

**OSNOVNI PRINCIPI PRIMJENE LIJEKOVA U TRUDNOĆI I DOJENJU:**

Balić dr Adem mr sci

**Uvod**

Primjena lijekova u trudnoći opterećena je mnogim predrasudama pa je stoga i slika o štetnosti pojedinih lijekova iskrivljena. U ocjeni vrijednosti određenog lijeka u trudnoći osnovni problem predstavlja greška da se znatno veća pažnja pridaje njegovoj sigurnosti nego njegovoj djelotvornosti.

Napredak opstetričkih metoda praćenja trudnoće i porođaja uklonio je mnoge uzroke perinatalnih bolesti pa se danas osobit interes poklanja sprečavanju preostalih rizika poput preranog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu i sl. u čijem liječenju farmakoterapija ima značajan udio. Međutim, nakon talidomidske katastrofe pedesetih godina ovog vijeka, primjena lijekova u trudnoći provodi se krajnjim oprezom i počinje era krajnje stroge primjene lijekova u trudnoći i dojenju.

Zbog svih nedorečenosti kada se radi o primjeni lijekova u trudnoći često vlada mišljenje i kod trudnice a i kod ljekara da je najbolje izbjegavati lijekove. Međutim, za primjenu lijekova u trudnoći ne može se primijeniti takav odnos jer u trudnoći više nego u nekim drugim kliničkim stanjima često odlučuju nijanse, a za njihovo razlikovanje potrebno je poznavati principe primjene lijekova u trudnoći.

**Farmakokinetika lijekova u trudnoći**

Za teratogeni učinak presudan je prolaz lijeka kroz tzv. placentarnu barijeru. Debljina celularne membrane koja odvaja majčinu krv od fetalne veća je u početku trudnoće (25 $\mu$ ), a manja pri kraju trudnoće (2 $\mu$ ), pa stoga na kraju trudnoće lijekovi lakše prolaze kroz placentarnu barijeru.

U trudnoći je farmakokinetika izmijenjena, tako je apsorpcija lijekova koji se apsorbuju u početnom dijelu tankog crijeva uglavnom umanjena zbog usporenog pražnjenja želuca. Tanko crijevo trudnice također, pokazuje usporenu peristaltiku ali bez velikog uticaja na resorpciju. Na distribuciju lijeka u organizmu osim njegove topljivosti u mastima utiče i volumen plazme koji je kod trudnice povećan za oko 30%. Drugi faktor koji utiče na distribuciju lijeka je smanjena ukupna količina bjelančevina u plazmi, što povećava procenat slobodnog, aktivnog lipida. Premda je metabolizam lijekova u jetri trudnice ubrzan, čini se da to nije od praktičnog značenja za njihovu farmakokinetiku kao i glomerularna filtracija koja je kod trudnice povećana čak za 100%. O ovim razlikama treba voditi računa kod lijekova male terapijske širine (npr. digoksin), dok za ostale lijekova ove razlike nisu od praktičnog značaja.

**Učinci lijekova u trudnoći**

Oštećenje fetusa može se odigrati u jednom od 3 glavna stadija trudnoće:

- Stadij implantacije (5-17 dana) - oštećenje u ovoj fazi dovodi do pobačaja,
- Stadij embrija (17-57 dana) - oštećenje u ovom stadiju (stadiju organogeneze) imaju za posljedice teške strukturalne poremećaje kao što su kongenitalne srčane greške, odsustvo udova i sl.
- Stadij fetusa (od 58 dana do poroda) - oštećenja u ovom periodu dovode do poremećaja rasta i sazrijevanja organskih sistema.

Uprkos razmjerno velikom broju lijekova koji su sigurno, odnosno vjerovatno teratogeni, od ukupno 2% kongenitalnih poremećaja vjerovatno tek 1-5% otpada na lijekove.

Učinci lijekova na fetus i novorođenče mogu se sistematizirati na akutne farmakološke učinke, strukturalne teratogene posljedice i postnatalne promjene ponašanja. Među lijekovima koji mogu imati akutan učinak na fetus su stvari koje imaju depresivan učinak na funkcije centralnog nervnog sistema.

