali. Embrij je podložan djelovanju slobodnih radikala zbog deficita antioksidansa, osobito u razdoblju

organogeneze (Zaken et al. 2000). Iako placentarni enzimi imaju ulogu u zaštiti embrija od oksidativnog stresa, oni nisu dovoljni kad se radi o velikim količinama slobodnih radikala. Neki od lijekova koji potiču oksidativni stres su talidomid, antiaritmici III. skupine, fenitoin, kemoterapeutici. Ipak, slobodni radikali su izuzetno nestabilni i za nekoliko milisekunda se vežu s nesparenim elektronom. Stoga se ipak pretpostavlja da je svako povećanje slobodnih radikala unutar embrija embrionalnog porijekla, a ne maternalnog (van Gelder et al. 2010).

### ***Vaskularni poremećaji***

Vaskularni poremećaji obuhvaćaju smetnje provođenja u uteroplacentarnoj cirkulaciji, fetoplacentarnoj cirkulaciji ili unutar samog fetusa. Izloženost vazoaktivnim tvarima u trudnoći, osobito vazokonstriktorima, može smanjiti protok u fetalnim krvnim žilama ili zahvatiti razvoj krvnih žila, mijenjajući im strukturu. Prema epidemiološkim studijama lijekovi koji se dovode u vezu s vaskularnim poremećajima su aspirin, ergotamin i pseudoefedrin. Međutim, pretpostavlja se da svi lijekovi koji su vazokonstriktori ili vazodilatatori mogu biti potencijalni uzroci malformacija (van Gelder et al. 2010).

### ***Teratogeneza posredovana specifičnim enzimom ili receptorom***

Inhibicija ili stimulacija pojedinih enzima i receptora dovodi se u vezu s teratogenezom. Ovdje se ubrajaju sustav renin-angiotenzin, hidrosimetilglutaril-koenzim A reduktaza, histonska deacetilaza, ciklooksigenaza I, NMDA receptori, 5-HT receptori, GABA receptori i karboanhidraza. Mnogim lijekovima su ciljna mjesta djelovanja upravo ovi enzimi i receptori, stoga takve lijekove treba izbjegavati u vrijeme organogeneze (van Gelder et al. 2010).

#### 4. PRIMJERI LIJEKOVA S DOKAZANIM TERATOGENIM ILI DRUGIM ŠTETNIM UČINCIMA NA FETUS

##### ***ACE-inhibitori i inhibitori angiotenzinskih receptora***

Ranije se vjerovalo da su sigurni za primjenu u prvom trimestru. Recentne studije su pokazale da čak i u prvom trimestru fetus ima povećani rizik za razvoj srčanih malformacija (ASD, stenoza pulmonalne arterije, VSD), te malformacija središnjeg živčanog sustava (mikrocefalija, spina bifida, kolobomi). Ekspozicija ACE-inhibitorima u 2. i 3. trimestru povezana je s oligohidramnionom, hipokalvarijom, bubrežnim defektima (anurija/oligurija, hiperkalijemija, zatajenje bubrega), srčanim anomalijama (perzistentni *ductus arteriosus*, opstrukcija luka aorte), neonatalnom hipotenzijom, intrauterinim zastojem rasta i fetalnom smrću (Burkey et al. 2013).

##### ***Citotoksični lijekovi***

Najveći učinak imaju na stanice koje se brzo dijele, stoga su najštetniji u prvom trimestru. Rizik za kongenitalne malformacije prilikom uporabe ciklofosfamida je 16% do 20%, pa je dozvoljen samo u kasnoj trudnoći ako za majku nema drugog izbora. Metotreksat, budući da je antagonist folne kiseline, treba prestati uzimati barem tri mjeseca prije koncepcije (Đelmiš i sur. 2011).

##### ***Dietilstilbestrol***

Dietilstilbestrol je opasan za fetus u svim trimestrima. U ženskih fetusa uzrokuje genitalne abnormalnosti, adenozu i svjetlostanični karcinom vagine. Rizik za svjetlostanični karcinom je od 1:1000 do 1:10000, dok je adenozu učestalija (Brent 2007).

##### ***„Stari“ antikonvulzivi***

Fenitoin povećava rizik za fetalni hidantoinski sindrom koji obuhvaća intrauterini zastoj rasta, kraniofacijalne dizmorfije (npr. mikrocefalija, rascjep usne i nepca, hipoplazija maksile), srčane defekte. Karbamazepin deset puta povećava rizik za defekte neuralne cijevi. Također može uzrokovati fetalni hidantoinski sindrom. Valproat uzrokuje defekte neuralne cijevi, fetalni valproatni sindrom: dizmorfije lica (mikrocefalija, hipertelorizam, prominentno čelo, zaravnjen korijen nosa), te srčane greške. Glavni mehanizam teratogenosti svih triju antikonvulziva jest interferencija s metabolizmom folata. Rizik



se može smanjiti uzimanjem folne kiseline prije začeća i tijekom prvog tromjesečja (Brent 2007).

### ***Kumarinski antikoagulanski; varfarin***

Izloženost varfarinu tijekom rane trudnoće povezana je s hipoplazijom nosa i hondrodisplazijom, zbog čega je apsolutno kontraindiciran u prvom trimestru. Učinak varfarina ovisi o dozi, no usprkos tome bilo bi dobro u potpunosti ga izbjegavati i u kasnijim razdobljima trudnoće. U drugom i trećem trimestru povezuje se s malformacijama središnjeg živčanog sustava, krvarenjem te spontanim pobačajem (Katzung i sur. 2011).

