

Zavod za kliničku farmakologiju,  
Klinika za unutrašnje bolesti KBC Rebro

Prof. dr. I. Francetić, prof. dr. I. Bakran, mr. sc. M. Huić,  
dr. sc. I. Merčep, dr. K. Makar-Aušperger, dr. V. Erdeljić



**Zagreb - Zdravi grad**

Gradski ured za zdravstvo,  
rad, socijalnu zaštitu i branitelje

## Lijekovi u trudnoći i dojenju

### Trudnoća

Studije o potrošnji lijekova u trudnoći ukazuju da 80-99% trudnica uzima lijekove, uz njihov prosječan broj od 4-7.1. Većina lijekova može proći kroz placentu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrio i fetus. Uzrok malformacija nepoznat je u 70%, a lijekovi, kemikalije i zračenje čine 2% uzroka. Danas je poznato manje od 30 lijekova s dokazanim teratogenim djelovanjem. Lijekovi mogu djelovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće. Budući da je čak 50% trudnoća neplanirano, tu je činjenicu važno imati na umu prilikom propisivanja lijekova ženama generativne dobi. Vrsta malformacija ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena. U stadiju blastociste prije implantacije koji traje 10-14 dana nakon oplodnje, embrio reagira principom "sve ili ništa", što znači da propada ili se oštećene stanice nadomjestu novim nediferenciranim stanicama. Zatim slijedi faza organogeneze koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija (15-60 dan trudnoće). Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije organa (morfološke i/ili funkcionalne) te karcinogeneza. Pri izboru lijeka treba se odlučiti za lijekove koji su do sada često propisivani u trudnoći i za koje se pokazalo da su neškodljivi. Takvim lijekovima treba dati prednost pred novim ili neispitanim lijekovima, a uvijek treba primijeniti najmanju djelotvornu dozu. Trudnice treba upozoriti da ne uzimaju lijekove koji se izdaju bez recepta - u ručnoj prodaji (tzv. OTC lijekovi npr. NSAR koji su kontraindicirani u III trimestru trudnoće, osim paracetamola koji se može uzimati tijekom cijele trudnoće) i bez prethodnog dogovora s liječnikom. Liječnici i trudnice mogu zatražiti konzultaciju kliničkog farmakologa o uzimanju lijekova u trudnoći. Neobično je važno trudnicama objasniti tzv. „normalnu učestalost“ malformacija u trudnoći (bez uzimanja lijekova) koja iznosi 1-3%, te rizik povezan sa samom bolešću, kako bi se izbjegao nepotreban pobačaj ili neliječenje bolesti trudnice. Najpoznatija je američka Food and Drug Administration (FDA) klasifikacija (kategorije rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći s obzirom na mogućnost teratogeneze temeljena na animalnim studijama i kontroliranim studijama u žena (tablica 1.).

Tablica 1. FDA kategorije rizika lijekova u trudnoći

**Kategorija rizika**

A	kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus u I trimestru te nema dokaza rizika u II I III trimestru
B	studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena ili su studije na životinjama pokazale štetan učinak koji nije potvrđen u kontroliranim studijama kod žena tijekom I trimestra te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima
C	studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus
D	postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u život opasnim situacijama; teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija npr. hipertireoza, epilepsija)
X	studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi

#### RETINOIDI - X

- lokalna terapija: tretinoin
- per os: izotretinoin, acitretin (t/2 2-3 dana, *in vivo* esterifikacija u etretinat, reakcija pojačana alkoholom; etretinat t/2 100 dana, nakuplja se u masnom tkivu).