Apaurin se često primjenjuje za vrijeme poroda i postiže veće koncentracije nego u krvi majke. Sporo se eliminira iz novorođenčeta i može imati prolongirani učinak. Primijenjen u drugim fazama trudnoće on praktično nema nus-pojava, osim ako se daje u vrlo visokim dozama. Kardiovaskularni lijekovi također mogu usporiti frekvenciju fetalnog srca.

Stadij organogeneze embrija je period u kome je embrij veoma osjetljiv na djelovanje hemijskih tvari u kome može doći do strukturalne teratogenosti. Svaki lijek ili neki drugi faktor čija je posljedica poremećaj i abnormalnost u razvoju embrija, a ne uzrokuje smrt naziva se teratogenim. Značajno je spomenuti da teratogene tvari rijetko izazivaju specifičnu anomaliju što otkrivanje teratogenih učinaka čini još težim. Osim toga, postoje velike genetske i druge razlike između pojedinih vrsta što gotovo onemogućuje ekstrapolaciju rezultata i pokuse na životinjama čini nedovoljno pouzdanim indikatorom za učinak na humani fetus. Npr. metronidazol, koji inhibira sintezu DNA, izaziva mutagenost kod nekih životinja, ali nije zabilježen sličan učinak na plod čovjeka. Iako je kontrolirane studije teško provesti iz tehničkih i etičkih razloga, ipak je na taj način utvrđena povećana učestalost kardiovaskularnih malformacija kod djece majki koje su uzimale litij za vrijeme trudnoće.

Poseban problem predstavlja učinak lijekova na postnatalno ponašanje, koji se pripisuje uzimanju psihotropnih tvari za vrijeme trudnoće. Međutim, biohemijski i drugi stvarni dokazi za sada ne postoje. U praksi se može navesti nekoliko lijekova za koje je teratogeni učinak sigurno dokazan i još nekoliko za koje je takav učinak vrlo vjerovatan. Te lijekove bi trebalo izbjegavati u prvom trimestru. Ponekad međutim veći rizik predstavlja izostavljanje takvih lijekova iz terapije majki posebno ako je terapija hronična. Dokazano je npr. da fenitoin povećava rizik od malformacija djeteta za 2-3 puta, ako ga majka uzima u prvom trimestru. Povoljno je ako se može izostaviti prije koncepcije, ali i tada majka može računati s vjerovatnošću od samo 90% da će roditi zdravo dijete.

### **Primjena pojedinih grupa lijekova u trudnoći**

Kad kod je trudnici potreban slab analgetik paracetamol je lijek izbora. Acetilsalicilnu kiselinu kao i nesteriodne reumatike treba izbjegavati iako nije potvrđena njihova teratogenost. Ipak za njih se zna da mogu uzrokovati produženje porođaja, produženo krvarenje nakon poroda, krvarenja kod ploda i slično.

Najčešći razlog primjene antimikrobnog lijeka u trudnoći su urinarne infekcije a njih je najbolje liječiti preparatima kao što su: polusintetski penicilini (ampicilin, amoksicilin), cefalosporini prve generacije (cefaleksin, cefalotin) i nitrofurantoin. U trudnoći su kontraindicirani: tetraciklini i hloramfenikol. Ostali antimikrobni lijekovi se mogu koristiti uz određene uvjete.

Primjena oralnih antikoagulanasa u prvom trimestru povezuje se sa nekim anomalijama nosa i CNS, te se stoga preporučuje primjena heparina jer on ne prolazi kroz placentarnu barijeru.

Iako nema dokaza o teratogenom učinku oralnih antidiijabetika, ipak se preporučuje primjena inzulina, čak i kod onih trudnica kod kojih je glikemija prije trudnoće bila dobro kontrolisana preparatima sulfonilureje.

U liječenju astme pretpostavlja se da su sigurni: aminofilin, agonisti beta-adrenergičkih receptora, anatiholinergici i dinatrijev-hromoglikat, s tim da se primjenjuju minimalne djelotvorne doze i da se izbjegava primjena novih lijekova ukoliko se sa starim postiže dobar učinak.