### ***Litij***

Kronična upotreba litija (bipolarni poremećaj) povećava rizik za Ebsteinovu anomaliju – anomaliju trikuspidne valvule (Ross 2014).

### ***Radioaktivni jod***

Radioaktivni jod je apsolutno kontraindiciran u trudnoći. Tkivo fetalne štitne žlijezde prisutno je od cca 10. tjedna gestacije pa radioaktivni jod može uzrokovati ablaciju tog tkiva. Uporaba se ne preporučuje ni prije tog razdoblja zbog povećanog rizika za spontani pobačaj, a primjena u razdoblju organogeneze može djelovati teratogeno (Ross 2014).

### ***Retinoidi***

Poznat je bio teratogeni učinak retinoida na životinjama godinama prije nego su ušli u kliničku primjenu. Usprkos upozorenjima od strane struke, rođena su djeca s retinoidnom embriopatijom. Embriopatija se može manifestirati u obliku anomalija CNS-a (hidrocefalus, mikroftalmija, oštećenja mrežnice, anomalije cerebeluma), kraniofacijalnih dizmorfija (hipertelorizam, mikrocefalija, mikrognatija, mikrotija, nisko položene uške), srčanih grešaka (ASD, VSD, Fallotova tetralogija), hipoplazije udova, anomalije timusa, a može doći i do spontanog pobačaja (Đelmiš i sur. 2014).

### ***Talidomid***

Apsolutno je kontraindiciran za vrijeme trudnoće, osobito u razdoblju organogeneze.

Uporaba rezultira povećanom incidencijom fokomelije, gubitka sluha, anotije, mikrotije, bubrežnih malformacija i kongenitalnih srčanih grešaka (Bookstaver et al. 2015).

### ***Tetraciklini***

Vežu se za kalcij i talože u fetalnim zubima i kostima. Iako nema kontroliranih kliničkih studija, opaženi su kongenitalni defekti i maternalna hepatotoksičnost. Može se pojaviti žutilo zuba i hipoplazija cakline. Ako se upotrebljava nakon 24. tjedna gestacije, moguća je obojenost i trajnih zuba (Bookstaver et al. 2015).

### ***Trimetoprim-sulfametoksazol***

Animalne studije pokazale su teratogenost lijeka. Treba ga izbjegavati u prvom trimestru jer je trimetoprim antagonist folata. Povezuje se i s povećanom incidencijom rascjepa nepca. Treba ga izbjegavati i u trećem trimestru jer postoji povezanost s niskom porođajnom težinom novorođenčeta (Bookstaver et al. 2015).

## 5. SKUPINE NAJČEŠĆE KORIŠTENIH LIJEKOVA U TRUDNOĆI

### 5.1. Lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti

Kardiovaskularne bolesti su čest uzrok obolijevanja trudnica u razvijenim i nerazvijenim zemljama. Prema registru ROPAC (engl. *Registry On Pregnancy And Cardiac Disease*) u prosjeku 32% trudnica s KVB uzima neki lijek, od kojih čak dvije trećine koristi beta blokatore. Ostali lijekovi za KVB koji se propisuju trudnicama su antikoagulansi, antagonisti kalcija, diuretici i inhibitori agregacije trombocita.

Najčešće indikacije za terapiju u trudnoći su aritmije, zatajenje srca, hipertenzija i bolest srčanih zalistaka (Ruys 2014).

#### **Beta blokatori**

Beta blokatori su s udjelom od 22% najčešće korišteni lijekovi za kardiovaskularne bolesti u trudnica. 2013. godine provedena je metaanaliza da se utvrdi moguća povezanost uzimanja beta blokatora s deformacijama i malformacijama fetusa. U ukupno 12 studija praćene su žene koje su koristile beta blokatore u prvom trimestru. Pritom nije utvrđen povećan rizik za velike malformacije. Ipak, organ-specifične malformacije (srčane greške, rascjep usne ili nepca) su se pokazale učestalije u plodova majki koje su koristile beta blokatore. Budući da je kauzalnost bila teško dokaziva zbog, ili nepoznavanja točne indikacije za terapiju, ili utjecaja *recall bias*, izveo se zaključak da beta blokatori ne pridonose povećanju incidencije malformacija (Yakoob et al. 2013).

Uporaba beta blokatora povezuje se s intrauterinim zastojem u rastu. ROPAC i kohortna studija provedena u Danskoj zabilježile su smanjenu masu fetusa za gestacijsku dob, preuranjen porođaj i perinatalnu smrt. S druge strane, *Cochrane* sustavni pregled ne utvrđuje značajnu povezanost korištenja beta blokatora s bilo kakvim negativnim učincima na rast fetusa. Smanjen rast fetusa objašnjava se negativnim učinkom beta blokatora na uteroplacentarnu cirkulaciju, te redukcijom majčinog minutnog volumena srca.

Preferirani lijekovi iz skupine beta blokatora za uporabu u trudnoći su labetalol i metoprolol (Pieper 2015).

### ***Metildopa***

Metildopa je alfa-2-adrenergički agonist, siguran za fetus, i prva je linija za liječenje hipertenzije u trudnoći. Budući da nije uvijek dovoljno učinkovita, zamjenjuje se beta blokatorima (ESG et al. 2011).

