

UPORABA LIJEKOVA U TRUDNOĆI U ZAGREBU

DRUG USE IN PREGNANCY IN ZAGREB

Poštovani gospodine uredniče!

U dvobroju 8–9 volumena 129/2007. Liječničkog vjesnika objavljen je zanimljiv i argumentiran članak J. Čuliga i sur.¹ o uporabi lijekova u trudnoći. Članak je napisan na temelju anketnih podataka od ukupno 859 roditelja iz četiri zagrebačka rodilišta (KBC Zagreb, KB Sestre milosrdnice, KB Merkur i OB Sv. Duh), a odnosi se na uzimanje lijekova od početka trudnoće do poroda. Članak završava zaključkom o neopravdano velikoj potrošnji benzodiazepina, o mogućnosti unapređenja kvalitete terapije kardiovaskularnim lijekovima (hipotenzivima – atenolol) i o nepotrebnoj uporabi metamazola i doksiciklina. Autori na kraju postavljaju pitanje racionalne primjene vitamina, minerala, željeza i folne kiseline u trudnoći.

Šteta što autori nisu svoje nalaze usporedili s ranija dva istraživanja o uporabi lijekova u trudnoći, koja se odnose na po 1000 trudnica koje su rodile u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb ul. u 1989. i 2001. godini.^{2,3} Uspoređujući 1989. s 2007. godinom, vidimo djelomičnu promjenu uporabe lijekova u trudnoći. Izrazito je smanjen broj trudnica bez uporabe lijekova (od 19,7% na 3,8%), povišen je broj trudnica s jednim lijekom (od 12,9% na 29,0%); broj trudnica s ≥5 lijekova vrlo je sličan, 14,8% i 12,3%.

Preparati željeza su povećano davani, od 17,6% u 1989. na 22,7% u 2007. godini. Uporaba antibiotika vrlo je slična (22,5% i 20,7%), smanjen je broj korisnica diprogesterona (Dabroston – od 10,5% na 6,8%). Izrazito je smanjena uporaba ritodrina od 23,6% na 9,9% (uglavnom se radi o izvanbolničkom »preventivnom« davanju). Uporaba diazepama dosta je smanjena, od 47,6% na (još uvijek nepotrebnih) 33,9%.

Ukupno gledajući, tendencija je pozitivna: smanjeno je u prvom tromjesečju davanje gestagena Dabroston a te u drugom i trećem tromjesečju »preventivno« ambulantno davanje ritodrina; za obje terapije još nitko nije egzaktno dokazao učinkovitost u prevenciji ranih spontanij pobačaja odnosno preranog poroda pa je njihovo davanje više »psihoterapija«.

Osobno sam iz »stare garde« ginekologa, točnije specijalista materno-fetalne medicine i perinatologije. Kad sam završio specijalizaciju, 1961. godine, problem uporabe lijekova u trudnoći bio je potpuno efemeran, sve do talidomid-ske tragedije,⁴ koja je sve nas upozorila na problem embriotoksičnosti lijekova. Od tada se pribjegava velikoj pozornosti davanju lijekova u trudnoći. To je rezultiralo brojnim istraživanjima i preporukom američke Agencije za lijekove i hranu (FDA),⁵ koja kategorizira lijekove, glede uporabe u trudnoći, u pet kategorija: A, B, C, D, X. U nas je točni pregled lijekova po FDA-kategorizaciji prikazan u Farmakoterapijskom priručniku B. Vrhovca i sur.⁶ Kad gledamo koji su lijekovi u pojedinoj kategoriji te koliko ih dajemo i kolika je potreba davanja, ostajemo začuđeni.

U sigurno neškodnoj kategoriji »A« samo je 9 lijekova. To su levotiroksin i osam vitamina ako se daju u prirodnoj količini. I kategorija »B«, bez dokazanog štetnoga učinka u žena je povoljna: u njoj je 129 lijekova iz Priručnika, među njima su oni vrlo važni za liječenje majke i fetusa: penicilinski i cefalosporinski antibiotici, neki drugi baktericidi, dovoljano željezo, inzulin, ritodrin, nesteroidni antireumatici.

