

**RACIONALNO KORIŠTENJE LIJEKOVA U IZVANBOLNIČKOM LIJEČENJU DJECE****RATIONAL DRUG USE IN PEDIATRIC PRIMARY HEALTH CARE***Goran Palčevski, Vladimir Ahel, Vera Vlahović-Palčevski*

## SAŽETAK

Primjena lijekova u djece i adolescenata razlikuje se u odnosu na odrasle. Primjerena farmakoterapija je otežana.

Najčešći razlozi zbog čega djeca u Republici Hrvatskoj posjećuju liječnika u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti su febrilitet različitog uzroka, bolesti dišnih putova (UGDP, tonzilitis, bronhitis), otitis, bolesti kože i potkožnog tkiva te bolesti oka. Antibiotici su najviše propisivani lijekovi u dječjoj dobi, iako su rijetko potrebni (tonzilitis, katkad akutna upala srednjeg uha). Posljedice su nepotrebna propisivanja antimikrobnih lijekova razvoj otpornosti mikroorganizama, razvoj nuspojava i povećavanje troškova liječenja.

Liste lijekova te smjernice za liječenje određenih stanja uz dodatnu izobrazbu liječnika, ljekarnika i bolesnika najsnažnije unapređuju racionalno propisivanje lijekova. Stoga predlažemo smjernice za liječenje febrilnih stanja. Uporabom sastavljenih smjernica za liječenje febrilnih stanja u djece te liste lijekova dovoljne za racionalno liječenje u izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti, može se ostvariti učinkovito liječenje uz smanjenje ukupne potrošnje lijekova.

**KLJUČNE RIJEČI:** djeca, izvanbolnička zdravstvena zaštita, lista lijekova, smjernice

## UVOD

*Osobitosti pobola i uporabe lijekova u djece*

Osobitosti pobola i uporabe lijekova znatno se razlikuju između odrasle dobi te dječje i adolescentne dobi. Razlika je prisutna i u bolničkoj, u odnosu na izvanbolničku, primarnu zdravstvenu zaštitu (PZZ). Većina

## ABSTRACT

Drug therapy in children differs considerably from that in adults. The administration of drugs in children is also complex.

In the ambulatory care, the most frequent reasons for visiting a physician are respiratory tract infections, skin and soft tissue infections and diseases of the eye. Antimicrobials are the most often prescribed drugs, although rarely needed (bacterial tonsillitis, otitis media), which leads to the emergence of resistant microorganisms, adverse drug reactions and increased expenses.

There are various methods to improve the drug use in children. Drug policies, guidelines, the education of physicians, pharmacists and patients seem to be the most efficacious.

We suggest guidelines for the treatment of fever in children in an attempt to treat patients rationally with a lower possibility of developing adverse drug reactions and to decrease costs.

**KEY WORDS:** children, pediatric primary health care, drugs lists, guidelines

lijekova u djece koristi se u PZZ-u, a propisuju ih pedijatri ili liječnici opće medicine.<sup>1</sup> Za liječnike opće medicine propisivanje lijekova djeci predstavlja problem zbog nekoliko razloga:

– Novi lijekovi gotovo uvijek dobivaju dozvolu za uporabu, a da nisu učinjena potrebna ispitivanja za dječju dob. Posljedica je toga da se u djece, više nego u ostalim dobnim skupinama, propisuju lijekovi bez dozvole za nesmetanu uporabu (unlicensed). Češća je i uporaba lijekova neregistriranih za dječju dob ili određenu indikaciju (off-label). Saznanja o njihovoj učinko-

Ustanova: Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka

Prispjelo: 19. 4. 2004.

Prihvaćeno: 3. 5. 2004.

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Goran Palčevski, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, Rijeka; e-mail: goran.palcevski@ri.htnet.hr

vitosti te neškodljivosti u dojenčadi i djece manjkava su i nedovoljna.<sup>2</sup> Proizvođači se u priloženim uputama gotovo uvijek ograđuju. U njima se vrlo često ističe nedostatak podataka koji jamče sigurnu uporabu u djece do 12. godine života te preporučuje da se lijek ne uzima u toj dobnoj skupini.<sup>3</sup> Za liječnika to znači da u svakodnevnom radu na vlastitu odgovornost upotrebljava lijekove bez pravovaljane dokumentacije.

– U dječjoj dobi lijekovi se često koriste za liječenje simptoma i samoizlječivih bolesti. Tijekom prvih šest godina života prosječno dijete ima 17 blagih i 7 težih prehlada, 3 upale uha, 6 drugih infekcija dišnih putova, 2 puta proljev i 2 kožne infekcije.<sup>4</sup> Rezultati nekih istraživanja navode da je više od 2/3 svih lijekova u dječjoj dobi propisano neprimjereno zbog neučinkovitosti prema bolestima za koje su propisani ili propisivanja nedjelotvornih doza.<sup>5</sup>

– Promatra li se reakcija na uzeti lijek, dijete nije tek “odrasli čovjek u malom”. Farmakokinetika i farmakodinamika u dječjoj se dobi značajno razlikuju od one u odrasloj dobi.<sup>6</sup>

– Proces liječenja u dječjoj dobi obuhvaća tri osobe: bolesnika (dijete), liječnika i roditelja/staratelja. Budući da mala djeca teško opisuju znakove svoje bolesti, ona se tijekom pregleda i razgovora o njihovoj bolesti zanemaruju. Komunikacija uobičajeno teče između liječnika i roditelja. Roditelj, uglavnom majka, iznosi svoje osobno viđenje simptoma, trajanja i ozbiljnosti bolesti, a često i potrebnog liječenja. Očekivanje roditelja smatra se najvažnijim pojedinačnim čimbenikom koji utječe na propisivanje u pedijatrijskom PZZ-u. Njegov utjecaj je veći od stvarne kliničke potrebe. Često roditelji sami propisuju lijekove, bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. To otežava prepoznavanje znakova bolesti, postavljanje točne dijagnoze i provođenje odgovarajućeg načina liječenja.<sup>7</sup>

– Da bi surađivanje pri liječenju bilo odgovarajuće, pri propisivanju lijekova mora se voditi računa i o željama djece. Način davanja i okus lijeka važniji su nego u odraslih. Farmaceutski oblik lijeka i način primjene treba prilagoditi dječjoj dobi. Lijek dobra okusa djeca prihvaćaju te će suradnja biti bolja. Mnogi su lijekovi na tržištu prisutni u obliku neprihvatljivom za uporabu u dječjoj dobi. Osim okusu, pažnju treba posvetiti izračunu doze, načinu primjene, obliku lijeka te trajanju liječenja. Liječenje treba prilagoditi uobičajenim dnevnim aktivnostima. Vrijeme obroka se najviše preporučuje za uzimanje lijekova, a treba ga izbjegavati za vrijeme trajanja nastave.<sup>8</sup>

#### *Osnovne postavke propisivanja lijekova*

Osnovne postavke propisivanja lijekova u djece i odraslih imaju mnoge sličnosti, razlike su minimalne.

