

# Lijekovi i trudnoća

## Drugs and Pregnancy

**VIKTORIJA ERDELJIĆ TURK<sup>1</sup>, DINKO VITEZIĆ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Zavod za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka

**SAŽETAK** Znanje o sigurnosti lijekova primijenjenih tijekom trudnoće vrlo je važno za sve liječnike kliničare. S obzirom na to da je 50-ak posto trudnoća neplanirano, učestalo se javlja pitanje učinka ekspozicije lijekovima u ranom i najosjetljivijem razdoblju još neotkrivene trudnoće. S druge strane, mnogo žena s bolestima koje treba liječiti kroničnom terapijom planira trudnoću. Iako je malen broj lijekova čija je primjena u trudnoći kontraindicirana zbog dokazanih štetnih utjecaja na majku i dijete, općenito postoji velik strah od primjene lijekova u trudnoći, što kao problem donosi nedovoljno ili neadekvatno ili pak pretjerano propisivanje lijekova. Neprimjerene preporuke mogu dovesti do nepotrebnog prekida ili neprimjerenog liječenja kroničnih ili akutnih bolesti tijekom trudnoće, što može povisiti rizik od njezina nepovoljnog ishoda. Kod odluke o primjeni lijekova u trudnice treba provesti ovaj pristup: 1. procijeniti potrebu za primjenom lijeka; 2. izabrati najsigurniji lijek; 3. pratiti primjenu lijeka; 4. dati specifične upute o primjeni (npr., izbjegavati određene kombinacije lijekova); 5. tražiti savjet kliničkog farmakologa ako je potrebno. U članku se daje pregled racionalne terapije najčešćih bolesti i stanja tijekom trudnoće i dojenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** trudnoća, dojenje, sigurnost lijekova, racionalna farmakoterapija, teratogenost, nuspojave

**SUMMARY** Knowledge about safety and efficacy of drugs prescribed during pregnancy and lactation is important for every clinician. Due to the fact that approximately 50% of pregnancies are unplanned, there is concern about possible adverse drug reactions (ADR) of drugs taken during the early and most vulnerable stage of pregnancy. Furthermore, many women with chronic illnesses that require treatment are planning to become pregnant. Although there is limited number of drugs that are contraindicated during pregnancy due to their teratogenic or other ADR, there is much fear about prescribing drugs to pregnant women. This raises as much concern about under prescribing drugs as overprescribing them. Inadequate recommendations on drug use during pregnancy may lead to unnecessary therapy cessation or inadequate therapy of chronic or acute illnesses leading to increased risk for adverse pregnancy outcomes. When consulting on pharmacotherapy during pregnancy, physicians should take the following approach: 1. Determine if drug therapy is necessary; 2. Choose the safest drug available; 3. Monitoring drug therapy (e.g. measurement of plasma drug concentration, ADR); 4. Advice on drug use (e.g. avoiding specific drug-drug combinations); 5. Seek advice from clinical pharmacologist. This article provides a review of rational pharmacotherapy for the most common clinical conditions during pregnancy.

**KEY WORDS:** pregnancy, lactation, drug safety, rational pharmacotherapy, teratogenicity, adverse drug reactions

### UVOD



Unatoč općeprihvaćenom mišljenju o potrebi izbjegavanja farmakoterapije tijekom trudnoće, istraživanja pokazuju da većina žena uzima lijekove u to vrijeme; lijekove na recept oko 60%, lijekove koji se mogu dobiti bez recepta oko 90% te biljne pripravke oko 45% trudnica (1 – 4). Puno je nepoznanica vezano uz primjenu lijekova u trudnoći i dojenju i rijetko se može ponuditi konačna procjena rizika nakon primjene lijeka ili kod planirane primjene lijekova u trudnoći.

Procjena embrio/fetalnog rizika uključuje odgovore na ova pitanja:

1. djeluje li lijek toksično na embrio/fetalni razvoj u životinja u dozama koje su  $\leq 10$  puta niže od doze u ljudi?
2. prolazi li lijek kroz posteljicu u ljudi?

3. postoje li iskustva s primjenom lijekova iste skupine u ljudi?
4. postoje li iskustva s primjenom specifičnog lijeka u ljudi? (5).

Lijekovi koji mogu djelovati štetno na embrio/fetalni razvoj nazivaju se teratogenima. Negativni učinci primjene teratogenih lijekova u trudnoći mogu uključiti:

- promjenu rasta i razvoja
- strukturne malformacije
- fiziološke malformacije
- mortalitet.

Ekspozicija teratogenom lijeku ne garantira negativni fetalni ishod, no svakako povisuje rizik da će do njega doći. Vjerojatnost da ekspozicija teratogenom lijeku dovede do negativnih ishoda ipak ovisi o više čimbenika:

- dozi lijeka i trajanju ekspozicije
- gestacijskoj dobi tijekom ekspozicije
- individualnoj podložnosti ekspoziciji
- kumulativnoj ekspoziciji teratogenu.

Najosjetljivije je razdoblje od 2. do 10. tjedna gestacije. Procijenjena prevalencija kongenitalnih malformacija u općoj populaciji je 2 – 4% (6). Smatra se da je ova prevalencija najvećim dijelom neovisna o primjeni lijekova u trudnoći, s udjelom manjim od 1% od svih kongenitalnih malformacija (7). Radi lakšeg pregleda dostupnih informacija uspostavljene su klasifikacije rizika od primjene lijekova u trudnoći. Jedna od najviše upotrebljivanih jest ona američke Uprave za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration – FDA*) koja kategorizira lijekove u jednu od 5 kategorija (A, B, C, D i X) prema stupnju rizika za dijete (8) (tablica 1.). Iako su ovakve klasifikacije korisne, važno je znati da one daju ograničenu procjenu rizika i trebaju se rabiti samo kao općenite smjernice te da postoje znatne razlike u procjeni rizika između različitih klasifikacija sigurnosti primjene lijekova u trudnoći (9, 10). U 2015. godini FDA je zamijenila navedenu kategorizaciju novim načinom sažetog prikaza dostupnih podataka o primjeni lijekova u trudnoći za sve lijekove registrirane od 30. 6. 2015. nadalje, kako bi podaci bili korisniji i bolesnicima i zdravstvenim djelatnicima. Prethodna klasifikacija koja je primjenjivala oznaku kategorizacije rizika slovom kritizirana je jer je često dovodila do zabune i lošeg informiranja o stvarnom značenju kategorije i pretpostavljenom riziku od lijeka u trudnoći. Osim Američke često se primjenjuju i Australaska (11) (A, B1, B2, C, D, X) te Švedska kategorizacija sigurnosti lijekova u trudnoći (A, B, C, D) (12). Unatoč dostupnosti više sistema kategorizacije rizika od lijekova u trudnoći one nisu međusobno usklađene pa liječnik mora procijeniti kliničku važnost i uzroke mogućih nepoklapanja u kategorizaciji rizika kada daje terapijsku preporuku.

Procjena rizika mora se uvijek raditi individualno budući da postoje razlike u dozi, načinu i duljini primjene lijeka, a u obzir se mora uzeti i vrijeme gestacije u kojem je došlo do ekspozicije lijeku. Pri donošenju mišljenja moraju se uzeti u obzir rezultati studija na životinjama i praćenja primjene lijeka u humanoj trudnoći ako su dostupni. Mora se izbjeći i podcjenjivanje i precjenjivanje rizika, a u trudnica s bolestima koje se moraju liječiti valja to primjereno provoditi.