### ***Blokatori kalcijevih kanala***

Blokatori kalcijevih kanala uglavnom nisu povezani s povećanom incidencijom kongenitalnih malformacija u ljudskih fetusa. Međutim, diltiazem se pokazao teratogenim za životinjske fetuse. S obzirom na nedostatak podataka o sigurnosti za ljude, ne preporučuje se primjena diltiazema u trudnoći.

Verapamil se smatra sigurnim i preporučuje se u smjernicama kao druga linija za terapiju fibrilacije atrijske i idiopatske ventrikularne tahikardije u trudnica (ESG et al. 2011).

### ***Antiaritmici***

Amiodaron je doveden u vezu s pojavom neonatalnog hipotireoidizma u 17% izloženih fetusa. Stoga se upotrebljava kad ne postoji bolja opcija, tj. kada aritmija ne odgovara na drugu terapiju (Bartalena et al. 2001).

Adenozin i prokainamid su sigurni za uporabu u trudnoći. Dizopiramid može uzrokovati kontrakcije maternice, stoga ga treba primjenjivati s posebnim oprezom. Sotalol se može primjenjivati kao druga linija, iako se dovodi u vezu sa zastojem rasta fetusa (Pieper 2015).

### ***Diuretici***

Furosemid i hidroklorotijazid vjerojatno nisu teratogeni, ali mogu uzrokovati oligohidramnion ili elektrolitni disbalans u fetusa. Stoga se ne preporučuju za terapiju hipertenzije, ali mogu biti opravdani u terapiji zatajenja srca i plućnog edema (ESC et al. 2011).

Spironolakton je u animalnim studijama pokazao moguću vezu s feminizacijom muških štakora, stoga se izbjegava u trudnoći (Pieper 2015).

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, kako je navedeno ranije u tekstu, dokazano su teratogeni i stoga apsolutno kontraindicirani u trudnoći.

### **5.1.1. Antikoagulansi**

U trudnoći se povećava koagulabilnost zbog čega lako dolazi do tromboembolije. Osobita opasnost od tromboembolijskog incidenta postoji u trudnica s valvularnom bolesti srca. Učinak estrogena može uzrokovati strukturne promjene krvnih žila povećavajući njihovu fragilnost. Kao dodatan rizik za duboku vensku trombozu u literaturi se spominje i mogući pritisak uvećane maternice na donju šuplju venu.

Za trudnice se preporučuje uporaba nefrakcioniranog i niskomolekularnog heparina zbog činjenice da ne prolaze kroz placentu. Međutim, treba voditi računa o mogućim negativnim učincima heparina kao što su krvarenje, heparinom inducirana trombocitopenija i frakture kostiju zbog smanjene demineralizacije (Toyoda 2013).

Kao što je navedeno ranije u tekstu, varfarin je apsolutno kontraindiciran za uporabu zbog teratogenih učinaka u prvom trimestru, a ne preporučuje se zbog rizika za spontani pobačaj ni u 2. i 3. trimestru. Učinak je ovisan o dozi, stoga pojedine smjernice dozvoljavaju uporabu niske doze varfarina (<5 mg/dan) u 2. i 3. trimestru u trudnica s valvularnom bolesti srca (ESG et al. 2011).

## **5.2. Analgetici**

Uzrok bolova za vrijeme trudnoće mogu biti akutna stanja poput ozljede, ili kronična stanja poput sistemskih autoimunih bolesti. Bol može narušiti fizičko i psihičko stanje trudnice, što može imati negativne posljedice za trudnoću. Stoga je terapija bolova u trudnoći od izrazite važnosti. Prema pojedinim studijama, analgetici se nalaze na drugom mjestu po uporabi u trudnoći, iza vitaminskih pripravaka (Henry & Crowter 2000).

### ***Aspirin***

Aspirin se koristi za liječenje blagih do umjerenih bolova, te se ponekad profilaktički propisuje da bi se umanjio rizik za spontani pobačaj u žena s antifosfolipidnim sindromom (Erkan et al. 2008). Nije povezan s nastankom malformacija.

### ***Nesteroidni antireumatici (NSAR)***

NSAR djeluju kao inhibitori enzima ciklooksigenaze. U fetusa je ciklooksigenaza dilatator duktusa *Botalli* i plućnih krvnih žila. Stoga je upotreba NSAR kontraindicirana

nakon 30. tjedna gestacije zbog rizika za plućnu hipertenziju fetusa i prerano zatvaranje duktusa *Botalli*. Visoke doze NSAR u trećem trimestru mogu smanjiti perfuziju fetalnih bubrega i posljedično smanjiti izlučivanje urina. Za NSAR nije utvrđeno da povećavaju rizik za strukturalne anomalije. Ipak, jedna skandinavska *case-control* i opservacijska kohortna studija pokazala je povećan rizik za spontani pobačaj prilikom uzimanja NSAR u prvom trimestru. Pretpostavljeni mehanizam za spontani pobačaj je interferencija s implantacijom zbog učinka na prostaglandine (Nielsen et al. 2001).

### ***Paracetamol***

Paracetamol je analgetik koji trudnice najčešće koriste. Iako prolazi kroz placentu, ne povećava rizik za negativni ishod trudnoće. Ipak, pojedine retrospektivne studije, primjerice *US Collaborative Perinatal Project*, utvrdile su povećan rizik za kongenitalnu dislokaciju kuka prilikom upotrebe paracetamola u prvom trimestru.