U liječenju hipertenzije u trudnoći mogu se koristiti lijekovi za koje je empirijski utvrđeno da su sigurni i to: metil-dopa, beta-blokatori, labetalol, hidralazin.

Antiemetik izbora u trudnoći je piridoksin (Vitamin B<sub>6</sub>) u dozi 50-100mg dnevno uz odgovarajuću dijetu. Osim njega mogu koristiti i meklozamin (Torekan), prometazin (Fenergan) ili metoklopramid (Reglan).

Za gorušicu, muku i gađenje lijek izbora je Al(OH)<sub>3</sub> i Gastal.

## LIJEKOVI I DOJENJE

Za vrijeme laktacije treba izbjegavati lijekove, osim ukoliko su oni neophodni, ali i tada ne treba prekidati dojenje nego upotrijebiti lijek koji ima najmanje nuspojave. Vrlo je malo situacija kada se zbog davanja lijekova morati prekinuti dojenje, jer se uglavnom može naći alternativni lijek koji neće izazvati posljedice kod djeteta.

Osnovni princip primjene lijekova u laktaciji mora biti zadržati dojenje, a pronaći lijek s minimalnim popratnim djelovanjem. Pri tome treba znati da je lijek koji je bio siguran u trudnoći siguran i za vrijeme dojenja.

Davanje nekih lijekova majkama dojiljama može djelovati inhibirajuće na laktaciju (bromokriptin i estrogeni, uključujući i oralne kontraceptive koji sadrže estrogene). Toksične učinke u djeteta možemo očekivati ako lijek prelazi u mlijeko u značajnoj količini. Većina lijekova se izlučuje u mlijeku u tako malim koncentracijama koje su niže nego u plazmi majke, dok u nekih lijekova koncentracija u mlijeku može nadmašiti koncentraciju u plazmi majke (npr. preparati joda), pa tako terapijske doze u majke mogu izazvati toksične učinke kod dojenčeta. Neki lijekovi kao što je fenobarbiton koče refleks sisanja.

Kod primjene antibiotika i analgetika kod dojilja može se prihvatiti stav da kraće terapije neće imati štetne učinke, pogotovo kod primjene penicilina, ampicilina, cefalosporina, kloksacilina, eritromicina, a od analgetika paracetamola.

Prekinuti dojenje treba u slučaju da se dojilja mora liječiti hloramfenikolom ili preparatima joda!

## Diskusija i zaključak

Iako ljekari uglavnom vode računa kod prepisivanja lijekova trudnicama i dojiljama do propusta najčešće slučajno. To se najčešće dešava kod mlađih pacijentica koje se javljaju ljekaru neznajući da su trudne tj oko izostanka menstruacije. To je period implantacije i organogeneze u kome eventualna toksična dejstva lijekova imaju najteže posljedice -pobačaj i teške strukturalne promjene. Stoga preporučujem da se pacijenticama mlađim od 35 godina lijekovi daju nakon menstruacije ili u prvoj fazi ciklusa, naravno ukoliko to njeno kliničko stanje dozvoljava.

Za brzu orijentaciju napravio sam listu lijekova za koje se pouzdano zna da su teratogeni kao i drugu grupu za koje se na osnovu višegodišnjeg iskustva zna da nikad ne dovode do oštećenja ploda. O primjeni ostalih lijekova odlučuju nijanse, tj opšte kliničko stanje trudnice ili dojilje, težina kliničke slike, godine, socijalne prilike itd. Tabela 3.

Farmakoterapijski nihilizam za vrijeme trudnoće i dojenja nije opravdan, ali isto tako i njihova nekritična upotreba. Važno je suzbiti samoliječenje, budući da i obični analgetici poput acetilsalicilne kiseline mogu odgoditi porođaj, izazvati kardiovaskularne nuspojave kod djeteta i sl. Kod procjene koristi i rizika od primjene određenog lijeka, naročito u hroničnoj terapiji treba voditi o kliničkom stanju bolesti, fazi trudnoće te neophodnosti medikamentozne terapije, kao i o djelovanju lijeka u trudnoći.