## Lijekovi u dojenju

Informacije o sigurnosti lijekova u dojenju još su ograničene. Dva su cilja u savjetovanju o primjeni lijeka tijekom dojenja: zaštita dojenčeta od mogućih neželjenih utjecaja lijeka i omogućavanje potrebne terapije majke (13). Povećanje prevalencije dojenja zbog poznatih koristi i za majku i za dijete dovelo je do većeg preispitivanja sigurnosti i po-

**TABLICA 1.** Kategorizacija lijekova američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) prema riziku u trudnoći

Kategorija rizika	
<b>A</b>	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
<b>B</b>	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.
<b>C</b>	Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
<b>D</b>	Postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr., hipertireoza, epilepsija).
<b>X</b>	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.

tencijalnog rizika od primjene lijekova koji se mogu izlučiti u mlijeko. Podaci o izlučivanju lijeka u mlijeko dostupni su ponajprije iz studija na životinjama, a podaci o izlučivanju pojedinačnih lijekova u ljudsko mlijeko većinom se temelje na jednokratnim mjerenjima uz nedostatne podatke o dozi, učestalosti doziranja, vremenu od primjene lijeka do uzimanja uzoraka te frekvenciji i duljini dojenja. Treba imati na umu da je klirens lijekova znatno manji u prematurusa, a kod novorođenčeta neposredno nakon rođenja iznosi oko 30% u odnosu prema odraslima. Općenito se klirens lijekova usporediv s odraslima dostiže do šestog mjeseca života. Radi što većeg smanjenja ekspozicije dojenčeta lijeku većina autora preporučuje odgodu dojenja u razdoblju najveće apsorpcije lijeka od 3 do 9 sati nakon njegova uzimanja (14).

## RACIONALNA FARMAKOTERAPIJA U TRUDNOĆI

U tekstu koji slijedi prikazan je izbor terapije u liječenju akutnih bolesti i stanja te kroničnih bolesti koje se moraju liječiti tijekom trudnoće (tablica 2.).

### Liječenje boli u trudnoći

Bol se može i treba liječiti i tijekom trudnoće jer neliječena stalna bol može imati neželjene učinke na trudnicu i trudnoću. Općenito se primjena analgetika u uobičajenim terapijskim dozama ne povezuje s povišenim rizikom od kongenitalnih malformacija (12, 15).

Paracetamol je analgetik prvog izbora tijekom trudnoće.

Nesteroidni se antireumatici tada ne preporučuju jer, iako se ne povezuju s povišenim rizikom od teratogenosti, dostupni podaci upućuju na mogućnost otežane koncepcije i povišenog rizika od spontanog pobačaja u ranoj trudnoći (16, 17). Posebno se njihova primjena ne preporučuje u trećem trimestru trudnoće u kojem nose i višu kategoriju rizika budući da zbog inhibicije sinteze prostaglandina, koji su potentni vazodilatatori, mogu uzrokovati prerano zatvaranje duktusa arteriozusa i perzistentnu plućnu hipertenziju te hipoperfuziju fetalnih bubrega. To se odnosi i na acetylsalicilnu kiselinu iako postoje indikacije koje opravdavaju njezinu primjenu i tijekom trudnoće (ishemijska kardiomiopatija, arterijska insuficijencija), a niske doze do 100 mg nisu povezane s neželjenim ishodima trudnoće. Slabi i jaki opioidni analgetici mogu se primjenjivati ako je indicirano zbog potrebe za jačom analgezijom. Nisu povezani s povišenim rizikom od teratogenog djelovanja ili spontanog pobačaja (18). Osnovni problem s njihovom primjenom leži u činjenici da njihova trajna primjena tijekom trudnoće može dovesti do ovisnosti i tolerancije majke s posljedičnim razvojem sindroma sustezanja u novorođenčeta.

### Liječenje infekcija u trudnoći

Tijekom trudnoće najčešće su urinarne infekcije, a u trudnica je indicirano liječiti i asimptomatsku bakteriuriju. Antibiotici izbora u liječenju infekcija tijekom trudnoće jesu penicilini i cefalosporini. U drugoj liniji mogu se primjenjivati i fosfomicin, klindamicin, metronidazol, karbapenemi, nitrofurantoin, sulfonamidi te makrolidi od kojih se u prvoj liniji preporučuju eritromicin i azitromicin, dok klaritromicin ima višu kategoriju rizika od ostalih makrolida (19). Ako prethodno navedeni antibiotici nisu djelotvorni, prema indikaciji, mogu se primijeniti i kinoloni, linezolid i glikopeptidi uz napomenu da su podaci o sigurnosti njihove primjene u trudnoći ograničeni. Antibiotici čija se primjena ne preporučuje u trudnoći jesu aminoglikozidi i tetraciklini. Aminoglikozidi mogu uzrokovati kongenitalnu gluhoću. Tetraciklini se ne preporučuju zbog mogućeg odlaganja u kosti nakon 12. tjedna trudnoće s posljedičnom inhibicijom elongacije kostiju, otežanim odlaganjem kalcija te javljanjem poremećaja razvoja zubi uz promjenu njihove boje. Navedeno se prije svega odnosi na primjenu tetraciklina u II. i III. trimestru trudnoće, dok doksiciklin nije konzistentno povezan s ovim rizicima (20).

Flukonazol se u jednokratnoj dozi od 150 mg ne smatra teratogenim. U višim dozama (400 mg/dan) povezuje se s mogućim rizicima od kongenitalnih malformacija (21).

### Liječenje mučnine, dispepsije, gastritisa i ulkusa u trudnoći

Visoke razine hormona tijekom trudnoće mogu usporiti gastrointestinalni motilitet te uzrokovati ili pogoršati simp-

tome dispepsije. Kod blažih simptoma preporučuju se dijetalne mjere: više manjih obroka na dan, izbjegavati alkohol, kofein, voćne sokove, čokoladu, začinjenu i masnu hranu te cigarete; spavati na povišenom uzglavlju. Od farmakoterapije se za blaže simptome dispepsije preporučuje ponajprije primjena antacida. Ako je potrebna učinkovitija terapija, prvi je izbor blokator  $H_2$ -receptora ranitidin koji nije povezan s negativnim učincima na trudnoću. U slučaju specifične indikacije (teži oblik gastritisa, sumnja na vried) mogu se u drugoj liniji primijeniti i inhibitori protonske pumpe (22, 23).

Za mučninu tijekom trudnoće može se uz dijetalne mjere preporučiti primjena vitamina  $B_6$  (piridoksin) u dozi od 25 do 30 mg/dan. Za jake mučnine može se razmotriti primjena antihistaminika, npr., difenhidramina ili metoklopramida te ondansetrona kod trudničke hiperemeze (24).

### Liječenje hipertenzije u trudnoći

Hipertenzivni poremećaji koji mogu dovesti do komplikacija trudnoće jesu: kronična hipertenzija, preeklampsija ili eklampsija uz kroničnu hipertenziju, preeklampsija i eklampsija te gestacijska hipertenzija. Nema podataka iz velikih dobro dizajniranih randomiziranih studija na kojima bi se temeljile preporuke o prednosti jednog lijeka pred drugim. Komparativni podaci o učinku pojedinih antihipertenziva na ishode trudnoće i fetalnu sigurnost neadekvatni su za većinu antihipertenziva (25 – 27).