### ***Opioidni analgetici***

Opioidni analgetici koriste se za liječenje umjerenih do jakih bolova. Ne povezuju se s povećanim rizikom za strukturalne anomalije. Najznačajnija posljedica uzimanja opioidnih analgetika je moguća ovisnost i tolerancija trudnice, s posljedičnim neonatalnim apstinencijskim sindromom. Kada su potrebne visoke doze opioda, treba razmotriti alternativnu terapiju poput tricikličkih antidepresiva koji su sigurni za plod. (Kennedy 2011).

## **5.3. Anksiolitici**

Benzodiazepini se često propisuju u trudnoći kao terapija anksioznih poremećaja. Daje se prednost lijekovima s kraćim poluvremenom eliminacije.

Zbog varijabilnosti rezultata različitih studija ne može se sa sigurnošću utvrditi povećavaju li benzodiazepini rizik za kongenitalne malformacije.

Uporaba benzodiazepina u trudnoći povezuje se s povećanim rizikom za spontani pobačaj. Metaanaliza triju prospektivnih kohortnih studija, koje su uključivale 600 trudnica koje su uzimale benzodiazepine u prvom trimestru i jednaki broj trudnica koje nisu bile izložene, pokazala je da su benzodiazepini povezani s povećanim rizikom za spontani pobačaj (Hendrick 2016). Izloženost benzodiazepinima u korelaciji je i s

preuranjenim porođajem, u usporedbi s trudnoćama bez korištenja benzodiazepina (Wikner et al. 2007).

Kronična uporaba benzodiazepina u razdoblju blizu termina porođaja može dovesti do neonatalne toksičnosti i sindroma ustezanja što se može manifestirati kao apneja, niska APGAR vrijednost, tremor, proljev, hipo- ili hipertoničnost, povraćanje. Zanimljivo je da se ovi simptomi češće javljaju u prematurusa (Hendrick 2016).

#### **5.4. Antibiotici**

Infekcije koje se najčešće javljaju za vrijeme trudnoće su uroinfekcije, spolno prenosive infekcije i infekcije gornjeg dišnog sustava. Iako je primjena svakog lijeka potencijalno štetna za fetus, neliječene uroinfekcije ili spolno prenosive bolesti mogu predstavljati rizik za spontani pobačaj, prematuritet i smanjenu masu ploda (Bookstaver et al. 2015). Izloženost antibioticima može se povezati sa smanjenom masom ploda, no paradoksalno i s pojavom dječje pretilosti (Mueller et al. 2015).

##### ***Beta laktamski i srodni antibiotici***

Penicilini su među najpropisivanijim antibioticima za vrijeme trudnoće. Budući da je u trudnoći povećan volumen plazme i klirens kreatinina, koncentracije penicilina u serumu mogu biti snižene čak do 50%. Penicilini i derivati pripadaju B kategoriji prema staroj FDA klasifikaciji, te su sigurni za uporabu u trudnoći (Einarson 2001).

Cefalosporini se često koriste kao alternativa kada postoji alergija ili intolerancija na penicilin. Ceftriakson je terapija izbora za gonoreju u trudnoći. Treba ga s oprezom koristiti u vrijeme termina porođaja jer se dovodi u vezu s neonatalnim kernikterusom. Karbapenemi su rezervirani za infekcije rezistentne na peniciline i cefalosporine.

##### ***Aminoglikozidi***

Tijekom trudnoće je poluvrijeme eliminacije aminoglikozida kraće, a klirens povećan, zbog čega su u serumu koncentracije lijeka niže nego prije trudnoće. Aminoglikozidi prolaze uteroplacentarnu barijeru, osobito u prvom trimestru. S uporabom streptomicina u prvom trimestru povezuju se slučajevi kongenitalne bilateralne gluhoće, zbog čega se svrstava u kategoriju D. Ostali aminoglikozidi nisu povezani sa sličnim tegobama (Bookstaver et al. 2015).

### ***Fluorokinoloni***

Fluorokinoloni se ne preporučuju budući da su u animalnim studijama pokazali negativne učinke na fetus. Uporaba fluorokinolona dovodi se u vezu s renalnom toksičnosti, anomalijama središnjeg živčanog sustava i srčanim greškama. Autori članaka novijeg datuma navode da fluorokinoloni ne moraju nužno predstavljati za ljudski fetus jednako visoki rizik kao za životinjske modele. Zbog nedostatka detaljnijih podataka, fluorokinoloni se u trudnoći koriste samo kada nema alternative (Yafet et al. 2014).

### ***Makrolidi***

Pojedine studije povezuju uporabu eritromicina s pojavom stenoze pilorusa i kardiovaskularnih defekata u neonatusa, međutim rezultati variraju od studije do studije. Zbog nedostatka dokaza uporaba eritromicina se dopušta samo kad se procijeni da je korist veća od rizika. Sličan stav dijeli se za klaritromicin budući da je na životinjskim modelima utvrđena povezanost klaritromicina s kardiovaskularnim defektima i rascjepom nepca.

Azitromicin se smatra sigurnim za uporabu. U životinjskim modelima ni četverostruka terapijska doza nije povezana s nepovoljnim ishodom za fetus (Bookstaver et al. 2015).

### ***Glikopeptidi***

Vankomicin se smatra sigurnim za primjenu u 2. i 3. trimestru za liječenje teških gram pozitivnih infekcija. Iako rezultati testiranja na životinjama nisu pokazali teratogenost u prvom trimestru, primjenjuje se s oprezom zbog manjka opservacijskih studija (Bookstaver et al. 2015).