Prije nego što ga, na osnovi bolesnikovih simptoma propiše, liječnik mora biti siguran da je lijek doista potreban. Za rješavanje određenoga zdravstvenog problema nije uvijek potreban lijek. Odluka o propisivanju lijeka morala bi se zasnivati na točno utvrđenim podacima, a tek potom na osobnoj procjeni propisivača.

Ako je propisivanje nužno, treba znati koji lijek odabrati – oblik i tvorničko ime. Odabir lijeka treba se zasnivati na patofiziološkim i farmakološkim čimbenicima. Npr., pri uporabi antibiotika mora se voditi računa o uzročniku upale. U svakodnevnom radu to nije uvijek moguće te se antimikrobni lijekovi najčešće propisuju empirijski. Na osnovi iskustva predviđa se mogući uzročnik upale i propisuje odgovarajući lijek. Treba znati:

- Koja je količina lijeka potrebna (doza i pakiranje)?
- Koliko često i kojim putem primijeniti lijek?
- Kako poboljšati suradnju bolesnika (compliance)?
- Koliko će trajati i kako prestati s liječenjem?<sup>9</sup>

#### UNAPREĐENJE RACIONALNOG PROPISIVANJA LIJEKOVA

U svakodnevnom radu liječnici PZZ-a izloženi su učinkovitim promidžbenim djelovanjima farmaceutskih kompanija. Na drugoj strani žele udovoljiti očekivanjima bolesnika/roditelja. Posljedica je neprimjereno propisivanje i uporaba lijekova u djece. Racionalno propisivanje lijekova nadzire se i unapređuje mnogim mjerama. Te mjere mogu biti administrativne, zakonodavne i edukativne. Najvažnije su izrada liste lijekova i smjernica, dodatna izobrazba liječnika, ljekarnika, bolesnika te unapređenje javnozdravstvenih mjera.<sup>10</sup>

Istraživanja su pokazala da liječnici u svakodnevnom radu svojevoljno koriste samo ograničen broj lijekova. Ako se istim liječnicima ponudi na izbor velik broj pripravaka za liječenje istih bolesti, oni će ih početi koristiti. Liste lijekova sadrže osnovne obavijesti o odabranom broju lijekova. Liste trebaju liječnika upoznavati sa svojstvima uvrštenih pripravaka. Propisivanjem uvrštenih lijekova ostvaruju se velike materijalne uštede jer se potiče propisivanje jeftinijih generičkih, umjesto skupih novih lijekova zaštićenih patentom.<sup>10</sup> Korištenje ograničenog broja lijekova s čijim je svojstvima propisivač dobro upoznat, jedan od preduvjeta racionalne farmakoterapije u PZZ-u.<sup>11</sup>

Smjernice se mogu opisati kao niz lako pamtljivih postupaka koji služe pri dijagnosticiranju i liječenju određenih bolesti. Iako pomažu u donošenju odluke, ne mogu nadomjestiti dobru kliničku prosudbu. Njihova primjena ubrzava postavljanje konačne dijagnoze.

Pomažu i u izbjegavanju neodgovarajućeg liječenja ne-  
učinkovitim ili sumnjivo djelotvornim lijekom.

#### SMJERNICE ZA LIJEČENJE FEBRILNIH STANJA U DJECE U PZZ-u

U izvanbolničkoj zdravstvenoj zaštiti razvijenih zemalja većina djece boluje od ponavljanih, blagih, akutnih bolesti. Liječe se simptomi tih bolesti ili se kratkotrajno uzimaju lijekovi velike terapijske širine.

Učestalost postavljanja pojedinih dijagnoza ponajprije ovisi o dobi djeteta. U Republici Hrvatskoj tijekom 2002. djeca u najmlađoj dobi najčešće su posjećivala liječnika zbog općeg pregleda (ZOO) tijekom kojega su propisani lijekovi za sprječavanje bolesti (kalciferol, Na-fluorid, preparati željeza). Sve starije dobne skupine imaju jednak pobol. Bolesti dišnih putova (upale gornjih dišnih putova – UGDP, tonzilitis, bronhitis), otitis, kože i potkožnog tkiva te oka, bile su najčešći razlog posjeta liječniku.<sup>12</sup>

#### *Upale gornjih dišnih putova (UGDP)*

UGDP je najčešća dijagnoza u pedijatrijskom PZZ-u, što je potvrđeno brojnim istraživanjima.<sup>1,12-16</sup> Pod UGDP-om se svrstavaju obična prehlada, akutni sinusitis, akutni faringitis, akutni laringitis i traheitis, akutni laringitis i akutna infekcija gornjih dišnih putova. U slučaju svih navedenih bolesti virusi su uzrok bolesti u više od 90% slučajeva.<sup>17-23</sup> UGDP se može opisati kao akutna upala mukoze nosa i ždrijela, bez drugih specifičnih znakova respiratorne upale. Znaci bolesti su povišena tjelesna temperatura, kašalj i iscjedak iz nosa. Učestalost pokazuje sezonske neujednačenosti. Češće se javlja u hladnije doba godine kada djeca većinom borave u zatvorenim prostorima (vrtići, škole), što pogoduje širenju bolesti. Ako se ne liječe, komplikacije su vrlo rijetke – između 2% i 15% svih slučajeva. Za njihovo liječenje, u najvećem broju slučajeva, potrebni su samo lijekovi i sredstva koji ublažavaju simptome bolesti.<sup>24</sup> UGDP i većina upala uha samoizlječive su bolesti s malom učestalošću komplikacija.<sup>25,42</sup> Unatoč tomu općeprihvaćenom stavu, 40%–60% sve oboljele djece s UGDP-om propiše se antimikrobni lijek, što je vodeći uzrok razvoja otpornosti mikroorganizama.<sup>15</sup> Prvenstveni razlog je strah liječnika od neprepoznavanja tonzilitisa i sinusitisa koji katkad zahtijevaju primjenu antibiotika. Liječnici procjenjuju da roditelji djece s UGDP-om očekuju propisivanje antibiotika.<sup>24</sup>