Antihipertenziv prvog izbora za blagu hipertenziju u trudnoći jest centralni alfa-2-agonist metildopa (28). Ako trudnica zbog sedativnih učinaka ne podnosi metildopu ili lijek nije dovoljan za kontrolu hipertenzije, može se primijeniti nifedipin u formulaciji s produljenim oslobađanjem, dok su podaci o primjeni ostalih blokatora kalcijevih kanala u trudnoći ograničeni, no ne povezuju se sa znatnim povišenjem rizika za trudnoću (29). Beta-blokatori se mogu primijeniti (najviše podataka ima o sigurnosti primjene labetalola i atenolola), ali se preporučuje niža doza uz njihovo izbjegavanje tijekom I. trimestra, kada je uz njihovo davanje zapažena povećana učestalost smanjene porođajne težine te smanjenje intrauterinog rasta. Diuretici se ne smatraju teratogenim lijekovima, ali se ne preporučuju tijekom trudnoće zbog moguće deplecije volumena i s time povezanog smanjenja perfuzije posteljice, a posebno diuretici Henleove petlje. Važno je znati da su inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin (ACE) te blokatori angiotenzinskih receptora **kontraindicirani** u trudnoći, prije svega njihova primjena u II. i III. trimestru zbog fetotoksičnosti te povišenog rizika od razvojnih anomalija (hipoplazija kostiju neurokranija, hipotenzija, neonatalna anemija, bubrežno zatajenje, oligohidramnion, hiperkalemija) (30). Važno je žene generativne dobi na terapiji ACE-inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora informirati o mogućem

neželjenom djelovanju ovih lijekova u trudnoći te potrebi njihove zamjene drugim antihipertenzivima u slučaju trudnoće ili njezina planiranja. Tijekom trudnoće ne preporučuje se primjena antagonista mineralokortikoidnih receptora; spironolaktona zbog antiandrogenih učinaka, a o primjeni eplerenona u trudnoći nema dovoljno podataka za procjenu rizika (31). Općenito se u liječenju hipertenzije u trudnoći preporučuje maksimalno iskoristiti jednu terapijsku opciju prije prelaska na drugu. Također je važno da terapija hipertenzije u trudnoći ne bude preagresivna jer može povisiti rizik od hipoperfuzije placente (32).

### Liječenje hipotireoze i hipertireoze u trudnoći

Epidemiološki podaci upućuju na važnu ulogu tiroidnih hormona trudnice, i za fetalni neurološki razvoj i za zdravlje trudnice. Smatra se da neželjeni učinci tiroidne disfunkcije obuhvaćaju i razdoblje nakon trudnoće i porođaja utječući na neurointelektualni razvoj djeteta.

Izuzetno je važno dijagnosticirati i liječiti hipotireozu supstitucijskom terapijom levotiroksinom tijekom trudnoće, a u to se vrijeme liječi i supklinička hipotireoza. Pažljivo praćenje hormonalnog statusa važno je i nakon trudnoće budući da se u žena s autoimunom poremećajem funkcije štitnjače često javljaju postpartalna pogoršanja bolesti.

Hipertireoza ima također važne implikacije za trudnoću, i za majku i za fetus. Primjerena terapija hipertireoze izuzetno je važna da se snizi rizik od neželjenih ishoda trudnoće. U liječenju hipertireoze većina autora lijekom prvog izbora smatra propiltiouracil, budući da je dostupno više podataka o njegovoj primjeni u trudnoći. Iako je moguć razvoj fetalne strume i hipotiroidizma uz primjenu propiltiouracila, neliječena hipertireoza povezana je s višom incidencijom preeklampsije, zatajenja srca i drugim neželjenim ishodi-ma novorođenčeta. Stoga se korist od terapije smatra većom od potencijalnih rizika za fetus (33). Često tijekom trudnoće dolazi do oporavka tiroidne funkcije i katkad je moguće sniziti dozu lijeka ili ga ukinuti 2 – 3 tjedna prije porođaja (34). Terapija radioaktivnim jodom kontraindicirana je u trudnoći zbog povišenog rizika od kongenitalnih malformacija (35).

### Liječenje bronhalne astme u trudnoći

Klinička slika bronhalne astme u trudnoći može se mijenjati, a neadekvatno liječena astma može negativno utjecati na ishode trudnoće. Korist aktivnog liječenja radi kontrole simptoma astme i sprječavanja egzacerbacije veća je od potencijalnih rizika zbog rutinski primjenjivanih lijekova protiv astme (36, 37). Dostupni podaci iz studija govore u prilog sigurnosti primjene budesonida i drugih inhalirajućih glukokortikosteroida te kratkodjelujućih (salbutamol) i dugodjelujućih beta-2-agonista (salmeterol, formoterol) u trudnoći. Ograničeni su podaci o primjeni antikolinergika

(tiotropij, ipratropij), inhibitora leukotrienskih receptora (montelukast, zafirlukast) te imunoterapiji (omalizumab, reslizumab, mepolizumab).

Sustavna primjena glukokortikoida provodi se u liječenju egzacerbacija, a rijetko za kontrolu teške astme. No, rizici od teške, nekontrolirane astme u trudnoći smatraju se višim od potencijalnih rizika zbog sustavne primjene glukokortikoida. Takva primjena kortikosteroida povezana je s povišenim rizikom od rascjepa nepca (kod primjene u I. trimestru trudnoće), preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, prijevremenog porođaja, smanjene porođajne težine te novorođenačke adrenalne insuficijencije (38).

### Liječenje venske tromboembolije u trudnoći

Trudnoća nosi višestruko povišen rizik od venske tromboembolije koji dodatno raste u trudnica s trombofilijom. Liječenje i profilaksu tromboembolije u trudnoći treba započeti supkutanom primjenom niskomolekularnog heparina, ili intravenski odnosno supkutano primijenjenoga nefrakcioniranog heparina (39). Dozu je potrebno prilagoditi tjelesnoj težini trudnice te pažljivo motriti koagulacijske parametre. Varfarin je zbog teratogenog djelovanja kontraindiciran u trudnoći osim potencijalno u trudnica s mehaničkim srčanim zaliscima koje imaju visok rizik od javljanja tromboembolije. Ograničeni su podaci o novim oralnim antikoagulantima (dalteparin, rivaroksaban, apiksaban) i sintetičkim heparinskim pentasaharidima (fondaparinuks) te se njihova primjena tijekom trudnoće ne preporučuje.

### Liječenje dijabetesa u trudnoći

U trudnoćama kompliciranim dijabetesom, bilo da je riječ o pregestacijskom tipa 1 ili tipa 2 ili gestacijskom dijabetesu, osnovni je cilj izbjegavanje maternalne hiperglikemije i s njom povezanih neželjenih ishoda kao što su kongenitalne malformacije, spontani abortus, prijevremeni porođaj, preeklampsija, makrosomija i perinatalni mortalitet.

