

# LIJEKOVI U TRUDNOĆI I DOJENJU

# LIJEKOVI U TRUDNOĆI

# LIJEKOVI U TRUDNOĆI

- Osnovni teratogeni rizik u trudnoći iznosi oko **3%**
- Prvi kontakt s lijekom dogodi se prije rođenja
- **40 - 95%** trudnica uzima lijekove, prosječno od **3-15** lijekova
- **Smanjenje broja** uzetih lijekova tijekom trudnoće
- Mnogi lijekovi koje trudnica koristi prolaze kroz posteljicu i izlažu embrio i fetus njihovim farmakološkim i teratogenim učincima

# Značaj razdoblja trudnoće

Blastogeneza (prije implantacije) (do 14. dana nakon oplodnje)	Odumiranje ili resorpcija zametka	Pravilo “sve ili ništa”- oštećenje uzrokuje propadanje zametka, a ako uslijedi dalji razvoj - normalan razvoj ploda
Stadij embriogeneze ili organogeneze (18.-60. dana nakon oplodnje)	Funkcionalna ili strukturna oštećenja ploda (malformacije), a teža oštećenja uzrokuju pobačaj	Najkritičnije razdoblje uzimanja štetne tvari je između 33. i 45. dana od posljednje menstruacije
Stadij rasta i sazrijevanja ploda (do poroda)	Oštećenje razvoja i funkcije organa ploda	U ovom razdoblju riziku nastanka oštećenja izloženi su središnji živčani sustav, spolni organi, imunološki i koštani sustav

# Značaj farmakokinetike

- **Topivost u lipidima** (tiopental)
- **Ionizirani lijekovi** (sukcinilkolin)
- **Molekularna veličina** (250-500 lako, 500-1000 teže, 1000 i više slabo-heparin)
- **Transporteri posteljice** - P-glikoprotein
- **Vezivanje za proteine**
- **Metabolizam lijeka** u posteljici i u fetusu – korisni (fenobarbiton) i šteni efekti (alkohol, benzpiren)
- **Učinak fetalne jetre**

# Omjer koncentracije lijeka u serumu ploda i majke

- **Indeks prolaza lijekova kroz placentu**
- Omjer koncentracije lijeka u serumu fetusa i majke (F/M omjer) dobiva se istodobnim uzimanjem uzoraka krvi majke (najčešće periferna venska krv) i ploda (umbilikalna krv) te određivanjem koncentracije lijeka najčešće u trenutku odvajanja
- **visoki TPT** lijeka je poželjan **kada liječimo** poremećaje koji ugrožavaju **majku i plod**
- **Niski TPT** ukoliko **liječimo** isključivo majku

# Specifičnosti terapijske primjene lijekova u trudnice

Promjene u farmakokinetici tijekom trudnoće:

- **Apsorpcije** - smanjen je motilitet probavnog sustava te je usporeno pražnjenje želuca
- **Raspodjele** - povećanje ukupne tjelesne tekućine do osam litara i povećanje tjelesne masnoće za oko četiri kilograma
- **Metabolizma u jetri** - porast aktivnosti enzima jetre (npr. povećan klirens fenitoina i teofilina);
- **Eliminacije** - protok krvi kroz bubrege se gotovo udvostručuje te se brže smanjuje koncentracija lijekova koji se izlučuju ovim putem

# LIJEKOVI U TRUDNOĆI

- Ostali čimbenici koji utječu na prolaz lijeka kroz posteljicu:
  - vrijeme trajanja izloženosti lijeku
  - karakteristike raspodjele u fetalna tkiva
  - stupanj razvoja posteljice i fetusa u vrijeme izloženosti lijeku
  - učinak kombiniranja lijekova



# Teratogeni

- **Teratogeneza** (grč., *teratos*; čudovište, nakaza) je definirana kao strukturalni ili funkcionalni (npr. moždane funkcije) poremećaj razvoja fetalnih organa, a može se iskazati kao poremećaj u rastu ili smrt fetusa, karcinogeneza, te veće (major) ili manje (minor) malformacije
- 30 lijekova dosad identificirani kao teratogeni

# Teratogeni učinak lijekova

- Mehanizmi nisu potpuno razjašnjeni i vjerojatno su multifaktorijalni
  - izravni učinak
  - interferencija s prijenosom kisika ili hranjivih tvari kroz posteljicu
  - učinak na proces diferencijacije tkiva – vitamin A