Međutim, treba da se ima na umu da trudnoća i bez uzimanja lijekova ne mora da se završi sasvim uredno i da lijekovi nisu jedini vanjski faktori koji mogu oštetiti fetus. Apsolutne sigurnosti nema i eventualnu potrebu za prekidom trudnoće treba ocijeniti imajući u vidu lijek koji je trudnica uzimala, njegovu dozu, dužinu perioda korištenja, doba trudnoće u kojoj je uziman, te starost, socijalne prilike i želju trudnice za djetetom. Trudnica i budući otac trebaju donijeti konačnu odluku na osnovu svih informacija koje dobiju od jednog ili više ljekara.

## Literatura

1. Bosanac V, Fisher C, Fičnar J. i sar. Dojenje - priručnik za zdravstvene djelatnike, Unicef. Zagreb 1993.
2. Lewis P. (1983) Clinical Pharmacology in Obstetrics. Wright PSG. Bristol,London,Boston 1983: 17-23.
3. Varagić V, Vrhovac B. Farmakoterapijski priručnik - gotovi lijekovi. Drugo izdanje. Zavod za organizaciju i ekonomiku zdravstva -centar za lijekove Zagreb 1985.
4. Francetić I. (1995). Lijekovi u trudnoći. U: Ginekologija i perinatologija II, Drugo dopunjeno i prošireno izdanje. ur. Kurjak A. Golden Time. Varaždinske Toplice 1995: 405-410.
5. Savage FK. Helpin mothers to breastfeed, Revised Edition.Afeican medical and research foundation. Nairobi 1992.

Tabela 1. Sigurno i vjerovatno teratogeni lijekovi

<b>SIGURNO TERATOGENI</b>	<b>VJEROVATNO TERATOGENI</b>
Talidomid	Oralni antikoagulansi
Seksualni hormoni	Citostatici (kolhicin, aktinomicin, azatioprin, alkaloidi vinke)
Antituberkulotici	Litij
Citostatici	Kinin -visoke doze
Antikonvulzivi (fenitoin, valproat)	Alkilirajuće tvari
Tetraciklini	Anestetski gasovi
Etretinat i izotretinoin (Aknoten)	Antimetaboliti
Aminopterin	Penicilamin
Alkohol (hronično visoke doze)	Simpatomimetski lijekovi (nosni dekongestivi)
	Vitamin D (visoke doze)
	Vitamin A (visoke doze)
	Karbamazepin (Tegretol)
	Anoreksici

Tabela br 2. Upotreba lijekova za vrijeme dojenja

<b>IZBJEGAVATI DOJENJE</b>	<b>OPREZ</b>
Lijekovi u terapiji duševnih i nervnih oboljenja	Kolhicin
Lijekovi u terapiji malignih oboljenja	Zlato
Tuberkulostatici	Kortikosteroidi
Seksualni hormoni	Propiltiouracil
Etretinat i izotretinoin (Aknoten)	Antrakinoni
Aspirin	Cimetidin (antiulkusni lijek)
Litij	Klonidin (antihipertenziv)
Radioizotopi	Metronidazol
Bromokriptin (inhibitor prolaktina)	Nalidiksna kiselina
Soli broma	Rezerpin
Amjodaron (Kordaron)	Tetraciklini
Ergotamin (hemostiptik)	Idoxuridin (antivirotik)
	Sulfonilurea

Tabela 3. Sigurni i opasni lijekovi u trudnoći i dojenju

<b>OPASNI</b>	<b>SIGURNI</b>	
CITOSTATICI	Analgetici	PARACETAMOL
ANTITUBERKULOTICI	Antihipertenzivi	ALDOMET I HIDRALAZIN
SEKSUALNI HORMONI	Antiemetici	BEDOXIN, TOREKAN,REGLAN
LIJEKOVI u terapiji nervnih i duševnih bolesti	Antiastmatici	AMINOFILIN
ANTIBIOTICI :hloramfenikol i tetraciklini	Antibiotici	PENICILINI i CEFALOSPORINI
ORALNI ANTIKOAGULANSI	Antikoagulansi	HEPARIN
ORALNI ANTIDIJABETICI	Antidijabetici	INZULIN
	Antacidi	Al(OH) <sub>3</sub> i GASTAL