S obzirom na povišen rizik od malformacija neuralne cijevi, u žena s dijabetesom većina autora i neka stručna društva preporučuju primjenu folne kiseline 0,6 do 5 mg na dan (40). Standard u liječenju dijabetesa jest inzulin koji bi trebalo započeti primjenjivati prije planirane trudnoće da bi se osigurali kontinuitet primjene i dobra kontrola glikemije. Liječenje dijabetesa u trudnoći treba biti individualizirano, no općenito se preporučuje primjena inzulina dobrog signosnog profila kao NPH-inzulin, kristalni, lispro, aspart i levemir uz izbjegavanje predmiješanih inzulina. Inzulin glargin ima veći mitogeni potencijal i veći afinitet vezanja na receptor IGF-1 u odnosu prema drugim inzulinima. Teoretski, može povisiti rizik od makrosomije, no studije to do sada nisu potvrdile (41).

Ženama s dijabetesom tipa 2 koje se liječe oralnim antidijabetičima preporučuje se prije trudnoće zamijeniti peroralnu

terapiju inzulinom radi bolje kontrole glikemije i sprječavanja prolaska lijekova kroz placentu. Trudnice na metforminu s odličnom kontrolom glikemije uz njegovu primjenu prekonceptijski, mogu ga i dalje uzimati uz postepeni prijelaz na inzulin uz mogućnost nastavka terapije metforminom i tijekom cijele trudnoće, posebno u adipoznih trudnica sa znatnijom inzulinskom rezistencijom (42). Primjena inzulinske pumpe nastavlja se i tijekom trudnoće.

### Liječenje epilepsije u trudnoći

Iako više od 90% trudnica s epilepsijom ima normalne ishode trudnoće, one ipak imaju viši rizik od perinatalnih komplikacija uključujući preeklampsiju, prijevremeni porođaj te fetalni i maternalni mortalitet u odnosu prema općoj populaciji (43, 44).

Epilepsija je bolest koja se mora nastaviti liječiti i tijekom trudnoće (43). No, kako je poznato da antiepileptici, posebno u kombiniranoj terapiji, povisuju rizik od kongenitalnih malformacija, preporučuje se da žene koje se liječe od epilepsije planiraju trudnoću da bi se prije planirane koncepcije pravodobno započela primjena folne kiseline (4 mg/dan) budući da većina antiepileptika djeluje antifolatno, što povisuje rizik od malformacija središnjega živčanog sustava uz javljanje defekta neuralne cijevi (45). Dodatno, u žena koje se liječe od epilepsije i planiraju trudnoću potrebno je ponovo procijeniti i titrirati terapiju prije trudnoće.

Općenito se smatra da trudnice trebaju uzimati antiepileptik koji najbolje odgovara njihovu tipu epilepsije uz iznimku valproata koji treba izbjegavati. Optimalna terapija trudnica s epilepsijom nije utvrđena zbog nedostatka podataka o komparativnoj učinkovitosti i sigurnosti. Zbog toga su uspostavljeni registri koji prikupljaju podatke o primjeni antiepileptika i ishodima trudnoće. Obrada podataka iz Australskog registra koji je uključio više od 1000 trudnoća u žena liječenih antiepilepticima u monoterapiji pokazala je bolju kontrolu bolesti u trudnica liječenih „starijim“ antiepilepticima (karbamazepin, fenitoin, valproat) u odnosu prema „novijima“ (lamotrigin, levetiracetam, topiramata), s obzirom na zabilježene 35% u odnosu prema 48% trudnoća s bar jednim epileptičkim napadajem (46).

Studija temeljena na podacima međunarodnog registra EURAP-a zabilježila je slabiju učinkovitost lamotrigina u odnosu prema drugim antiepilepticima unatoč prosječnom povišenju doze od 26% tijekom trudnoće od prvog do trećeg trimestra (47). Poznato je da se klirens lamotrigina povećava dva do tri puta tijekom trudnoće te se preporučuje pažljivo promatranje kliničkog statusa i mjerenje razine lamotrigina, kao i drugih antiepileptika.

Kako je prethodno navedeno valproat je antiepileptik koji se povezuje s višim rizikom od teratogenosti i neurorazvojnih poremećaja u odnosu prema drugim antiepilepticima (48 – 50). Iz dostupnih literaturnih podataka zaključuje se

da je rizik od kongenitalnih malformacija uz primjenu antiepileptika u monoterapiji 3 – 5% (karbamazepin, klonazepam, lamotrigin, topiramata) do 9 – 16% (valproat). Iako ga je teško kvantificirati, taj je rizik općenito viši u kombiniranoj terapiji. Rezultati nedavno objavljene studije upućuju na povišen rizik od velikih kongenitalnih malformacija uz pregabalin (51).

Preporuke za primjenu antiepileptika u trudnoći uključuju:

- primjenu što niže doze koja je učinkovita u kontroli toničko-kloničkih ili/i kompleksnih parcijalnih napadaja
- redovito motrenje plazmatske koncentracije antiepileptika tijekom trudnoće; antiepileptici za koje se preporučuje praćenje plazmatske koncentracije uključuju lamotrigin, levetiracetam, okskarbamazepin, fenitoin i topiramata (52)
- izbjegavanje kombinacije antiepileptika, posebno onih koje uključuju valproat, karbamazepin i fenobarbiton
- kod obiteljske anamneze o malformacijama središnjega živčanog sustava izbjegavanje valproata i karbamazepina, osim ako se epilepsija ne može kontrolirati drugim lijekovima
- tijekom trudnoće ne preporučuje se zamjena antiepileptika samo da bi se smanjio rizik od teratogenosti, jer to može dovesti do pogoršanja bolesti, povećane ekspozicije fetusa antiepilepticima, a nedokazana je korist od zamjene antiepileptika nakon saznanja o trudnoći koja već traje nekoliko tjedana (53).

Postupci probira za malformacije uz primjenu antiepileptika uključuju određivanje alfa-fetoproteina (serumski ili amniocentezom) i ultrasonografiju (54). Alfa-fetoprotein je preporučljivo odrediti između 14. i 16. tjedna trudnoće radi otkrivanja spine bifide i anencefalije, posebno u žena koje uzimaju valproat i karbamazepin. Ultrazvučni pregled u probiru za defekte neuralne cijevi, rascjepa usne i nepca, srčane anomalije te radi procjene fetalne anatomije preporučuje se između 18. i 20. tjedna.

Budući da znatan broj antiepileptika inducira jetrene enzime (fenitoin, fenobarbiton, primidon, karbamazepin, topiramata, lamotrigin, okskarbamazepin), trudnicama se u posljednjem mjesecu trudnoće preporučuje primjena vitamina K 10 – 20 mg/dan. Dodatno, navedeni antiepileptici smanjuju učinkovitost oralnih kontraceptiva o čemu je važno informirati bolesnice s obzirom na preporuku o planiranju trudnoće. U ovom je slučaju alternativan i vrlo učinkovit način kontracepcije primjena dugodjelujućih reverzibilnih kontraceptiva (npr., intrauterini ulošci s levonorgestrelom) koji imaju puno manji potencijal za interakcije.

S obzirom na važnost praćenja načina liječenja epilepsije u trudnoći te ishoda trudnoća, svi liječnici koji liječe trudnice na antiepilepticima pozvani su da se registriraju i pridonešu prikupljanju podataka u registre. Hrvatska je dio među-

narodnog registra EURAP-a (nacionalni koordinator prof. dr. Dinko Vitezić), a dodatne podatke o registru te podatke o kontaktu možete naći na mrežnoj stranici registra: <http://www.eurapinternational.org>.