A	<b>Kontroliranim studijama nije pokazan rizik za plod.</b>
B	Reprodukcijske studije nisu pokazale fetalni rizik, ali nedostaju kontrolirane studije u trudnica ili je reprodukcijom studijama pokazan rizik koji nije potvrđen kontroliranim studijama.
C	Studije na životinjama su pokazale fetalne nuspojave (embriocidne ili teratogene ili druge), ali nema kontroliranih studija u trudnica ili nedostaju obje skupine studija. Lijek treba primijeniti isključivo ako potencijalna korist nadmašuje potencijalni rizik za plod.
D	Postoje podaci o fetalnom riziku, ali korist primjene u trudnica može biti prihvatljiva usprkos riziku.
X	Studije u životinja ili ljudi su pokazale fetalne abnormalnosti ili postoje podaci o fetalnom riziku s obzirom na iskustvo ili oboje. Rizik primjene u trudnica nadilazi moguću korist. Lijek je kontraindiciran u žena koje su trudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Lijek	Razdoblje primjene	Moguć ishod
<b>ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora</b>	Cijela trudnoća, posebice drugo i treće tromjesečje	<b>Oštećenje bubrega</b>
<b>Amfetamini</b>	Cijela trudnoća	<b>Poremećaj razvoja, smanjen uspjeh u školi</b>
<b>Antitiroidni lijekovi</b>	Cijela trudnoća	<b>Fetalna hipotireoza (primjena lijeka u visokim dozama)</b>
<b>Benzodiazepini</b>	Cijela trudnoća	<b>Kronična uporaba dovodi do razvoja ovisnosti u novorođenčeta i povećanog rizika za rascijep u području usne šupljine</b>
<b>Beta-blokatori</b>	Cijela trudnoća	<b>Usporenje rasta (utvrđeno za primjenu atenolola)</b>
<b>Barbiturati</b>	Cijela trudnoća	<b>Kronična uporaba dovodi do razvoja ovisnosti u novorođenčeta</b>
<b>Citostatici</b>	Cijela trudnoća, posebice prvo tromjesečje	<b>Višestruki kongenitalni poremećaji</b>
<b>Dietilstilbestrol</b>	Cijela trudnoća	<b>Pojava adenokarcinoma vagine i cerviksa u mladih djevojaka (najčešće u dobi od 17-22 godine) te je povučen 1971. god.</b>
<b>Etanol</b>	Cijela trudnoća	<b>Rizik nastanka fetalnog alkoholnog sindroma i neuro-razvojnih poremećaja</b>
<b>Fenitoin</b>	Cijela trudnoća	<b>Fetalni hidantoinski sindrom- poremećaji rasta i razvoja, mikrocefalija, kraniofacijalni poremećaji (epikantusni nabori, hipertelorizam, široka i ravna nosna krila, izbočene usne), hipoplazija noktiju i distalnih falangi prstiju (distalna digitalna hipoplazija)</b>
<b>Heroin, metadon</b>	Cijela trudnoća	<b>Kronična uporaba dovodi do razvoja ovisnosti u novorođenčeta</b>
<b>Izotretinoin</b>	Cijela trudnoća	<b>Visok rizik za nastanak različitih malformacija, a posebno SŽSa i lica</b>
<b>Litij</b>	Prvo tromjesečje	<b>Kardiovaskularne malformacije (koarktacija aorte, ventrikularni septalni defekt, mitralna ili trikuspidalna atrezija, Ebsteinova anomalija, transpozicija velikih krvnih žila)</b>
<b>Karbamazepin</b>	Prvo tromjesečje	<b>Poremećaj neuralne cijevi</b>
<b>Nesteroidni protuupalni lijekovi</b>	Drugo tromjesečje do poroda	<b>Zatvaranje ductus arteriosus Botalli</b>
<b>Talidomid</b>	Prvo tromjesečje	<b>Fokomelija te višestruke malformacije unutrašnjih organa (vidjeti u tekstu)</b>
<b>Tetraciklini</b>	Cijela trudnoća	<b>Poremećaj boje zuba; može uzrokovati inhibiciju rasta kosti (kratko izlaganje u ranoj fazi prvog tromjesečja nije se pokazalo štetnim)</b>
<b>Valproat</b>	Cijela trudnoća	<b>Poremećaj neuralne cijevi (npr. spina bifida)</b>
<b>Varfarin</b>	Prvo tromjesečje	<b>Hipoplastičan korijen nosa, hondrodisplazija</b>
	Drugo tromjesečje	<b>Malformacije SŽSa</b>
	Treće tromjesečje	<b>Rizik intrakranijskog krvarenja (i u majki s INR u terapijskim granicama)</b>