#### *Tonzilitis*

Tonzilitis je uz UGDP jedan od vodećih uzroka posjetima pedijatru. Bakterije ( $\beta$ -hemolitički streptokok grupe A) vodeći su uzrok bolesti. Pravodobna dijagnoza i započinjanje liječenja važno je zbog sprječavanja širenja i komplikacija bolesti te povratka u vrtić/školu. Ako se antibiot-

sko liječenje započne u prvih 9 dana bolesti, značajno se smanjuje mogućnost supurativnih i nesupurativnih komplikacija (npr. reumatske groznice). Znaci bolesti slični su virusnom faringitisu: grlobolja, bol pri gutanju i povišena tjelesna temperatura. Iscjedak iz nosa, kašalj, konjunktivitis i proljevaste stolice nisu uobičajeni znakovi te njihova prisutnost upućuje na virusni uzrok bolesti.<sup>19</sup> Navedeni klinički znakovi nisu prisutni samo u bakterijski uzrokovanom tonzilitisu. Stoga liječnici, ako dijagnozu postavljaju samo na osnovi kliničkog pregleda, uvijek precjenjuju bakterijski uzrok bolesti. Bris grla i test brzog utvrđivanja antigena, pretrage su koje se preporučuju u dijagnostici tonzilitisa – osjetljivost im je viša od 90% slučajeva.<sup>26</sup> Lijek izbora je oralni penicilin tijekom deset dana budući da do sada nije zabilježena rezistencija  $\beta$ -hemolitičkog streptokoka na ovaj lijek.<sup>27</sup> U Republici Hrvatskoj penicilin je korišten u samo 15% oboljelih s tonzilitisom.<sup>12</sup> Podaci se mogu objasniti pretjeranim strahom liječnika od neželjenog djelovanja penicilina, iako je utvrđeno je da se anafilaktički šok javlja u 0,004 do 0,04% svih bolesnika liječenih penicilinom G. Pri korištenju penicilina V (oralnog), učestalost je još manja.<sup>28</sup>

#### *Rinosinusitis*

I rinosinusitis spada među najčešće bolesti u PZZ-u. U dječjoj dobi 65–70% sinusitisa virusnog je ili alergijskog podrijetla. Najčešće bakterije uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, a daleko manje *Satphylococcus aureus* i *Moraxella catharralis*. Bolest uobičajeno počinje običnom prehladom koja se u samo 0,5% slučajeva komplicira sinusitisom.<sup>29</sup> Pod sinusitisom se razumijeva svaki upalni proces na sinusima, ali samo akutni bakterijski katkad zahtijeva antibiotsko liječenje. Akutni bakterijski sinusitis udružen je s povišenom tjelesnom temperaturom, boli u području zahvaćenog sinusa, nazalnom opstrukcijom i rekurirajućom glavoboljom, a traje duže od 10 dana.<sup>20</sup> Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničkih znakova i simptoma, koji nisu tipični. Za razlikovanje može poslužiti trajanje bolesti – bakterijski su vrlo rijetki ako bolest traje kraće od 7 dana. Rendgenološki nalaz ne pomaže onoliko koliko se to obično očekuje. Konačna dijagnoza može se postaviti jedino punkcijom sinusa, no ona se rijetko izvodi. Sinusitis ne zahtijeva antibiotsko liječenje već se prednost daje simptomatskom liječenju.<sup>30</sup> Propisivanje je antibiotika vrlo dvojbeno. Većina liječnika ih ipak propisuje da bi spriječili razvoj komplikacija. Ako se odluči za antibiotsko liječenje, amoksicilin je lijek izbora.<sup>31</sup>

#### *Bronhitis/bronhiolitis*

Bronhitis/bronhiolitis se može, patoanatomski, opisati kao upala sluznice bronha/bronhiola zbog čega se javlja

kašalj. Klinički opis bolesti nije precizan. Većina liječnika tu dijagnozu rabi u djece koja kašlju i imaju povišenu tjelesnu temperaturu.<sup>21</sup> Dugotrajni kašalj u djece može se javiti kao simptom niza bolesti (postinfektivno, alergija), a ne samo bronhitisa. Akutni bronhitis/bronhiolitis u djece prvenstveno su virusne infekcije. Sekundarna bakterijska infekcija je rijetka.<sup>32</sup> Ne postoji anamnestički podatak, fizikalni nalaz ili dijagnostička pretraga koja bi bila osobita samo za bronhitis.<sup>33</sup> Pri liječenju djece dovoljan je samo odgovarajući unos tekućine i primjena drugih simptomatskih načina liječenja.<sup>17,21</sup> Neprecizne osnove za razvrstavanje imaju za posljedicu različita imena za bolesti sa sličnim simptomima – bronhitis, traheobronhitis, astmatski bronhitis.

### Upala srednjeg uha

Upala srednjeg uha može se iskazivati kao akutna upala srednjeg uha (AOM) i upala srednjeg uha s efuzijom (OME). Simptomi osobiti samo za AOM-u ne postoje. Uobičajena otoskopija ne daje uvid u pomičnost *membranae tympani* te joj je vrijednost ograničena i trebalo bi je nadomjestiti pneumatskom otoskopijom. Novija istraživanja pokazuju da pedijatri nisu ovladali otoskopijom na odgovarajući način. Posljedično, u oko 50% slučajeva prisutna je pogrešna dijagnoza akutne upale srednjeg uha.<sup>34</sup>