### ***Nitrofurantoin***

Uroantiseptik nitrofurantoin smatra se sigurnim za uporabu u trudnoći. Ipak, nedavno provedene metaanalize pokazale su statistički značajno povećanje malformacija u fetusa čije su majke koristile nitrofurantoin (OR 1.22; 95% CI 1,02-1,45), osobito povećan rizik za hipoplastično lijevo srce (OR 3,07). Usprkos rezultatima nitrofurantoin je još uvijek opcija za liječenje urinarnih infekcija u trudnica (Goldberg et al. 2015).



## **5.5. Lijekovi za liječenje bolesti štitnjače**

### **5.5.1. Hipotireoza u trudnoći**

U trudnoći se mijenja fiziologija štitne žlijezde. Zbog te se činjenice testovi tireoidne funkcije moraju interpretirati ovisno o trimestru. Uobičajeno se prate vrijednosti hormona TSH i T4. Gornja granica vrijednosti TSH normalna za trudnoću je snižena tijekom cijele trudnoće. U prvom trimestru iznosi 2,5 mU/L, a u drugom i trećem trimestru iznosi 3,0 mU/L. Razine hormona T3 i T4 u trudnica su otprilike 1,5 puta više nego u žena koje nisu trudne.

Klinička hipotireoza (povišen TSH, snižen T4) se ne javlja često u trudnoći. Neki od razloga su anovulatorni ciklusi u žena koje imaju nereguliranu hipotireozu, uz povezanost neregulirane hipotireoze sa spontanim pobačajem u prvom trimestru. U trudnoća koje napreduju hipotireoza se povezuje s povećanim rizikom za preeklampsiju, abrupciju placente, sniženu porođajnu masu, preuranjeni porođaj, te neuropsihološki deficit novorođenčeta. Takve trudnoće češće se dovršavaju carskim rezom (Ross DS 2015).

Subklinička hipotireoza (povišen TSH, normalan T4) je češća od kliničke, a rizik za komplikacije je puno niži nego kod kliničke hipotireoze. Ipak pojedine studije pokazale su da i subklinička hipotireoza predstavlja rizik za preeklampsiju, abrupciju placente ili spontani pobačaj (Casey et al. 2005).

Sve trudnice s prekonceptivnom ili novodijagnosticiranom kliničkom i subkliničkom hipotireozom moraju uzimati nadoknadu hormona. Cilj liječenja je što prije postići eutireozu. Doza lijeka se titrira ovisno o vrijednostima TSH i T4. Kreće se s najnižom dozom sintetskih hormona, a vrijednosti TSH i T4 kontroliraju se svaka 4 tjedna dok se ne postignu referentne vrijednosti specifične za trimestar (Ross DS 2015).

### **5.5.2. Hipertireoza u trudnoći**

Gravesova (Basedowljeva) bolest i hipertireoidizam posredovan humanim korionskim gonadotropinom najčešći su uzroci hipertireoze u trudnoći. Rjeđi uzroci su toksični adenom i toksična multinodozna struma. Hipertireoidizam posredovan hCG-om je privremeno stanje specifično za trudnoću i ne zahtijeva liječenje. Trudnice sa subkliničkom (niski TSH, normalan T4) i blagom asimptomatskom kliničkom

hipertireozom ne trebaju nužno terapiju. Terapija je obvezna u slučaju simptomatske umjerene ili teške hipertireoze, ali su terapijske mogućnosti ograničene zbog mogućih negativnim učinaka na fetus (Ross 2014). Kao što je navedeno ranije u tekstu, radiojodni pripravci su apsolutno kontraindicirani za vrijeme trudnoće.

Tionamidi (propiltiouracil, metimazol, karbimazol) ostaju prva linija liječenja hipertireoze uzrokovane Gravesovom bolesti, toksičnim adenomom ili toksičnom multinodoznom strumom. Ipak, sva tri lijeka povezana su s potencijalnim teratogenim učinkom na fetus. Opisane malformacije možemo podijeliti na jednostavne (*aplasia cutis congenita*) koje su povezane sa sva tri tionamida i ozbiljne (traheozofagealna fistula, atrezija choana, omfalokela) koje su povezane s primjenom metimazola i karbimazola (Wing et al. 1994; Bowman & Vaidya 2011).

Smjernice sa stranice *UpToDate*<sup>®</sup> preporučuju uporabu propiltiouracila u prvom trimestru. Na početku drugog semestra savjetuje se prekid propiltiouracila te uvođenje metimazola u ekvivalentnoj dozi.

Da bi se umanjili simptomi (npr. palpitacije, tahikardija), moguć je dodatak beta blokatora, no samo kratkoročno, zbog rizika za intrauterini zastoj rasta.

Tireoidektomija se primjenjuje samo iznimno, i to u trudnica koje ne mogu uzimati tionamide zbog alergije ili agranulocitoze (Ross 2014).

## 6. LIJEKOVI ZA SPECIFIČNE PERINATOLOŠKE INDIKACIJE

### 6.1. Liječenje mučnine i povraćanja

Mučnina i povraćanje učestale su tegobe tijekom trudnoće, osobito u prvom trimestru. Studije pokazuju da se mučnina javlja u 50-90% trudnoća, dok povraćanje u 35-55% (Acquisto et al. 2011). Rizični čimbenici za pojavu mučnine su mlađa dob trudnice, prva trudnoća, pretilost i pušenje. Najčešće je riječ o blažim jutarnjim mučninama koje je dovoljno korigirati odgovarajućom prehranom i hidracijom. U manje od 2% trudnoća javlja se trajno povraćanje u trudnica, *hyperemesis gravidarum*, koje ponekad zahtijeva i farmakološko liječenje (Đelmiš i sur. 2014).