# Antimikrobni lijekovi - FDA kategorije rizika u trudnoći

- Penicilini B
- Cefalosporini B
- Aztreonam B
- Klindamicin B
- Metronidazol B
- Nitrofurantoin B
- Sulfonamidi B
- Eritromicin B
- Azitromicin B
- Kloramfenikol C
- Ciprofloksacin C
- Ofloksacin C
- Moksifloksacin C
- Klaritromicin C
- Trimetoprim C
- Kotrimoksazol C
- Vankomicin C
- Tetraciklini D
- Aminoglikozidi D  
(gentamicin - C)

# Antibiotici u trudnoći

## Štetni antibiotici:

- **AMINOGLIKOZIDI** - oštećenje 8. živca, mikromelija
- **TETRACIKLINI** - obojeni zubi, zastoje rasta kosti
- **KLORAMFENIKOL** - "gray syndrome"
- **KINOLONI** - artropatija (taloženje u hrskavicu)
- **SULFONAMIDI** - kernikterus, hemoliza (G-6-PD)
- **NITROFURANTOIN** - hemoliza kod manjka G-6-PD

## Potencijalno sigurni antibiotici:

- **PENICILINI** - benzilpenicilin, amoksisilin, dikloksacilin
- **CEFALOSPORINI** -I, II, III generacija
- **MAKROLIDI** - eritromicin, azitromicin, klaritromicin
- **PIRANOZIDI** -klindamicin, linkomicin
- **ANTITUBERKULOTICI** - etambutol, rifampicin

# NSAID

	I trimestar	II trimestar	III trimestar
1. neselektivni COXinhibitori	I trimestar	II trimestar	III trimestar
paracetamol	B	B	B
acetilsalicilna kiselina	C	C	D
svi ostali	B	B	D
2. selektivni COX-2inhibitori (koksibi)	C	C	D

# Antiepileptici

	Smanjuje djelotvornost kontracepcijskih lijekova	Mogućnost izazivanja prirođenih anomalija djeteta	Koncentracija lijeka u majčinom mlijeku u odnosu na serum
barbiturati	da	da	40 - 60%
fenitoin	da	da	20 - 40%
karbamazepin	da	da	40 - 60%
etosuksimid	da	da	cca. 90%
valproati	ne	da	5 - 10%
lamotrigin	ne	studije u tijeku	40 - 65%
topiramata	da	studije u tijeku	-



# Biljni lijekovi kontraindicirane u trudnoći zbog dokazanih neželjenih učinaka

- Korijen anđelike (*Angelicae radix*)
- Korijen senege (*Senegae radix*)
- List ružmarina (*Rosmarini folium*)
- Herba bosiljka (*Basilici herba*)
- Herba barske mente (*Menthae pulegii herba*)
- Plod komorača (*Foeniculi fructus\**)
- Herba i korijen peršina (*Petroselini herba et radix)\*\**)
- Plod anisa (*Anisi fructus\**)
- Rizom kurkume (*Curcumae longae rhizoma*)
- Rizom kanadske žutike (*Hydrastidis rhizoma*)
- Mira (*Myrrha*)
- Herba ruse (*Chelidonii herba*)
- Cvijet rimske kamilice (*Anthemidis flos*)
- Korijen i kora šimširike (*Berberidis radix et cortex*)

# Biljni lijekovi za koje nema podataka o štetnom djelovanju u trudnoći

- Korijen bijelog sljeza (*Althaeae radix*)
- Talus islandskog lišaja (*Lichen islandicus*)
- List breze (*Betulae folium*)
- Plod kima (*Carvi fructus*) - ograničeno
- List matičnjaka (*Melissae folium*) - ograničeno
- List i cvijet gloga (*Crataegi folium et flos*) - ograničeno
- Korijen zečijeg trna (*Ononidis radix*)
- Herba kičice (*Centaurii herba*)
- List artičoke (*Cynarae folium*)
- Kora i list hamamelisa (*Hamamelidis cortex et folium*)
- List i herba bokvice (*Plantaginis lanceolatae folium et herba*)
- Eterično ulje eukaliptusa (*Eucalypti aetheroleum*) - ograničeno, inhalacija
- Koren jaglaca (*Primulae radix*) – ograničeno, hemolitički efekat saponina
- List crne ribizle (*Ribis nigri folium*)
- Korijen lincure (*Gentianae radix*)
- Kora vrbe (*Salicis cortex*) – ograničeno, alergija na salicilate
- List ginkga (*Ginkgo folium*) - ograničeno
- Herba kantariona (*Hyperici herba*) – ograničeno, fotosenzitivno djelovanje
- List i korijen maslačka (*Taraxaci folium/radix*)
- List bršljana (*Hederae helicis folium*) – ograničeno, otrovnost biljke
- List i herba koprive (*Urticae folium/herba*)