Dijagnoza AOM-a može se postaviti samo na osnovi kombinacije nalaza otoskopskog pregleda (vidljiva žuta tekućina iza nepokretne *membranae tympani*, koja može biti i crvena odnosno zamućena), te lokalnih i sistemskih znakova bolesti.<sup>35</sup> Tjelesna temperatura izrazito je povišena, a lokalna bol jaka. Znači virusnih infekcija gornjih dišnih putova, iako česti, ne javljaju se samo u AOM-u te ne mogu poslužiti kao sredstvo za razlikovanje. OME obilježava i povišena tjelesna temperatura, ali su rinoreja i ostali znakovi virusne infekcije gornjih dišnih putova naglašeni. Otoskopski je nalaz oskudan.<sup>36</sup> Razlikovanje tih dviju kliničkih slika potrebno je zbog različita načina liječenja. Dok bolesnici s OME-om zahtijevaju samo simptomatsko, u bolesnika s AOM-om može se pristupiti antibiotskom liječenju.<sup>37,76,68</sup> U 80% neliječene djece s AOM-om, nakon 7–14 dana, nastupio je spontani oporavak. Taj podatak pokazuje da je AOM uobičajeno samoizlječiva bolest. Antibiotici se propisuju radi smanjenja jačine i trajanja boli te zbog straha od mogućih komplikacija. Najopasnija je komplikacija AOM-a meningitis, ali nema sigurnih dokaza da liječenje oralnim antibioticima sprječavaju njegov razvoj. Prema dosadašnjim istraživanjima, smrt od meningitisa koji se razvio kao komplikacija AOM-a, posljedica je infekcija otpornim mikroorganizmima. Tim je bolesnicima

prethodno nekomplikirana upala srednjeg uha liječena antibioticima.<sup>38</sup>

Tri glavna uzročnika AOM-a jesu *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catharralis*. Svi ti mikroorganizmi osjetljivi su na amoksisicilin. Podaci iz niza istraživanja savjetuju odgođenu primjenu antibiotika (“wait and see”). To znači da se u slučajevima nesupurativnih AOM-a najprije savjetuje simptomatsko liječenje. Ako nakon 24 sata u djece u dobi do dvije godine i 72 sata u starije djece ne dođe do poboljšanja, propisuje se antibiotik. Amoksisicilin je tijekom pet dana u odgovarajućoj količini učinkovit u liječenju AOM-a. Tim se pristupom u liječenju smanjuje opasnost od razvoja otpornosti mikroorganizama, nesuradnje bolesnika, razvoja nuspojave, a smanjuju se i troškovi.<sup>37,39</sup>

Istraživanja pokazuju da liječnici PZZ-a, koji vode skrb o djeci, rabe razmjerno veliki broj dijagnoza. Unatoč tome, 70%–80% djece koja posjećuje izvanbolničke liječnike, boluje od deset različitih bolesti.<sup>12</sup> Te su bolesti većinom virusnog podrijetla i samoizlječive su.<sup>4</sup> Radeći s malim brojem različitih bolesti, liječnici bi trebali potpuno ovladati svim obilježjima tih bolesti. To podrazumijeva i pružanje primjerena liječenja, uz racionalnu uporabu lijekova.

### LISTA LIJEKOVA ZA PRIMJERENO LIJEČENJE DJECE U PZZ-u

**Povišena tjelesna temperatura** čest je znak, osobito infektivnih, bolesti u dječjoj dobi. Iako se djelotvorno može snižavati tuširanjem mlakom vodom i oblozima, roditelji radije koriste lijekove. Antipiretici su učinkoviti, ali s brojnim nuspojavama. Uporaba acetilsalicilne kiseline ne preporučuje se u djece do desete godine života. Paracetamol i ibuprofen pokazuju sličnu djelotvornost i sigurnost uporabe. Paracetamol je jedini antipiretik u Republici Hrvatskoj registriran u svim farmaceutskim oblicima (tablete, sirup, čepići), prikladnim za uporabu u dječjoj dobi, zbog čega se preporučuje njegova uporaba.<sup>4</sup>

$\beta$ -hemolitički streptokok skupine A vodeći je uzročnik **tonzilitisa**. Do sada nije zabilježena pojava otpornosti ovog mikroorganizma na penicilin. Primjenu lijekova u djece putem injekcija treba izbjegavati te se savjetuje liječenje oralnim penicilinom.<sup>19,27</sup> Oralni penicilin registriran u Hrvatskoj je benzatin-fenoksimetilpenicilin

Većinu **respiratornih infekcija** u dječjoj dobi uzrokuju virusi, zbog čega je dovoljno liječiti samo simptome bolesti. Vodeći bakterijski uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Saiphilococcus aureus* i *Moraxella catharralis*.<sup>29,40</sup> Amok-

sicilin je učinkovit u liječenju AOM-a, pneumonija i sinusitisa u djece.<sup>20,21,39,41</sup>

Ako se primjenom amoksicilina ne postiže zadovoljavajući uspjeh, može se primijeniti azitromicin. Još su dva razloga moguće uporabe ovog lijeka u pedijatrijskom PZZ-u – upala pluća za koju se pretpostavlja da je uzrokovana *Mycoplasma pneumoniae* i ranije alergijske reakcije na penicilin.<sup>20,21,39,41,42</sup>

Unatoč velikom napretku u liječenju te boljem razumijevanju patogeneze, bakterijske **bolesti kože** čest su razlog posjeta liječniku. Nalaze se među vodećim infekcijama, odmah iza respiratornih.<sup>43</sup> Pri liječenju, kada je god moguće, valja rabiti lokalne antibiotike da bi se izbjegle alergijske reakcije i spriječio razvoj rezistencije. Postoje brojni antibiotici za lokalno liječenje bakterijskih infekcija kože. Mupirocin djeluje na većinu mikroorganizama uzročnika kožnih bakterijskih bolesti u djece – piogeni streptokok, zlatni stafilokok, *Haemophilus influenzae* i *E.coli*. Ne djeluje na bakterije fiziološke flore kože, razvoj rezistencije je ograničen, a nuspojave (većinom lokalne) su rijetke.<sup>44,45</sup>

Kožne bolesti u djece zahtijevaju često uzimanje topičkih kortikosteroida. Postoje dvojbe u pogledu sigurne uporabe lokalnih kortikosteroida u djece. Međutim, njihovo nedovoljno korištenje u liječenju atopijskog dermatitisa može biti veći problem od neželjenih učinaka istih lijekova.<sup>46,47</sup> Razlikuju se prema jačini djelovanja i stupnju sustavne resorpcije. U djece valja rabiti lijekove slabijeg djelovanja s manjom resorpcijom. Nekoliko kortikosteroida za lokalnu uporabu slabijeg djelovanja ima podjednaku djelotvornost. Među njima, hidrokortizon ima povoljna sigurnosna svojstva i prihvatljivu cijenu, zbog čega se preporuča za uporabu u pedijatrijskom PZZ-u.<sup>46-49</sup>