### **Primjena psihotropnih lijekova u trudnoći**

Svjedoci smo napretka i novih stajališta u psihofarmakologiji. Budući da psihofarmaci dovode do neurokemijskih promjena u mozgu, terapijom se ne liječi specifična bolest te stoga koncept jedne dijagnostičke kategorije za jednu skupinu psihofarmaka više ne vrijedi. Danas je sve više prisutna strategija racionalne kombinacije psihofarmaka koja promiče njihove sinergističke kombinacije.

#### **• Antidepresivi**

Ako su simptomi depresije blagi do srednji, može se razmotriti prekid terapije tijekom prvog trimestra trudnoće uz pažljivo praćenje trudnice i nastavak psihoterapije. Pri tome se preporučuje postepeno ukidanje terapije tijekom 1 – 2 tjedna da se izbjegne pogoršanje simptoma bolesti (55). U žena koje trebaju terapiju zbog depresije općenito se preporučuje nastaviti primjenu istim lijekom kao do tada budući da nema uvjerljivih dokaza o znatnim razlikama u fetalnoj ekspoziciji i sigurnosti između različitih skupina antidepresiva, uz izuzetak inhibitora monoaminooksidaze, koji se ne primjenjuju tijekom trudnoće, i paroksetina (56, 57). Inhibitori ponovne pohrane serotonina smatraju se antidepresivima izbora u trudnoći, s izuzetkom paroksetina. Njega valja izbjegavati zbog povišenog rizika od perinatalnih toksičnih učinaka kao što su sindrom respiratornog distresa, perzistentna plućna hipertenzija i sindrom sustezanja. Dodatno, paroksetin se povezuje i s blago povišenim apsolutnim rizikom od kongenitalnih malformacija općenito te kardijalnih malformacija u odnosu prema drugim antidepresivima (58). Prema indikaciji psihijatra, druge se skupine antidepresiva mogu primijeniti u trudnoći, npr., triciklički antidepresivi, venlafaksin, mirtazapin, duloksetin, bupropion. Jedna je prospektivna kohortna studija uz primjenu SSRI u II. i III. trimestru trudnoće zabilježila povećanu incidenciju poremećaja iz spektra autizma (59).

#### **• Antipsihotici i stabilizatori raspoloženja**

Iako je primjena antipsihotika i stabilizatora raspoloženja tijekom trudnoće često potrebna, ona nosi strah zbog povišenog rizika od strukturnih malformacija, komplikacija trudnoće, neonatalne toksičnosti i sindroma sustezanja te mogućnosti neurorazvojnih poremećaja (60). Iako o učincima primjene prve generacije antipsihotika (tipični) ima više podataka te ih neki autori preporučuju u prvoj liniji terapije psihoza (haloperidol, promazin) (61, 62), učestalije se u trudnoći primjenjuje druga generacija antipsihotika (atipični), posebno kvetiapin, olanzapin i risperidon (63). Rizik

od neželjenih utjecaja na fetus ovisi o njegovoj ekspoziciji psihotropnim lijekovima koja se razlikuje ovisno o prolasku lijeka kroz placentu. Jedna je studija utvrdila omjer koncentracije lijeka u umbilikalnoj krvi u odnosu prema plazmatskoj koncentraciji u majke od 72% za olanzapin, 66% za haloperidol, 49% za risperidon te 24% za kvetiapin (64). Unatoč razlikama u ekspoziciji antipsihoticima većina studija nije uz primjenu antipsihotika utvrdila znatno povišen rizik od teratogenosti u odnosu prema općoj populaciji (65, 66). No, uz perinatalnu primjenu antipsihotika zabilježeni su toksični učinci i simptomi sustezanja koji uključuju diskineziju, povišen ili smanjen mišićni tonus, agitaciju, plač, hiperaktivnost, hiperrefleksiju, iritabilnost, nemir, sedaciju, tremor, hipotenziju, tahikardiju, teškoće s disanjem i hranjenjem te gastrointestinalnu disfunkciju (67).

Intrauterina ekspozicija antipsihoticima može imati i neželjene učinke na neuromotorne funkcije tijekom novorođenačkog razdoblja. Prospektivna opservacijska studija provedena 6 mjeseci nakon rođenja utvrdila je slabije neuromotorne izvedbene mogućnosti (držanje, tonus mišića i reflekse) u novorođenčadi s prenatalnom ekspozicijom antipsihoticima (n = 22) u odnosu prema kontroli (n = 85). No, procjena nakon šest mjeseci ne može dobro predvidjeti dugoročne ishode o kojima nedostaje podataka, a procesiranje informacija i učenje bili su komparabilni između grupa (68). Kao stabilizator raspoloženja najčešće se primjenjuje litij. On se povezuje s povišenim rizikom od malformacija, posebno srca (Ebsteinova anomalija). Moguća učestalost malformacija uz primjenu litija procijenjena je na 6,5% (69, 70). Podaci o riziku od spontanog pobačaja i perinatalnog mortaliteta proturječni su (71, 72). Moguće neželjene posljedice primjene litija u novorođenčadi uključuju nizak Apgarin zbroj, apneju, teškoće s disanjem, bradikardiju ili tahikardiju, aritmije srca, teškoće s hranjenjem, letargiju ili komu, hipotoniju mišića, oslabljen refleks sisanja i konvulzije (73).

#### **• Benzodiazepini**

Benzodiazepini se često primjenjuju tijekom trudnoće u liječenju anksioznosti i agitacije. Primjena u kasnoj trudnoći povezana je sa simptomima sustezanja, neonatalnom mlohavošću, respiratornim teškoćama i otežanim hranjenjem te hipotermijom. Zbog proturječnih rezultata studija ne može se sa sigurnošću procijeniti rizik od kongenitalnih malformacija kod primjene benzodiazepina u trudnoći; posebno se to odnosi na rizik od rascjepa nepca ili usana (74). No, pregledni rad koji je uključio podatke iz 9 najboljih opservacijskih studija s više od milijun ispitanica nije potvrdio sumnju da su benzodiazepini povezani s povišenim rizikom od kongenitalnih malformacija. Metaanaliza iz ovoga sistematskog pregleda te rezultati drugih opservacijskih studija ne upućuju na povišen rizik od teratogenosti

uz primjenu benzodiazepina u trudnoći (75). No, neke retrospektivne studije upozorile su na mogućnost povišenog rizika od kongenitalnih malformacija (ponajprije rascjep usne i nepca) (76, 77).

Ako je terapija anksioliticima potrebna, preporučuje se njezino što kraće trajanje u što nižoj dozi te primjena anksiolitika kraćeg poluvremena života (npr., lorazepam, oksazepam).

## LIJEKOVİ KONTRAINDICIRANI TIJEKOM TRUDNOĆE

Tijekom trudnoće, prema službenim klasifikacijama, kontraindicirana je uz citotoksične lijekove i primjena retinoida, statina, varfarina te oralnih kontraceptiva.