# Savjetovanje žena

- preduvjet ispravne uporabe lijekova u trudnoći
- zahtjeva dostupnost odgovarajućih podataka
- kontrolirane kliničke studije se ne provode u trudnica
- *benefit-risk assessment*

# Kako provesti kliničko-farmakološko savjetovanje

- Najčešće je savjetovanje trudnica nakon što je lijek već uzet
- Koji lijek
- Utvrđivanje kada je došlo do izlaganja lijeku
- Ustanoviti vrijeme gestacije
- Klasificirati lijek s obzirom na teratogeni rizik
- Ovisno o vrsti lijeka daljni nadzor trudnoće

# PRIMJENA LIJEKOVA U ŽENA KOJE DOJE

# Lijekovi i dojenje

- Značaj dojenja
- Većina lijekova se može naći u mlijeku
- Najčešće u vrlo niskim koncentracijama
- Lijek može dovesti do:
  - inhibicije laktacije
  - inhibicije refleksa sisanja
  - uzrokovati nuspojave u dojenčeta
  - može dovesti do farmakološkog učinka
  - reakcije preosjetljivosti

# Lijekovi i dojenje - **preporuke**

- Neškodljive lijekove uzeti neposredno nakon dojenja i tri do četiri sata prije slijedećeg dojenja
- Lijekove za koje ne postoje sigurni podaci o neškodljivosti treba u razdoblju dojenja izbjegavati ili prekinuti dojenje dok se primjenjuje lijek
- Učinak lijeka koji je izlučen u majčinom mlijeku na dojenče ovisan je količini uzetog lijeka, toksičnosti lijeka i funkciji metaboličkih enzima dojenčeta

# Lijekovi i dojenje

- Slobodna frakcija lijeka primijenjenog u žene koja doji raspoređuje se u njezinu mlijeku ovisno o pH i liposolubilnosti lijeka
- Majčino mlijeko ima niži pH nego li je pH plazme te se stoga alkalični lijekovi nakupljaju u mlijeku
- Mlijeko sadrži više masti od plazme pa će se u njemu nakupljati i liposolubilni lijekovi



# Lijekovi i dojenje

- Ukupna dnevna doza većine lijekova u dojenčeta iznosi manje od 1% majčine doze
- Posljedica navedenog su rijetke nuspojave u dojenčeta, a javljaju se najčešće do šestog mjeseca života
- Povoljna je okolnost da za većinu bolesti u majke postoje lijekovi koji neće uzrokovati nuspojave dojenčeta

# Lijekovi i dojenje

- **Lijekovi zbog kojih je potreban prekid dojenja**
- beta- blokatori (uzrokuju hipotenziju, bradikardiju, tahipneju)
- salicilati
- litij
- citostatici
- radioaktivni jod
- tetraciklini, fluorokinoloni, kloramfenikol
- sredstva ovisnosti (kokain, narkotici, amfetamini, fenciklidin, marihuana)

# Lijekovi i dojenje

## *Lijekovi koji uzrokuju supresiju izlučivanja mlijeka*

- bromokriptin
- oralni kontraceptivi u visokim dozama

## *Lijekovi koji dovode do sedacije dojenčeta*

- diazepam (akumulacija lijeka zbog dugog poluvijeka eliminacije)
- fenobarbiton (oslabljen refleks sisanja)

# Lijekovi i dojenje

- **Lijekovi koji se mogu primijeniti prema indikaciji**
- antikoagulansi: heparin, varfarin, dikumarol
- antidiabetici: inzulin, metformin
- analgetici i antipiretici: paracetamol, ibuprofen, kodein
- antiulkusni lijekovi: H2- blokatori
- antihipertenzivna terapija: diuretici (hidroklorotiazid, klortalidon), ACE inhibitor enalapril (njegov aktivni metabolit enalaprilat nalazi se u minimalnim koncentracijama u mlijeku)
- liječenje astme: inhalacijski kortikosteroidi, peroralni prednizon do 5 mg, salbutamol
- penicilini i cefalosporini
- tiroksin
- tireostatici: propiltiouracil i metimazol