Mukokutana kandidijaza gotovo je uvijek uzrokovana *Candidom albicans*. Liječenje obuhvaća primjenu higijenskih mjera te lokalnih antimikotika. Mikonazol je trenutačno na važećoj listi HZZO-a dostupan kao oralni gel i krema. To omogućava njihovu primjenu na mjestima gdje se gljivične bolesti najčešće javljaju.<sup>45</sup>

**Konjuktivitis** u dječjoj dobi obično su akutni. Najčešće su virusnog podrijetla i samo su jedan od znakova bolesti koja zahvaća cijeli organizam. Stoga je uporaba antibiotika za lokalnu primjenu upitna. Od bakterija najčešći su uzročnici *Staphylococcus species*, *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*. Smjernice za liječenje bakterijskih konjuktivitisa savjetuju uporabu sulfafurazola, neomycina i bacitracina u raznim kombinacijama. Uporaba tobramicina preporuča se u rezistentnim slučajevima.<sup>50</sup>

Prema različitim izvorima, **astma ili alergijski rinitis** najčešće su kronične bolesti dječje dobi.<sup>51</sup> U liječenje

opstruktivnog bronhitisa i astme  $\beta_2$ -bronhodilatatori kratkog djelovanja su lijek izbora. U Republici Hrvatskoj jedini je dostupan lijek te skupine salbutamol. Osim bronhodilatatora, oboljeli od trajne astme trebaju uzimati inhalatorne kortikosteroide. Flutikazon je u RH registriran u nekoliko jačina diskusa i inhalera što ga čini prikladnim za uporabu u svim dobnim skupinama.<sup>52-54</sup>

**Alergijske bolesti** čest su razlog posjeta djece i adolescenata liječnicima PZZ-a. Liječenje je usmjereno ponajprije na izbjegavanje alergena i farmakološko liječenje. U liječenju se preporuča uporaba derivata kromolina i nesedirajućih  $H_1$  antihistaminika druge generacije. Loratadin je jedini, osim u tabletama različite jakosti, dostupan u obliku sirupa. Ako liječenje bolesnika s alergijskim rinitisom nije zadovoljavajuće, savjetuje se i uporaba intranazalnih steroida druge generacije.<sup>55,56</sup> U Republici Hrvatskoj odobrenje za stavljanje u promet imaju mometazon i flutikazon. Uporaba mometazona dopuštena je od treće, a flutikazona od četvrte godine. Pri liječenju prečesto se zaboravlja na korištenje morske vode pripravljene za nazalnu primjenu. Morska je voda učinkovita, jeftina i sigurna za dugotrajnu primjenu, za razliku od nazalnih lokalnih dekongestiva.<sup>57</sup>

Liječenja djece s **urinarnom infekcijom** u PZZ-u ima svoje posebnosti. Osobitu pozornost treba obratiti na dojenčad i djecu do druge godine. U toj je skupini učestalost prirodnih grešaka mokraćnih putova velika (otprilike 5%). Liječenje ovisi o dobi te učestalosti urinarnih infekcija. U navedenoj dobi antibiotsko se liječenje ne bi smjelo započeti bez prethodnog mikrobiološkog pregleda mokraće. U starije djece bez prethodnih urinarnih infekcija i nejasnih febriliteta pri sumnji na cistitis, može se započeti sa liječenjem trimetoprimom s sulfametoksazolom.<sup>58,59</sup>

Najveći broj **parazitarnih bolesti** u djece uspješno se može izliječiti antihelmintikom mebendazolom koji je na tržištu prisutan u obliku sirupa i tableta.

U djece, osobito dojenčadi, lijekovi se koriste i u **profilaktičke svrhe** – kolekalciferol, Na-fluorid i preparati željeza. Odabir preparata željeza ovisi ponajprije o okusu lijeka i osobnom odabiru propisivača. Savjetuje se da propisivač odabere jedan generički oblik lijeka.

U Republici Hrvatskoj dosad nisu sastavljane liste za liječnike različitih razina zdravstvene zaštite. Na osnovi provedenog istraživanja i dobivenih rezultata, a sukladno podacima iz literature i važećoj listi lijekova HZZO-a, predložimo popis lijekova dostatan za liječenje većine bolesti djece u PZZ-u.

Sastavljena bi lista i smjernice za liječenje febrilnih stanja djece u PZZ-u u Republici Hrvatskoj liječnicima PZZ-a, koji vode skrb o djeci i adolescentima, olakšala svakodnevni rad. Njezina primjena omogućila bi primjereno, racionalno liječenje u pedijatrijskom PZZ-u.

## SMJERNICE ZA LIJEČENJE FEBRILNIH STANJA U DJECE U PZZ

1. **Akutna upala srednjeg uha** zahtijeva primjenu antibiotika, za razliku od **upale srednjeg uha s efuzijom** kada je potrebno samo simptomatsko liječenje.

U slučaju dvojbenog nalaza, treba primijeniti simptomatsko liječenje i sačekati s primjenom antibiotika ("wait and see"). Vrijeme početka uporabe antibiotika ovisi o dobi djeteta:

6. mjeseci – 2. godine: ponovni pregled nakon 24 sata i tada odlučiti o primjeni antibiotika
- starija od 2. godine: ponovni pregled nakon 72 sata i tada odlučiti o primjeni antibiotika

Antibiotik izbora je amoksisicilin u trajanju od 5 dana.\*

2. U bolesnika s **tonzilitisom** nužno je učiniti bris grla. Tehnički, to je moguće izvesti. Nalaz brisa grla čeka se do 6 dana, a liječenje je potrebno započeti unutar 9 dana od početka bolesti:

- po uzimanju brisa empirijski se može započeti antibiotsko liječenje
- antibiotik izbora je benzatin-fenoksimetilpenicilin u trajanju od 10 dana.\*

3. **Upale gornjih dišnih putova** najčešće su virusnog podrijetla te se ne preporuča propisivanje antibiotika. Njihovu uporabu treba razmotriti ako su udružene sa:

- povišenom tjelesnom temperaturom koja traje duže od 5 dana
- purulentnim rinitisom (može biti virusnog, alergijskog i bakterijskog podrijetla) koji traje duže od 10 dana.