Retinoidi su, prema svim klasifikacijama rizika, kontraindicirani u trudnoći zbog dokazane teratogenosti. Planiranje trudnoće mora se odgoditi tijekom trajanja terapije te do treće godine nakon njezina prekida (acitrecin). Tijekom terapije retinoidima žene moraju primjenjivati dvostruku metodu kontracepcije. S obzirom na dokazanu teratogenost, ne preporučuje se ni topička primjena retinoida iako istraživanja pokazuju zanemarivu sistemsku apsorpciju.

Statini su kontraindicirani tijekom trudnoće zbog podataka koji upućuju na mogućnost povišenog rizika od razvojnih anomalija; pri tome je rizik povezan ponajprije s primjenom lipofilnih statina (cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin) u odnosu prema hidrofilnima (pravastatin) (78, 79).

Primjena varfarina kontraindicirana je u trudnoći osim u slučajevima kada se smatra opravdanom kako je prije navedeno. Dostupni podaci pokazuju da je rizik od teratogenog djelovanja najviši uz primjenu varfarina između 8. i 12.

tjedna trudnoće te uz doze više od 5 mg/dan (80). Uz varfarin su opisane hemoragijske komplikacije, povišen rizik od spontanog pobačaja te embriopatija specifična za varfarin i fetotoksičnost (81).

Oralni kontraceptivi imaju visoku kategorizaciju rizika u trudnoći, međutim, štetni učinci nalažu uzimanje oralnih kontraceptiva nakon 8. tjedna trudnoće. Rizik od uzimanja oralnih kontraceptiva prije ili tijekom trudnoće, prema dostupnim podacima, čini se da nije viši od 5% u odnosu prema incidenciji vidljivih malformacija (82, 83). Dodatno, noviji kontraceptivi sadržavaju mnogo niže doze hormona u odnosu prema starijima na primjenu kojih se u trudnoći odnosi najveći broj dostupnih podataka.

Biljni lijekovi i pripravci ne preporučuju se tijekom trudnoće i dojenja jer postoji vrlo malo vjerodostojnih podataka o sigurnosti njihove primjene.

## ZAKLJUČAK

Racionalna farmakoterapija u trudnoći i dojenju obuhvaća procjenu potrebe za primjenom lijeka, izbor najsigurnijeg lijeka, davanje specifičnih preporuka o primjeni lijekova (npr., izbjegavanje određenih kombinacija lijekova) te praćenje primjene lijeka tijekom trudnoće.

U slučaju potrebe za dodatnim informacijama o sigurnosti primjene lijekova u trudnoći preporučuje se konzultacija s kliničkim farmakologom, pri čemu Ambulanta za farmakoterapiju Zavoda za kliničku farmakologiju KBC-a Zagreb ima 20-godišnju tradiciju savjetovanja o primjeni lijekova u trudnoći ([www.kbc-zagreb.hr](http://www.kbc-zagreb.hr)). Klinički su farmakolozi najkvalitetniji izbor za liječnika kliničara u svezi s konzultacijom o primjeni lijekova u trudnoći zbog dobra poznavanja farmakokinetike i farmakodinamike lijekova, epidemiologije, teratologije te kritičke procjene publiciranih podataka.

TABLICA 2. Liječenje najčešćih stanja i bolesti u trudnoći

Lijek	Neželjeni učinak	FDA/ADEC kategorija	Komentar
<b>LIJEČENJE BOLI</b>			
Paracetamol		A/A	Analgetik izbora
Nesteroidni antireumatici	Uz visoke doze otežana koncepcija, povišen rizik od spontanog pobačaja; u III. trimestru – prerano zatvaranje fetalnog duktusa arteriozusa, krvarenje, nekrotizirajući enterokolitis, oligohidramnion	I. i II. trimestar C/C, III. trimestar D/D	Izbjegavati trajnu primjenu tijekom trudnoće, posebno u III. trimestru
Acetilsalicilna kiselina	Rizici slični kao s NSAR uz visoke doze	C	Preporučuju se niže doze do 100 mg/dan
Slabi opiodi	Sindrom sustezanja, uz visoke doze dane pri porođaju moguća neonatalna depresija SŽS-a i bradikardija	C/C	
Jaki opiodi	Sindrom sustezanja, uz visoke doze dane pri porođaju moguća neonatalna depresija SŽS-a i bradikardija	C/C	

▼ NASTAVAK TABLICE NA SLJEDEĆOJ STRANICI ▼

Lijek	Neželjeni učinak	FDA/ADEC kategorija	Komentar
-------	------------------	---------------------	----------

**LJEČENJE INFEKCIJA U TRUDNOĆI**

Penicilini		B/B	Prvi izbor
Cefalosporini		B/B	Prvi izbor
Makrolidi		B/B	Najviše podataka o sigurnosti eritromicina
Makrolidi – klaritromicin		C/C	Manje podataka o sigurnosti u humanoj trudnoći
Nitrofurantoin	U žena i fetusa s deficijencijom G6PD-a moguća hemoliza	B/A	Izbjegavati uoči porođaja (38 – 42 tjedna, neposredno prije i tijekom porođaja)
Kinoloni		C/B3	Ograničeni podaci o sigurnosti
Trimetoprim	Antifolatni učinak povisuje rizik od malformacija SŽS-a	C/B3	Antifolatni učinak, značajnost nije potvrđena uz trimetoprim. Čini se ipak sigurnom primjena sulfametoksazola s trimetoprimom u drugoj liniji
Fosfomicin		B/-	
Klindamicin		B/A	
Metronidazol		B/B2	Vrlo dobro prolazi kroz placentu pa ga valja izbjegavati u I. trimestru ako nije nuždan. Moguća lokalna vaginalna primjena
Aminoglikozidi	Ireverzibilna ototoksičnost	D/D	Izbjegavati u trudnoći
Tetraciklini	Diskoloracija zubi, smanjena elongacija kostiju	D/D	Ne preporučuje se primjena u trudnoći, ponajprije u II. i III. trimestru. Doksiciklin nije konzistentno povezan s ovim rizicima
Flukonazol	Multiple kraniofacijalne anomalije i anomalije udova opisane uz doze od 400 do 800 mg/dan u I. trimestru	D/D	Rizik se ne povezuje s jednokratnom dozom od 150 mg

**LJEČENJE MUČNINE, DISPEPSIJE, GASTRITISA I ULKUSA**

Piridoksin (B <sub>6</sub> )		A/A	25 – 30 mg/dan
Metoklopramid	Nuspojave u trudnice: pospanost, vrtoglavice, distonija, tardivna diskinezija	B/A	
Ondansetron		B/B1	Kod trudničke hiperemeze
Antacidi		-/A	Izbjegavati antacide koji sadržavaju soli aluminija
Ranitidin		B/B1	Prva linija terapije
Inhibitori protonске pumpe		B/B3	Druga linija terapije samo kod neuspjeha primjene ranitidina

**LJEČENJE HIPERTENZIJE U TRUDNOĆI**

Metildopa		B/A	Prva linija
Blokatori kalcijских kanala		C/C	U prvoj liniji nifedipin u formulaciji s produljenim otpuštanjem
Beta-blokatori	Smanjeni intrauterini rast i porođajna težina, fetalna bradikardija i hipoglikemija	C-D/C	Izbjegavati u I. trimestru trudnoće. U prvoj liniji labetalol
Tiazidski i ostali diuretici	Smanjena placentarna perfuzija i smanjena porođajna težina	B/C	Izbjegavati u trudnoći
Diuretici Henleove petlje	Smanjena placentarna perfuzija i smanjena porođajna težina	C/C	Izbjegavati u trudnoći
Blokatori aldosteronskih receptora	Progesterageni i antiandrogeni učinak, smanjena placentarna perfuzija i smanjena porođajna težina	C/B3	Izbjegavati u trudnoći