#### TERATOGENOST!!! (učestalost ~ 30%), malformacije SŽS-a, kardijalne, kraniofacijalne, timusa, spontani ab u 1/3 trudnica

- trudnoća apsolutna KI: početak th nakon menstruacije, uz neg. test na trudnoću, informirani pristanak, dvije vrste kontracepcije tijekom th i 1 mj nakon završetka th izotretinoinom, 3 godine nakon završetka th acitretinom, test na trudnoću ponavljati mjesečno
- ne davati dobrovoljno krv tijekom navedenih razdoblja

#### CITOSTATICI - X

aminopterin, beksakaroten, fluorouracil, leuprolid, metotreksat, mitramicin

#### METOTREKSAT - X

kritični period: 8 - 10 tjedan trudnoće, doza >10 mg tjedno  
treba proći 3 mjeseca nakon prekida th kod muškarca, 1 ovulatorni ciklus kod žena

#### VARFARIN - X

fetalni varfarinski sindrom: nazalna hipoplazija, atrezija hoana, zastoj rasta, respiratorna insuficijencija, mentalna retardacija,

#### RIBAVIRIN - X

učestalost - 29%  
u II i III trimestru defekti SŽS  
2 vrste kontracepcije 6 mjeseci nakon prekida th  
ako m. oralni pripravak-ž. 2 vrste kontracepcije; ne za vrijeme trudnoće  
zdravstvene radnice ukoliko su trudne ili planiraju trudnoću ne smiju biti u kontaktu s inhalacijskim pripravkom

#### STATINI - X

opisano nekoliko fetalnih malformacija tijekom primjene navedenog lijeka, smanjuju sintezu kolesterola, steroida te staničnih membrana lipofilne, ne hidrofilne (pravastatin, fluvastatin)  
svakako prekinuti th u trudnoći, nisu razlog za prekid trudnoće

#### LEFLUNOMID - X

značajne malformacije kod životinja  
ako zatrudni, odmah prekinuti lijek, uzeti kolestiramin 3x8 g dnevno kroz 11 dana (pospješuje eliminaciju lijeka, prevenira mikrocefaliju i mentalnu retardaciju)  
treba proći tri menstrualna ciklusa prije začeća  
kod muškaraca prekinuti lijek i uzeti kolestiramin 3x8 g dnevno kroz 11 dana

#### ANDROGENI - X

malformacije genitourinarnog trakta ž. fetusa  
bez malformacija kod m. fetusa

#### ANTIPILEPTICI fenitoin, valproat, karbamazepin, fenobarbiton- D

Rizik nastanka malformacija raste s brojem *antiepileptika* (jedan antiepileptik ima rizik 3%, dva 5%, tri 10%, četiri > od 20%), mehanizam je djelomično zbog smanjenja folne kiseline do 90%. Zbog indukcije jetrenih enzima također dovode do sniženja koncentracije vitamina K, zbog čega ga tijekom zadnja 4 tjedna trudnoće trudnice trebaju dobiti u dozi 10 mg/d, a novorođenče neposredno nakon rođenja 1 mg parenteralno. Noviji antiepileptici nemaju antifolatni učinak, ali još nema dovoljno podataka o sigurnoj primjeni u trudnoći.

#### TIREOSTATICI propiltiouracil i metimazol (tiamazol) - D

apsolutno indicirani u liječenju hipertireoze u trudnoći. Naime neliječena hipertireoza u trudnoći ima puno veću učestalost malformacija (3-6%) nego navedeni lijekovi (koji imaju učestalost unutar tzv. "normalne" učestalosti malformacija u trudnoći 1-3%). Navedeni lijekovi mogu dovesti do strume i hipotireoze novorođenčeta, a karakteristična malformacija kod metimazola je tzv. aplasio cutis congenita (manji defekt kože lubanje koji spontano zaraštava). Opisana je i mogućnost nastanka atrezije jednjaka s traheo-efozofagealnom fistulom. *Radioaktivni jod* apsolutno je kontraindiciran u trudnoći (kategorija X).

**GLUKOKORTIKOIDI** su lijekovi za koje se dugo vremena smatralo da su teratogeni u trudnoći. Naime prijašnje studije povezivale su ih s povećanom učestalošću rascjepa usnica i nepca. Iako novije studije nisu pokazale povećanu učestalost malformacija s uzimanjem navedenih lijekova, oni (i inhalacijski i sistemski) nose FDA kategoriju rizika C u trudnoći, dok prema Australskoj agenciji za lijekove imaju kategoriju A u trudnoći. Ovu grupu lijekova svakako treba primijeniti u trudnoći ukoliko za to postoji prava indikacija (npr. liječenje astme inhalacijskim kortikosteroidima)

#### ACE inhibitori - C u I trimestru, D u II i III trimestru

smrt fetusa, hipoplazija lubanje, renalna insuficijencija, hiperkalemija, oligohidramnion