4. **Kašalj** najčešće uzrokuju virusi te se propisivanje antibiotika ne preporuča. Njihova se uporaba treba razmotriti ako su udruženi sa:

- povišenom tjelesnom temperaturom koja traje duže od 5 dana
- purulentnim sputumom (može biti virusnog, alergijskog ili bakterijskog podrijetla) koji traje duže od 10 dana
- klinički i/ili radiološki nalaz upućuju na zahvaćenost plućnog parenhima.

Antibiotik izbora je amoksisicilin u trajanju od 5 dana.

5. Svaki purulentni iscjedak iz nosa (ni kada je udružen s kašljem) ne mora biti **sinusitis**. Dijagnoza sinusitisa može se razmatrati ako simptomi upale gornjih dišnih putova traju duže od 10 dana.

Antibiotik izbora je amoksisicilin u trajanju od 5 dana.

6. Najčešći uzročnici **pneumonija** u Republici Hrvatskoj pokazuju odgovarajuću osjetljivost na amoksisicilin.

Antibiotik izbora je amoksisicilin u trajanju od 5 dana.\*

U slučaju neuspjeha liječenja amoksisicilinom, preporučuje se azitromicin u trajanju od 3 dana.

## 7. Urinarne infekcije:

- liječenje ovisi o dobi djeteta te sklonosti ponavljanju urinarnih infekcija. U PZZ-u posebnu pozornost treba obratiti na dojenčad i djecu do druge godine života s neobjašnjivom povišenom tjelesnom temperaturom (velika mogućnost prirođenih malformacija mokraćnih putova)
- antibiotsko liječenje ne smije započeti prije nego što se uzorak mokraće ne pošalje na mikrobiološki pregled. 85% mikroorganizama koji uobičajeno uzrokuju infekciju mokraćnih putova, osjetljivo je na: trimetoprim+sulfametoksazol, cefaleksin, cefotaksim, amoksisicilin s klavulanskom kiselinom. Ostale dijagnostičke pretrage provode se po nalogu specijalista pedijatrijskog nefrologa.

8. U PZZ-u pri liječenju bakterijskih respiratornih infekcija treba koristiti visoke doze i kraće vrijeme.

## LISTA LIJEKOVA ZA PRIMJERENO LIJEČENJE DJECE U PEDIJATRIJSKOM PZZ-U

- paracetamol
- benzatin-fenoksimetilpenicilin* (tonzilitis)
- amoksisicilin* (AOM, sinusitis, pneumonija)
- azitromicin* (neuspjeh liječenja gornjih indikacija navedenim antibioticima – bez antibiograma, pneumonija izazvana Mycoplasma pneumoniae, alergijske reakcije na penicilin)
- trimetoprim+sulfametoksazol* (upale donjih i nekomplikirane upale gornjih mokraćnih putova)
- mupirocin* (lokalno liječenje kožnih bakterijskih infekcija)
- mikonazol* (lokalno liječenje kožnih gljivičnih infekcija)
- hidrokortizon* (lokalno liječenje ekcema)
- sulfafurazol* (lokalno liječenje oftalmoloških infekcija)
- salbutamol* (opstruktivne plućne bolesti)
- loratadin* (alergijske reakcije)
- fluticason* (bronhijalna astma)
- mometazon* (alergijski rinitis)
- mebendazol* (parazitarne infekcije)
- kolekalciferol*
- Na-fluorid* } *prevencija*
- preparati željeza*

\* U slučaju alergije na β-laktamske antibiotike, rabiti azitromicin u trajanju od 3 dana.

## LITERATURA

1. Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *Journ Clin, Pharmacol* 1994; 34(4):300-5.
2. Choonara I, Dubbe J. Licensing of medicines. *Arch Dis Child* 1998;78:402-403.
3. Stanovnik L. Posebnost delovanja zdravil pri otrocih. U: Krzisnik C, Battelino T, ur. Racionalna farmakoterapija v pedijatriji. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pedijatrijo, 2001; str. 16-20.
4. Walson PD. Paediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. U: Speight TM, Holford NHG, ur. Avery's Drug Treatment 4th Edition. Adis International Limited: Auckland, 1997; str.127-171.
5. Matheson I. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants, and children. U: Yaffe SJ, Aranda JV, ur. Pediatric pharmacology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; str. 557-56.
6. Rylance GW. Prescribing for infants and children. U: Feely J, ur. New drugs. London: BMJ Publishing Group, 1994; 76-93.
7. Chen AY, Chang RKR. Factors Associated With Prescription Drug Expenditures Among Children: An Analysis of the Medical Expenditure Panel Survey. *Pediatrics* 2002;109(5):728-732.
8. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104:607-9.
9. Walson PD, Getschman S, Koren G. Principles of drug prescribing in infants and children: a practical guide. *Drugs* 1993; 46: 281-8.
10. Normand C, Weber A. Social health insurance: A guidebook for planning. Geneva: WHO/SHS, 1994; 1-73.
11. Bjerrum L, Bergman U. Wide variation in the number of different drugs prescribed by general practitioners. A prescription database study. *Scand Prim Health Care* 2000;18:94-98.
12. Palčevski G. Praćenje potrošnje i procjena kvalitete uporabe lijekova u dječjoj dobi. Doktorska disertacija. Rijeka: Medicinski fakultet, 2004; str. 116-51.
13. Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the More&Romsdal Prescription Study. *Acta Paediatr* 1998;87:218-24.
14. Sanz EJ, Hernandez MA, Momtchewa-Ivanova H i sur. Comparison of Pediatric Prescription Pattern in different Countries (Spain, Bulgaria, Russia, Slovak and Czech Rep)-Some Room for Improvement. *Pharmacoepidem Drug Safety* 2000;9:S1-S150.
15. Arnold SR, Allen UD, Al Zahrani M i sur. Antibiotic prescribing by pediatricians for respiratory tract infection in children. *Clin Infect Dis* 1999;29(2):312-7.
16. Cazzato, Pandolfini C, Campi R i sur. Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:611-616.
17. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF i sur. Antibiotic Prescribing for Children With Colds, Upper Respiratory Tract Infections, and Bronchitis. *JAMA* 1998;279(11): 875-877.
18. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR i sur. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics* 1998;101:163-165.
19. Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR i sur. Pharyngitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998;101:S171-173.
20. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B i sur. Acute Sinusitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998;101:S174-177.
21. O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B i sur. Cough Illness/Bronchitis-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998;101:S178-181.
22. Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA i sur. The Common Cold-Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998;101:S181-184.
23. Gwaltney JM. The Common Cold. U: Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, ur. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone: New York, 1995: 561-6.
24. Fahey T, Stocks N, Thomas T. Systemic review of the treatment of upper respiratory tract in children. *Arch Dis Child* 1998;79:225-230.
25. Froom J, Culpepper L, Jacobs M. Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network? *Br Med Journ* 1997;315: 98-102.
26. Heiter BJ, Bourbeau PP. Comparison of two rapid streptococcal antigen detectin assays with culture for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *J Clin Microbiol* 1995;33:1408-1410.
27. Boccazzi A. The role of penicillin in the next century. *Pharmacotherapy* 2001; 21(11Pt 3):344S.
28. Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic Aspects of Antimicrobial Adverse Effects. *Pharmacoeconomics* 1998;13:35-49.
29. Evans KL. Diagnosis and management of sinusitis. *Br Med Journ* 1994;309: 1415-22.
30. Snow V. Principles of Appropriate Antibiotic Use for Acute Sinusitis. *Ann Intern Med* 2001;134:495-497.
31. Laurier C, Lachaine J, Ducharme M. Economic Evaluation of Antibacterials in the Treatment of Acute Sinusitis. *Pharmacoeconomics* 1997;15(1):97-113.
32. Wang EEL, Einarson TR, Kellner JD i sur. Antibiotic Prescribing for Canadian Preschool Children: Evidence of Overprescribing for Viral Respiratory Infections. *Clin Inf Dis* 1999;29:155-60.
33. Nash DR, Harman J, Wald ER i sur. Antibiotic Prescribing by Primary Care Physicians for Children With Upper Respiratory Tract Infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1114 -1119.
34. Pichichero ME, Poole MD. Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skills in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155: 1137-1142.
35. Weiss JC, Yates GR, Quinn LD. Acute otitis media: making an accurate diagnosis. *Am Fam Physicinas* 1996;53:1200-1206.
36. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Otitis Media – Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents. *Pediatrics* 1998;101:S165-171.

37. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Ped Inf Dis J* 2000;19(9):929-937.
38. Damioseaux RAMJ, van Balen FAM, Hoes A i sur. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicilin versus placebo in children aged under 2 years. *Br Med J* 2000;320:350-4.
39. Little P, Gould C, Williamson I i sur. Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *Br Med Journ* 2001;322: 336-42.
40. Hadley J. The Microbiology and Management of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Inf Dis Rep* 2001;3(3):207-216.
41. Bradley J. Management of community-acquired pediatric pneumonia in an era of increasing antibiotic resistance and conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:592-598.
42. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A. Aetiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:98-104.
43. Armstrong GL, Pinner RW. Outpatients visits for infectious diseases in the United States 1980 through 1996. *Arch Intern Med* 1999;159:2531-6.
44. Čajkovac V, Milavec-Puretić V, Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Lijekovi s učinkom na kožu i potkožno tkivo. *Farmakoterpijski priručnik*. Zagreb: Med econ, 2000; 197-221.
45. Weltfriend S, Maibach HI. Skin Diseases. U: Speight TM, Holford NHG, ur. *Avery's Drug Treatment 4th Edition*. Adis International Limited: Auckland, 1997; str. 631-682.
46. Resnick SD, Hornung R, Konrad TR. A Comparison of Dermatologists and Generalist. *Arch Dermatol* 1996;132:1047-1052.
47. Kratchik BR. The use of topical steroids in children. *Semin Dermatol* 1995;14: 70-74.
48. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Ped* 2002;14(5):634-46.
49. LAKSAK:s expertgrupper: KLOKA LISTAN for KVALITET. Stockholm: LAKSAK:2003; 1-33.
50. Abel RS, Abel AD. Ocular Diseases. U: Speight TM, Holford NHG, ur. *Avery's Drug Treatment 4th Edition*. Adis International Limited: Auckland, 1997; str. 581-605.
51. Mitchell EA, Stewart AW. ISAAC Phase One Study Group (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Jour Epid* 2001;17(7):667-73.
52. Schirm E, Tobi H, Gebben H, de Jong-van den Berg LT. Anti-asthmatic drugs and dosage forms in children: a cross-sectional study. *Pharm World Sci* 2002; 24(4)162-5.
53. Bateman ED, Frith LF, Braunstein GL: Achieving guideline-based asthma control: does the patient benefit? *Europ Resp Journ* 2002;20(3):588-595.
54. Tudoric N, Plavec D, Kljajic-Turkalj M i sur. GINA guidelines in Croatia. *Allergy* 2002; 57(6):556-557.
55. Berger WE. Allergic rhinitis in children. *Curr Allerg Asth Resp* 2001;1 (6):498-505.
56. Galant SP, Wilkinson R. Clinical prescribing of allergic rhinitis medication in the preschool and young school-age child: what are the options? *Biodrugs* 2001; 15(7):453-63.
57. Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Phys* 2003;49:168-73.
58. Downs SH. Technical report: Urinary tract infections in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103(4):E541-E460.
59. Roberts KB. The AAP practice parameter on urinary tract infections in febrile infants and young children. *Am Fam Pract* 2000;62(8):1815-1822.



## LIJEKOVI U TRUDNOĆI

### DRUGS IN PREGNANCY

*Mirjana Huić*

#### SAŽETAK

Na području kliničke farmakologije trudnoće nema formalnih kontroliranih kliničkih pokusa zbog etičkih razloga. Budući da raste potrošnja lijekova u trudnoći, racionalna farmakoterapija nameće se kao imperativ. 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 se zna za manje od 30 lijekova s dokazanim teratogenim djelovanjem. Budući da je čak 50% trudnoća neplanirano, taj podatak treba imati na umu pri propisivanju lijekova ženama generativne dobi. Vrsta malformacija ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena. 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) i bez prethodnog dogovora s liječnikom. Liječnici i trudnice mogu zatražiti konzultaciju kliničkog farmakologa o uzimanju lijekova u trudnoći. Veoma 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.