Kao terapija može se koristiti metoklopramid koji djeluje kao antagonist D2 receptora i miješani 5-HT3 antagonist/5-HT4 agonist. Prolazi kroz placentu, ali nema zabilježenih teratogenih učinaka u životinja i ljudi.

Siguran za upotrebu je i ondansetron (5-HT3 antagonist) (Acquisto et al. 2011).

Budući da višetjedno povraćanje može rezultirati Wernickeovom encefalopatijom (nedostatak tiamina), anemijom i perifernom neuropatijom (nedostatak piridoksina i cijanokobalamina), važno je nadoknaditi vitamine B kompleksa (Đelmiš i sur. 2014).

U randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji, piridoksin se povezuje i sa smanjenjem mučnine i povraćanja, u usporedbi s placebom (Vutyavanich et al. 1995).

### 6.2. Tokoliza - liječenje prijevremenih trudova

Skupine lijekova koji se upotrebljavaju kao tokolitici su beta-simpatomimetici, inhibitori sinteze prostaglandina, blokatori kalcijevih kanala i antagonisti oksitocinskih receptora (Nijman et al. 2016).

Zbog svojstva da blokira kalcijeve kanale, magnezijev sulfat se također pokušavao uvesti u primjenu kao tokolitik, međutim studije su pokazale da ne sprečava prijevremeni porođaj, niti ima statistički značajan učinak na ishod trudnoće u odnosu na placebo i ostale tokolitike (Crowther 2014).

#### ***Beta-simpatomimetici***

Od agonista beta-adrenergičnih receptora za tokolizu se koriste ritodrin i terbutalin. Odgađaju trudove najviše do 7 dana. Prema nedavnom *Cochrane* sustavnom

pregledu, koji je uključivao 10 studija s 1212 trudnica, u usporedbi s placebom su beta-simpatomimetici pokazali smanjenje prijevremenog porođaja unutar 48 sati od primjene (RR 0.68, 95% CI 0.53-0.88).

Međutim, prilikom uporabe beta-simpatomimetika učestale su nuspojave: tahikardija, palpitacije, dispneja, glavobolja i tremor. Zbog navedenih nuspojava, u Sjedinjenim Američkim Državama beta-simpatomimetici su izbačeni iz svakodnevne uporabe (Nijman et al. 2016). U Hrvatskoj su beta-simpatomimetici i dalje u uporabi, uz strogi nadzor, smanjenje unosa tekućine zbog opasnosti od plućnog edema, te kontrolu glukoze i kalija (Đelmiš i sur 2014).

### ***Inhibitori sinteze prostaglandina***

Za sprečavanje trudova koriste se uglavnom indometacin i sulindak. Istraživanja su pokazala da odgađaju trudove kratkoročno (do 7 dana), ne smanjujući neonatalni morbiditet i smrtnost (Đelmiš i sur. 2014). U dvije studije koje su uspoređivale beta-agoniste s inhibitorima sinteze prostaglandina, inhibitori sinteze prostaglandina su s većom učestalošću spriječili prijevremeni porođaj (RR 0.53, 95% CI 0.28-0.99). Međutim, zbog nuspojava štetnih za plod (prijevremeno zatvaranje duktusa *Botalli*, intraventrikularno krvarenje, nekrotizirajući enterokolitis, periventrikularna leukomalacija), ne preporučuje se njihova primjena (Nijman et al. 2016).

### ***Blokatori kalcijevih kanala***

Za sprečavanje prijevremenih trudova iz ove skupine se uglavnom koristi nifedipin. U usporedbi s beta-simpatomimetecima, blokatori kalcijevih kanala su pokazali produljenje intervala između početka terapije i porođaja (4.38 dana, 95% CI 0.25-8.52). Blokatori kalcijevih kanala povoljno su utjecali na neonatalni ishod smanjujući učestalost respiratornog distres sindroma, nekrotizirajućeg enterokolitisa, intraventrikularnog krvarenja i neonatalne žutice. U usporedbi blokatora kalcijevih kanala s antagonistima oksitocinskih receptora nije pokazana statistički značajna razlika u neonatalnom ishodu (Flenady et al. 2014).

Potencijalne neželjene reakcije lijeka su hipotenzija, glavobolja, mučnina i povraćanje.

### ***Antagonisti oksitocinskih receptora***

Antagonist oksitocinskih receptora atosiban veže se na receptore na miometriju relaksirajući ga. *Cochrane* sustavni pregled je pokazao da ne postoji statistički

značajna razlika u sprečavanju prijevremenog porođaja i perinatalne smrtnosti između beta-simpatomimetika i antagonista oksitocinskih receptora. Međutim, analizom 5 studija u koje je bila uključena 1161 trudnica, antagonisti oksitocinskih receptora pokazali su puno manje nuspojava koje bi zahtijevale prekid terapije (Flenady, Reinebrant et al. 2014).