▼ NASTAVAK TABLICE NA SLJEDEĆOJ STRANICI ▼



Lijek	Neželjeni učinak	FDA/ADEC kategorija	Komentar
ACE-inhibitori	Kod primjene u II. i III. trimestru fetalna hipokalvarija, oštećenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, kraniofacijalni deformiteti, kontraktura udova, hipoplastična pluća	D/D	Rizik je niži uz primjenu u prvim tjednima trudnoće
Blokatori angiotenzinskih receptora	Kod primjene u II. i III. trimestru fetalna hipokalvarija, oštećenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, kraniofacijalni deformiteti, kontraktura udova, hipoplastična pluća	D/D	Rizik je niži uz primjenu u prvim tjednima trudnoće
<b>LIJEČENJE HIPOTIREOZE I HIPERTIREOZE</b>			
Levotiroksin		A/A	
Propiltiouracil	Maternalna hepatotoksičnost i agranulocitoza, fetalna struma i hipotiroidizam	D/C	Prema većini autora, prva linija liječenja hipertireoze u trudnoći
Tiamazol	Aplazija kože, fetalna struma i hipotiroidizam	D/-	Druga linija
Terapija radioaktivnim jodom <sup>131</sup> I	Povišen rizik od kongenitalnih malformacija; fetalna tiroidna ablacija	X	
<b>LIJEČENJE ASTME</b>			
Salbutamol		C/-	
Dugodjelujući beta-2-agonisti		C/B3	
Antikolinergici		B/B1	
Kortikosteroidi – inhalacijski		C/B3	U prvoj se liniji preporučuje budesonid
Kortikosteroidi – sistemska primjena	Moguć povišen rizik od orofacijalnog rascjepa kod primjene viših doza u I. trimestru, smanjena porođajna težina	D/A	U studijama sistemske primjene kortikosteroida u astmi bez dokaza povišenog rizika od teratogenosti
Inhibitori leukotrienskih receptora		B/B1	
Imunoterapija		-/-	Prolaze kroz placentu, ograničeni podaci o djelovanju u humanoj trudnoći
<b>LIJEČENJE TROMBOEMBOLIJE</b>			
Niskomolekularni heparini	Maternalno krvarenje i trombocitopenija	B/-	Prvi izbor
Nefrakcionirani heparin	Maternalno krvarenje i trombocitopenija	C/C	
Varfarin	Varfarinska embriopatija i fetotoksičnost, fetalna hemoragija, povišen rizik od spontanog pobačaja i fetalnog mortaliteta	X/X	Kontraindiciran
Novi oralni antikoagulansi		C/-	Apiksaban FDA B, ograničeni podaci
Sintetički heparinski pentasaharidi		B/C	Ograničeni podaci
<b>LIJEČENJE DIJABETESA</b>			
Inzulin		B-C/B3	Humani inzulin ne prolazi kroz placentu, za većinu rekombinantnih inzulina postoje podaci da ne prolaze kroz placentu
Metformin		B/C	
Derivati sulfonilureje		C/C	
Ostali antidijabetici		B-C/B3-C	Ograničeni podaci

Lijek	Neželjeni učinak	FDA/ADEC kategorija	Komentar
-------	------------------	---------------------	----------

<b>LIJEČENJE EPILEPSIJE</b>			
Karbamazepin		D/D	Induktor CYP-enzima, antifolatno djelovanje
Okskarbamazepin		C/D	Induktor CYP-enzima, antifolatno djelovanje
Metilfenobarbiton		D/D	Induktor CYP-enzima, antifolatno djelovanje
Fenobarbiton		D/D	Induktor CYP-enzima, antifolatno djelovanje
Fenitoin		D/D	Induktor CYP-enzima, antifolatno djelovanje
Klonazepam		C/D	
Na valproat	Povišen rizik od velikih kongenitalnih malformacija (malformacije SŽS-a: meningomijelokela, kardijalne, kraniofacijalne malformacije te malformacije udova),  neurorazvojni poremećaji	D/D	Ako je moguće, izbjegavati u trudnoći, interferira s metabolizmom folata
Levetiracetam		C/B3	
Lamotrigin	Povišen rizik od rascjepa usne ili nepca kod primjene u I. trimestru	C/D	Induktor CYP-enzima
Topiramata	Povišen rizik od rascjepa usne ili nepca kod primjene u I. trimestru	D/D	Induktor CYP-enzima
Gabapentin	Prijevremeni porođaj	C/B1	Ograničeni podaci
Zonisamid	Maternalna metabolička acidoza, što kao posljedicu može imati smanjen fetalni rast i oksigenaciju	C/D	
Pregabalin	Povišen rizik od velikih malformacija	D/-	Ako je moguće, izbjegavati u trudnoći
<b>PRIMJENA ANTIDEPRESIVA U TRUDNOĆI</b>			
Triciklički antidepresivi	Povišen rizik od preeklampsije	C/C	Većina studija nije našla povišen rizik od kongenitalnih malformacija
SSRI	Povišen rizik od perinatalnih toksičnih učinaka, moguć povišen rizik od poremećaja iz spektra autizma	C/C	Prvi izbor većine autora
SSRI-paroksetin	Povišen rizik od kardijalnih malformacija te perinatalnih toksičnih učinaka, moguć povišen rizik od poremećaja iz spektra autizma	X	Ne primjenjivati u trudnoći
SRNI	Moguć povišen rizik od postpartalne hemoragije	C/B2	
MAO-inhibitori	Smanjen intrauterini rast	C/-	Ograničeni podaci, ne preporučuju se u trudnoći
Mirtazapin	Prijevremeni porođaj	C/B3	
Bupropion		C/B2	
Trazodon		C/-	Ograničeni podaci, čini se nizak rizik od teratogenosti
<b>PRIMJENA ANTIPSIHOTIKA U TRUDNOĆI</b>			
Haloperidol	Perinatalni toksični učinci	C/C	
Promazin	Perinatalni toksični učinci	-/C	
Flufenazin	Perinatalni toksični učinci	-/C	
Klozapin	Perinatalni toksični učinci	B/C	
Olanzapin	Perinatalni toksični učinci	C/C	
Risperidon	Perinatalni toksični učinci	C/B3	