**KLJUČNE RIJEČI:** lijekovi, trudnoća

Na području kliničke farmakologije trudnoće i dojenja, ima malo pravih kliničko-farmakoloških istraživanja zbog etičkih razloga. Budući da raste potrošnja lijekova u tim stanjima, racionalna farmakoterapija nameće se kao imperativ. Studije o potrošnji lijekova u trudnoći

#### ABSTRACT

There are very few controlled clinical trials with pregnant women because of ethical reasons. Rational pharmacotherapy in pregnancy becomes an imperative. In 70% of fetal malformation the causative factor remains unknown while drugs, chemicals and radiation make just 2% of causes. There are less than 30 teratogenic drugs. Drugs can harm a fetus in any period of pregnancy. About 50% of pregnancies are not planned. Drugs which have been widely prescribed and which have been shown to be safe in pregnancy should be used as first-line in prescribing to pregnant women. The use of the lowest efficient dose is also recommended. Pregnant women should be warned to contact their physician whenever they need a drug, not to use over-the-counter drugs that may be on OTC regimen without consulting the physician. In case of a dilemma, the physician and the pregnant woman should contact a clinical pharmacologist. Pregnant women should be informed of the (so-called) normal frequency of malformations, amounting to about 3%, and also of the risk associated with the disease itself.

**KEY WORDS:** drugs, pregnancy

pokazuju da 80–99% trudnica uzima lijekove, uz njihov prosječan broj od 4–7.<sup>1,2</sup> Većina lijekova može proći kroz placentu i ostvariti farmakološki i teratogeni učinak na embrio i fetus. Budući da je 50% trudnoća neplanirano, postoji mogućnost izloženosti fetusa teratogenom lijeku, a zbog nedovoljnog znanja može se postaviti indikacija za nepotreban pobačaj ili može doći do nepropisivanja potrebnog lijeka. Potreban je oprez i pri uzimanju lijekova bez recepta (tzv. OTC-lijekovi, npr. NSAR, koji su kontraindicirani u III. trimestru trudnoće). Normalna učestalost malformacija u trudnoći je oko 3%. Uzrok malformacija nepoznat je u 70%, a lijekovi,

Ustanova: Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Rebro, Zagreb

Prispjelo: 26. 5. 2004.

Prihvaćeno: 15. 6. 2004.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Mirjana Huić, klinički farmakolog i toksikolog, Zavod za kliničku farmakologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KBC Rebro, Zagreb

kemikalije i zračenje čine 2% uzroka. 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 dolazi do pobačaja ili se oštećene stanice nadomjesti novim nediferenciranim stanicama. Zatim slijedi faza organogeneze, koja je najosjetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija (završava s navršenih 8 tjedana trudnoće). Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, malformacije organa (morfološke i/ili funkcionalne) te karcinogeneza.<sup>3-8</sup> Mehanizam teratogenog učinka nije jasan i vjerojatno je multifaktorijalan. Lijek može imati sekundarni, indirektni učinak na fetus, može interferirati s prolazom kisika i nutritivnih tvari, ali može imati i direktni učinak na procese diferencijacije u fetalnom tkivu. Naprimjer, vitamin A (retinol) i njegovi analozi (izotretinoin, etretinat) utječu na procese diferencijacije i jaki su teratogeni. Konačno, nedostatak određenih tvari (npr. folne kiseline čiji dodatak prije oplodnje i tijekom trudnoće smanjuje incidenciju defekta neuralne cijevi) može imati udjela u nastanku nekih anomalija. Kontinuirana ekspozicija teratogenu može imati kumulativni učinak ili može dovesti do oštećenja nekoliko organa, ovisno o stadiju razvoja. Kronično uzimanje visokih doza alkohola tijekom I. i II. trimestra dovodi do fetalnog alkoholnog sindroma (zahvaćenost SŽS rasta i razvoja lica). Vrijednost ispitivanja teratogenog učinka na životinjama ograničena je, ali ipak nezanemariva. Inicijalne studije na gravidnim životinjama nisu pokazale teratogenost talidomida i varfarina, a studije s retinoidima spriječile su katastrofu sličnoj talidomidu (rođeno > od 10.000 deformirane djece, uz incidenciju malformacija 20–30%). Većina ostalih dokazano teratogenih lijekova ima slične teratogene učinke na životinjama i ljudima. Lijekovi koji su teratogeni na životinjama u visokim dozama, nisu uglavnom teratogeni u ljudi u klinički relevantnim dozama, npr. glukokortikoidi i benzodiazepini dovode do rascjepa nepca u životinja, ali ne i u ljudi; salicilati dovode do kardijalnih malformacija u životinja, ali ne i u ljudi. Novije epidemiološke studije nisu potvrdile teratogenost diazepama, oralnih kontraceptiva, salicilata i spermicida<sup>3-6</sup>. Najpoznatija je 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.).<sup>6</sup>

Danas se zna za manje od 30 teratogena (tablica 2.).<sup>7</sup> Budući da je 50% trudnoća neplanirano, trudnice i njihovi liječnici traže konzultaciju kliničkog farmakologa o izloženosti lijekovima u trudnoći. Veoma je važno da se trudnicama objasni tzv. normalna učestalost malformacija u trudnoći, koja iznosi oko 3%.

Tablica 1. FDA kategorije rizika od lijekova u trudnoći  
Table 1 FDA categories of risks of drugs in pregnancy

Kategorija rizika	
A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus
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 u žena tijekom I. trimestra te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima
C	studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus
D	postoje dokazi humanoga 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

Trudnice s epilepsijom čine oko 0,5% svih trudnica, a uz adekvatnu skrb njih 95% ima povoljan ishod trudnoće. Rizik nastanka malformacija (fenitoin, valproat, karbamazepin, fenobarbiton) 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 dolazi do sniženja koncentracije vitamina K, zbog čega ga tijekom zadnja četiri tjedna trudnoće trudnice trebaju dobivati u dozi 10 mg/d, a novorođenče neposredno nakon rođenja 1 mg parenteralno. Noviji antiepileptici nemaju antifolatni učinak, ali nema dovoljno podataka o sigurnoj primjeni u trudnoći.<sup>9</sup>

Propiltiouracil i metimazol (tiamazol) (iako imaju FDA kategoriju rizika D u trudnoći) apsolutno su indicirani u liječenju hipertireoze u trudnoći. Daje se najmanja doza lijeka koja je dovoljna da održi hormone malo iznad ili na gornjoj granici normale. Naime, neliječena hipertireoza u trudnoći ima puno veću učestalost malformacija (3–6%) nego navedeni lijekovi (koji imaju učestalost unutar tzv. normalne učestalosti malformacija