### **6.3. Antenatalno dozrijevanje fetalnih pluća**

Uloga kortikosteroida u razvoju fetalnih pluća poznata je još od 60-ih godina 20. stoljeća kada je Graham Liggins uočio da je prijevremeno rođena janjad, izložena prenatalno kortikosteroidima, imala strukturalno razvijenija pluća nego što se očekivalo.

*Cochrane* sustavni pregled iz 2006. je pokazao da je uporaba kortikosteroida u razdoblju od 26. do kraja 34. tjedna trudnoće povezana sa smanjenjem:

- neonatalne smrtnosti
- respiratornog distres sindroma
- intraventrikularnog krvarenja
- prijema neonatusa u JIL
- primjene mehaničke ventilacije
- sistemskih infekcija u prvih 48 sati života (Roberts & Dalziel 2006)

Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije preporučuju primjenu kortikosteroida u razdoblju od 24. do 34. tjedna gestacije u trudnica s prijetućim prijevremenim porođajem ako nema znakova infekcije (Vogel et al. 2015). Koriste se uglavnom deksametazon ili betametazon (24 mg), u 2 doze u razmaku od 12 ili 24 sata, ili u 4 doze svakih 6 sati (Đelmiš i sur. 2014).

Ako ne dođe do porođaja unutar 7 dana od inicijalne doze kortikosteroida, WHO smjernice preporučuju ponovnu primjenu iste doze kortikosteroida (Vogel et al. 2015). S druge strane, pojedine studije upozoravaju na opasnost od povećanja perinatalnog mortaliteta, obujma glave i tjelesne mase novorođenčeta pri ponavljanoj dozi kortikosteroida (Đelmiš i sur. 2014).

## 7. ZAKLJUČAK

Odluka o propisivanju lijeka za trudnicu mora se bazirati na mnogo čimbenika, uključujući gestacijsku dob embrija ili fetusa, činjenicu prolazi li lijek uteroplacentarnu barijeru, put primjene lijeka, veličinu apsorpcije lijeka, molekularnu masu lijeka, ponekad i majčin genotip. Poučeni iskustvima iz povijesti (talidomid), svako propisivanje lijeka trudnici moramo kritički razmotriti. Budući da se provođenje kliničkih studija na trudnicama još uvijek smatra neetičnim, liječnik se mora oslanjati na rezultate retrospektivnih kohortnih i *case-control* studija. Kao rezultat toga klasifikacija pojedinih lijekova još uvijek je neprecizna, što se osobito može primijetiti kod lijekova u staroj C i D kategoriji, što dovodi do zaključka da se odgovornost za propisivanje lijeka stavlja isključivo na liječnika. Od velike je važnosti vođenje registara trudnoća i kongenitalnih malformacija i populacijskih baza podataka.

Najvažnija zadaća liječnika je procijeniti je li korist uporabe lijeka za majku veća od rizika koji taj lijek predstavlja za fetus. Jednako tako ne smije se uskratiti lijek trudnici ako je on neophodan za njeno zdravlje. Lijek se mora propisati samo ako postoji jasna indikacija, uz najmanju dozu koja je dovoljna za postizanje željenog učinka.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Vladimiru Trkulji na pomoći i sugestijama u izradi ovog diplomskog rada. Osobito mu zahvaljujem što je u svakom trenutku bio dostupan, spreman na suradnju, što je bio najbolji učitelj.

Zahvaljujem dr. sc. Evelini Miščin, profesorici engleskog jezika na savjetima i korekciji sažetka na engleskom jeziku.

Hvala mojoj obitelji na maksimalnoj podršci koju su mi pružili u ovih 6 godina studija.

Hvala kolegicama i kolegama na poticaju u pisanju, polaganju ispita i na druženju.

I hvala Ivanu na svemu.

## 9. LITERATURA

1. Acquisto NM, Gelbard WB, Quan D (2011) Medication safety during pregnancy. Primary care reports. ProQuest Hospital Collection.  
<http://search.proquest.com/docview/869015501?accountid=168537>. datum pristupa: 23.3.2016.
2. Bartalena L et al. (2001) Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest* 24:116-130
3. Bataineh HN, Daradka T (2007) Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. *Neuro Endocrinol Lett* 28(3):321–5
4. Bonati M et al. (1990) Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 38(4):325–328
5. Bookstaver PB et al. (2015) A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 35(4):1052-1062
6. Bowman P, Vaidya B (2011) Suspected spontaneous reports of birth defects in the UK associated with the use of carbimazole and propylthiouracil in pregnancy. *J Thyroid Res* 2011 2011:235130
7. Burkey BW et al. (2013) Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013 18(3):247–258
8. Casey BM, Dashe JS, Wells CE et al. (2005) Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239
9. Crowther CA et al. (2014) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD001060
10. Čulig J i sur. (2007) Presječno istraživanje (cross-sectional study) uporabe lijekova u trudnoći. *Liječ Vjesn* 129:253–259
11. Đelmiš J, Orešković S i sur. (2014) *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb, Medicinska naklada.
12. Einarson A et al. (2001) Effects of the antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 11:803-816
13. Ellery PM et al. (2009) Evidence for transcriptional activity in the syncytiotrophoblast of the human placenta. *Placenta* 30(4):329–334.
14. Erkan D et al. (2008) Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers. *Rheumatology (Oxford)* 47 Suppl 3:23-27
15. European Society of Gynecology (ESG) et al. (2011) ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the



- Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32:3147-3197
16. Flenady V et al. (2014) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD002255
  17. Flenady V, Reinebrandt HE et al. (2014) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD004452
  18. Francetić I i sur. (2010) *Farmakoterapijski priručnik*. Zagreb, Medicinska naklada
  19. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G (2015) Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systemic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2:150-156
  20. Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (EMA/CHMP/203927/2005)
  21. Hendrick V (2016) Teratogenicity, pregnancy complications, and postnatal risks of antipsychotics, benzodiazepines, lithium, and electroconvulsive therapy. <http://www.uptodate.com>. datum pristupa: 24.3.2016.
  22. Henry A, Crowter C (2000) Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 40:165-172
  23. Hill CC, Pickinpaugh J (2008) Physiologic changes in pregnancy. *Surgical Clinics of North America* 88:391–401
  24. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada
  25. Kennedy D (2011) Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 34:8-10
  26. Kim JH, Scialli AR (2011) Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci* 122 (1):1-6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088
  27. Koren G (2011) Pharmacokinetics in pregnancy: clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 18:e523-e527
  28. Lambie DG, Johnson RH (1985) Drugs and folate metabolism. *Drugs* 30:145-155
  29. Little BB (1999) Review: pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol* 93:858–68
  30. Matthews SJ, McCoy C (2003). Thalidomide: a review of approved and investigational uses. *Clin Therap* 25:342–395
  31. Mattison DR (2010) Environmental exposures and development. *Current Opinion in Pediatrics* 22: 208–218
  32. McBride WG (1961) Thalidomide and Congenital Abnormalities. Letter to the Editor. *Lancet* 2:1358

33. Mueller NT, Whyatt R et al. (2015) Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 39:665-570
34. Nakai A, Sekiya I, Oya A, Koshino T, Araki T (2002) Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasosography. *Arch Gynecol Obstet* 266:25-9
35. Ni Z, Mao Q (2011) ATP-Binding Cassette Efflux Transporters in Human Placenta. *Current pharmaceutical biotechnology* 12(4):674-685.
36. Nielsen GL et al. (2001) 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* 322:266-270
37. Nijman TAJ et al. (2016) Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.004>
38. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI (2002) Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 29(4):965-73
39. Pieper PG (2015) Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol* 12:718-729
40. Revell MA, Wilk AD (2015) Medications during pregnancy: A prenatal perspective. *International Journal of Childbirth Education* 30(2):26-30
41. Riggin L, Koren G (2015) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on sperm and male fertility. *Can Fam Physician* 61(6): 529–530
42. Roberts D, Dalziel S (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004454
43. Ross DS (2014) Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). datum pristupa: 24.3.2016.
44. Ross DS (2015) Hypothyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. <http://www.uptodate.com>. datum pristupa: 24.3.2016.
45. Ruys TP et al. (2014) Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol* 177, 124-128
46. Salman S, Sherif B & Al-Zohyri A (2015) Effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with mild musculoskeletal pain. Annual European Congress of Rheumatology. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1062.
47. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, et al. (2014) Designing drug trials: Considerations for pregnant women. *Clinical infectious diseases: An official publication of the infectious diseases society of America*. 59(Suppl. 7):S437-S444. doi:10.1093/cid/ciu709.

48. Thall Bastow BD (2016) Teratology and drug use during pregnancy. Medscape. <http://www.medscape.com>. datum pristupa: 7.5.2016.
49. Thomas SHL, Yates LM (2012) Prescribing without evidence – pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 74:4 691-697
50. Toyoda K (2013) Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53:526-530
51. Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S (2004) Placental drug transporters. *Current Drug Metabolism* 5:125-131
52. van Gelder MMHJ (2010) Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update* 16(4):378–394
53. Vogel JP et al. (2015) New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health*
54. Vutyavanich T, Wongtragan S, Ruangsri R (1995) Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 173:881-884
55. Yafet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z (2014) The safety of quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 11:681-694
56. Yakoob MY et al. (2013) The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a metaanalysis. *Hypertension* 62:375-381
57. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U et al. (2007) Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16:1203
58. Zaken V et al. (2000) The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos *in vivo* and *in vitro*. *Early Pregnancy* 4:110-123
59. Zorrilla, CD et al. (2014) Total and unbound darunavir pharmacokinetics in pregnant women infected with HIV-1: results of a study of darunavir/ritonavir 600/100 mg administered twice daily. *HIV Medicine*. 15(1):50-56. doi:10.1111/hiv.12047.
60. <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=19374>. datum pristupa: 19.3.2016.
61. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-za-pacijente/1216.jpg>. datum pristupa: 23.12.2015.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Čakovcu 5.4.1992. Od 1998. do 2006. pohađala sam Osnovnu školu Šenkovec, te potom upisala Gimnaziju Josipa Slavenskog u Čakovcu, gdje sam maturirala 2010. godine s odličnim uspjehom.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu kao 18. na rang ljestvici.

2015. godine izabrana sam za sudjelovanje na stručnoj praksi u bolnici „San Antonius“ u njemačkom gradu Kleveu, gdje sam provela mjesec dana na odjelu ginekologije.

U prosincu 2015. prikazala sam svoj seminar iz obiteljske medicine na Međunarodnom susretu katedri iz obiteljske medicine u Zagrebu.

U ožujku 2016. sudjelovala sam na 7. kongresu Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) kao aktivna sudionica (poster „Bolesnica s Crohnovom bolesti i ovisnosti o opijatima“).

Uz hrvatski jezik aktivno se koristim engleskim, njemačkim, talijanskim i slovenskim jezikom.

Članica sam studentske sekcije za kirurgiju.