▼ NASTAVAK TABLICE NA SLJEDEĆOJ STRANICI ▼

Lijek	Neželjeni učinak	FDA/ADEC kategorija	Komentar
Kvetiapin	Perinatalni toksični učinci	C/C	
Sulpirid	Perinatalni toksični učinci	C/-	
Litij – stabilizator raspoloženja	Kod primjene u I. trimestru povišen rizik od kardijalnih malformacija, u kasnijoj trudnoći povišen rizik od toksičnih učinaka: letargija, hipotonija, hipotiroidizam, struma, nefrogeni dijabetes insipidus, oslabljen refleks sisanja	D/D	Prvi izbor od stabilizatora raspoloženja prema većini autora
<b>PRIMJENA ANKSIOLITIKA I HIPNOTIKA U TRUDNOĆI</b>			
Benzodiazepini	Proturječni podaci o povišenom riziku od rascjepa usne i nepca	C-D/C	Preporučuju se benzodiazepini kraćeg poluvremena života
Nebenzodiazepinski hipnotici		C/C	Preporučuju se nebenzodiazepinski hipnotici kod nesаницe
<b>LIJEKOVI KONTRAINDICIRANI U TRUDNOĆI</b>			
Retinoidi	Znatno povišen rizik od velikih kongenitalnih malformacija	X/X	Planiranje trudnoće mora se odgoditi tijekom trajanja terapije i do 3 godine nakon prekida terapije
Varfarin	Znatno povišen rizik od spontanog pobačaja, krvarenja i velikih kongenitalnih malformacija	X/X	
Statini	Znatno povišen rizik od razvojnih anomalija	X/X	Rizik ponajprije povezan s primjenom lipofilnih statina
Oralni kontraceptivi		X/-	Rizik s novim oralnim kontraceptivima čini se da nije viši od 5% u odnosu prema incidenciji vidljivih malformacija

FDA (Food and Drug Administration); ADEC (Australian Drug Evaluation Committee); SŽS – središnji živčani sustav; G6PD – glukoza-6-fosfat dehidrogenaza; CYP – enzimi citokroma; ACE – enzim koji konvertira angiotenzin

## LITERATURA

- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356:1735.
- Haramburu F, Miremont G, Moride Y, Gomez MP, Douchet P, Douet C. Drug prescription during pregnancy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1995;4:74.
- Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during, and prior to pregnancy: the MAP study. *Aus NZ J Obstet Gynaecol* 2000;40:165-72.
- Yang T, Walker MC, Krewski D i sur. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:270-7.
- Briggs GG. *Drugs in pregnancy and lactation*. McGraw Hill 2014, 11. izd.
- Oakley GP Jr. Frequency of human congenital malformations. *Clin Perinatol* 1986;13:545-54.
- Beckman DA, Brent RL. Prenatal and perinatal biology, and medicine. Vol. 2. U: Kretchmer N, Quilligan EJ, Johnson JD (ur.). Harwood Switzerland: Academic Publishers 1987;121-54.
- Pregnancy labeling. *FDA Drug Bull* 1979;9:23-4.
- Addis A, Magrini N, Mastroiacovo P. Drug use during pregnancy. *Lancet* 2001;357:800.
- Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000;23:245-53.
- Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>. Datum pristupa: 3. 4. 2017.
- FASS. Classification of Medical Products for Use During Pregnancy and Lactation. The Swedish System. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd. 1993.
- Berlin CM, Paul IM, Vesell ES. Safety Issues of Maternal Drug Therapy During Breastfeeding. *Clin Pharmacol Therap* 2009;85:20-22.

14. Gardiner S. Drug Safety in Lactation. *Aust Prescr* 2001;21:10–23.
15. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2011;34:10.
16. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. 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* 2001;322:266–70.
17. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368.
18. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6. izd. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2002; str. 319–20.
19. Norwitz E, Greenberg JA. Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:135–36.
20. Cross R, Ling C, Day NP i sur. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:367–82.
21. Kaplan YC, Koren G, Bozzo P. Fluconazole exposure during pregnancy. *Can Fam Physician* 2015;61:685–6.
22. Cappell MS. Gastric and duodenal ulcers during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:263–308.
23. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S i sur. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269–75.
24. Oliveira LG, Capp SM, You WB, Riffenburgh RH, Carstairs SD. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;124:735–42.
25. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:178–90.
26. Magee LA, Abdullah S. The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:25–38.
27. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P i sur. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Sep;72:394–401.
28. Magee LA; CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort JW, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG* 2016;123:1143–51.
29. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG* 2000;107:299.
30. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG i sur. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
31. Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat foetuses following spironolactone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95(4):540.
32. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Siabi BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1635–42.
33. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:394–401.
34. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 172 expires 6/2017.
35. Hyer S, Pratt B, Newbold K, Hamer C. Outcome of Pregnancy After Exposure to Radioiodine In Utero. *Endocr Pract* 2011;17:1–10.
36. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment—2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34.
37. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051). Dostupno na: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm). Datum pristupa: 3. 4. 2017.
38. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R i sur. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1040.
39. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S i sur. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9. izd. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S.
40. Blumer I, Hadar E, Hadden DR i sur. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4227–49.
41. Gallen IW, Jaap A, Roland JM, Chirayath HH. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:165–9.
42. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J i sur. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323–30.
43. Patel SI, Penell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:118–29.
44. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists. Neural tube defects. Dostupno na: [http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=3994&nbr=3131](http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3994&nbr=3131). Datum pristupa: 3. 4. 2017.

46. Vajda FJ, O'Brien T, Lander C, Graham J, Eadie M. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:1229–34.
47. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E; EURAP Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621–7.
48. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006–19.
49. Vajda FJ, Graham J, Roten A i sur. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs—the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012;19:57–9.
50. Meador KJ, Baker GA, Browning N i sur. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78:1207–14.
51. Winterfeld U, Merlob P, Baud D i sur. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016;86:2251–7.
52. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS i sur. American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142.
53. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944.
54. Nadel AS, Green JK, Holmes LB, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 1990;323:557.
55. Stewart DE. Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med* 2011;365:1605–11.
56. Vigod SN, Wilson CA, Howard LM. Depression in pregnancy. *BMJ* 2016;352:1547.
57. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant Use in Pregnancy: A Critical Review Focused on Risks and Controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:94–114.
58. Costei AM, Kozer E, Ho T i sur. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129–32.
59. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L i sur. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:117–24.
60. Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf* 2015;7:7–29.
61. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:256–61.
62. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S i sur. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:3:317–22.
63. Toh S, Li Q, Cheetham TC, Cooper WO i sur. Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U.S., 2001–2007: a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health* 2013;16:149–57.
64. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL i sur. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214.
65. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384(9956):1789.
66. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15:183.
67. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z i sur. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608.
68. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:787.
69. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E i sur. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171:785.
70. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. NICE clinical guideline 192. December 2014. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>. Datum pristupa: 3. 4. 2017.
71. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K i sur. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530.
72. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E i sur. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171:785.
73. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001;94:304.
74. Dolovich LR, Addis A, Regis JM i sur. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317:839–43.
75. Enato E, Moretti M, Koren G. Motherisk Rounds: The Fetal Safety of Benzodiazepines: An Updated Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:46–48.
76. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002;53:39.

77. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592.
78. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure (letter). *N Engl J Med* 2004;350:1579–82.
79. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A i sur. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reproductive toxicology* (Elmsford, NY) 2008;26:175–77.
80. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS i sur. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35–40.
81. Vitale N, De Feo M, Salvatore De Santo L. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Amer Coll Cardiol* 1999;33:1637–41.
82. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990;76:552–7.
83. Hemminki E, Gissler M i Toukoma H. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1092–7.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk  
Zavod za kliničku farmakologiju  
Klinika za unutarnje bolesti  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb

e-mail: verdeljic@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

1. 5. 2017. / May 1, 2017

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

8. 5. 2017. / May 8, 2017