#### BETA BLOKATORI - D

- intrauterini zastoj rasta, smanjenje porođajne težine, bradikardija, hipoglikemija

#### BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA - C

#### ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

- B** - penicilini, cefalosporini, aztreonam, sulbaktam, klavulanska kiselina, tazobaktam, klindamicin, linkomicin, meropenem, metronidazol, nitrofurantoin, eritromicin, azitromicin, vankomicin
- C** - linezolid, kinoloni, kloramfenikol, klaritromicin, sulfonamidi, trimetoprim, imipenem+cilastatin
- D** - tetraciklini, aminoglikozidi (osim gentamicina i amikacina-C)

#### NSAR

1.	<b>neselektivni COX inhibitori</b>	I	II	III
	paracetamol	B	B	B
	acetilsalicilna kiselina	C	C	D
	svi ostali	B	B	D
2.	<b>koksibi</b>	C	C	D

**etanol** fetalni alkoholni sindrom, neurorazvojni defekti

**pušenje** (nikotin) 2x povećan rizik malformacija intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porođaj, abrupcija placente, porast perinatalnog mortaliteta i sindroma iznenadne smrti.

**BENZODIAZEPINI**- imaju D kategoriju iako nemaju povećanu učestalost malformacija; mogu dovesti do ovisnosti novorođenčeta ako se primjenjuju dugotrajno u trudnoći te do sindroma sustezanja nakon porođaja

## Dojenje

Većina lijekova primijenjena u dojilje može se naći u mlijeku, obično u niskim koncentracijama. Lijek može dovesti do inhibicije laktacije, inhibicije refleksa sisanja, izazvati nuspojave kod dojenčeta. Značajne količine lijeka u mlijeku mogu imati farmakološki učinak, a čak i male količine mogu dovesti do reakcija preosjetljivosti. Stoga je potrebno izbjegavati nepotrebno propisivanje lijekova. Ako je lijek relativno neškodljiv, treba ga uzeti neposredno nakon dojenja. Lijekove za koje ne postoje sigurni podaci o neškodljivosti tijekom dojenja treba izbjegavati ili treba prekinuti dojenje dok se uzima lijek (uz izdavanje). Dojenje se može nastaviti nakon prestanka terapije, odnosno nakon što se većina lijeka odstrani iz organizma (npr. razdoblje od 4 poluživota nakon zadnje doze).

### Lijekovi zbog kojih je potreban prekid dojenja, ukoliko su neophodni

- beta blokatori (uzrokuju hipotenziju, bradikardiju, tahipneju)
- salicilati
- litij
- citostatici
- radioaktivni jod
- tetraciklini, fluorokinoloni, kloramfenikol
- sredstva ovisnosti (kokain, narkotici, amfetamini, fenciklidin, marihuana)

### Lijekovi koji dovode do supresije laktacije

- bromokriptin
- oralni kontraceptivi u visokim dozama

### Lijekovi koji dovode do sedacije dojenčeta

- diazepam (akumulacija lijeka zbog dugog t/2)
- fenobarbiton (oslabljen refleks sisanja)

### Lijekovi koji se mogu primijeniti prema indikaciji

- antikoagulansi: heparin, varfarin, dikumarol
- antidijabetici: inzulin, metformin
- analgetici i antipiretici: paracetamol, ibuprofen, kodein
- antiulkusni lijekovi: H-2 blokatori
- antihipertenzivna terapija: diuretici (hidroklorotiazid, klortalidon), ACE inhibitor enalapril (njegov aktivni metabolit enalaprilat u minimalnim koncentracijama u mlijeku)
- liječenje astme: inhalatorni kortikosteroidi, peroralni prednizon do 5 mg, salbutamol
- penicilini i cefalosporini
- tiroksin
- tireostatici: propiltiouracil i metimazol

Kao i za primjenu lijekova u trudnoći, potrebna je konzultacija stručnjaka o mogućnosti uzimanja lijekova tijekom dojenja:

- Ambulanta za farmakoterapiju  
(Zelena zgrada, II. kat, soba 415, tel. 23 88 324), fax 24 21 875
- Farmakoterapijski priručnik.