U kategoriji »C«, u kojoj su lijekovi s teratogenim svojstvom u životinja, ali bez teratogenog dokaza u žena, čak je 215 preparata. Od antibiotika su gentamicin, kloramfenikol, tobramicin, sulfometoksazol i trimetoprin, ali na sreću izdavan je popis antibiotika u kategoriji »B«, koji omogućuju odgovarajuću terapiju svih infekcija. Od fungicida su nistatin, mikonazol i flukonazol, a njihov teratogeni utjecaj pri kratkotrajnoj vaginalnoj aplikaciji, posebice nakon I. trimestra trudnoće nije vjerojatan. Većina ostalih lijekova skupine »C« daje se samo nakon I. trimestra, acetil salicilna kiselina i ketoprofen mogu biti štetni samo uoči poroda, ali imaju zamjenu u nesteroidnim antireumaticima skupine »B«. Trospij i meperidin u praksi se izdašno i sigurno rabe samo u porodu, a lamotrigin je jedini (noviji) antiepileptik koji nije u skupini »D«.

U skupini »D« s dokazom humanog fetalnog rizika je varfarin koji se zamjenjuje heparinima, litij se može zamijeniti drugim antipsihoticima. Tetraciklini se talože u kostima pa postoji mogućnost žute obojenosti zubne cakline (ako se primjenjuju u drugoj polovici trudnoće), ali je dragocjen u liječenju cerviko-vaginitisa. Atenolol i drugi hipotenzivi vrlo rijetko će biti indicirani u prvom tromjesečju trudnoće, u žena koje trudnoću započinju s visokom hipertenzijom. U većine trudnica (oko 5% njih) hipertenzija se pojavljuje u trudnoći, u njih je mirovanje-ležanje osnovni postupak. Tirostatiki propiltiouracil i tiamazol inhibiraju djeluju na fetalnu štitnjaču, ali se oprezno uz najnižu dozu moraju aplicirati trudnici sa stvarnom hipertireozom. Diazepam je najčešće rabljeni benzodiazepin i razlog je kontroverzama. Već godinama pratimo (neopravdano) prekomjernu uporabu diazepama. Ne dovodi do povećane učestalosti malformacija, a još je u skupini »D«. Općenito, u oba naša uzorka od po 1000 trudnica nije bila nađena statistički značajna razlika u pojavnosti malformacija između trudnica bez uporabe lijekova i onih s uporabom »potencijalno štetnih« lijekova, makar su bili uzimani u prvom tromjesečju.^{2,3}

Pozamašna je lista od 32 lijeka u skupini »X«, s potvrđenim teratogenim djelovanjem. U toj skupini nisu talidomid i dietilstilbetsrol, oni se više ne proizvode. Na sreću u trudnoći nema potrebe davanja spolnih hormona, estrogena, gestagena, androgena, kontraceptiva, antiandrogena, gonadotropina, selektivnih modulatora estrogenih receptora, umjesto flurazepama postoje drugi preparati, a psorijaza (tazaroten) zbog pojačane se endogene produkcije glukokortikoida u trudnoći ne pogoršava.

Farmakokinetika i farmakoterapija u trudnoći su vrlo složene, radi se o majci-trudnici, fetusu, plodnoj vodi i o novorođenčetu.⁷ Materno-fetalni prijelaz lijekova ovisi o više čimbenika: o dobi trudnoće, o načinu aplikacije lijeka odnosno postignutoj koncentraciji u krvi majke, o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka te o razgradnji lijeka u posteljici. Tvari molekularne težine manje od 1000, a gotovo svi su lijekovi takvi, prelaze hemokorijalnu membranu. Iznimka je npr. heparin. Prijelaz je brži u uznapredovaloj trudnoći, jer je površina hemokorijalne membrane veća, a membrana stanjena. Intravenska aplikacija lijeka ubrzava prijenos u fetus, jer se brzo postiže viši materno-fetalni gradijent. U vodi topljivi, ionizirani lijekovi sporije prelaze, a u masti topljivi vrlo brzo. Posteljica ima mnogo enzima pa npr. svojom kolonesterazom razgrađuje sukcinilkolin. Otprilike jedan sat nakon intravenske aplikacije većina lijekova u fetalnoj krvi

Tablica 1. Razvrstavanje po FDA-kategorizaciji najvažnijih od 451 lijeka iz područja ginekologije i materno-fetalne medicine. Po Farmakoterapijskom priručniku.⁵

Table 1. Arrangement in relation to FDA categorization of 451 most important drugs from the field of gynecology and maternal-fetal medicine. According to Pharmacotherapeutical manual.⁵

FDA-kategorija / FDA category	Broj lijekova i neki od njih / Number of drugs and some of them
A. Kontrolirane studije nisu pokazale rizik za fetus u I. trimestru te nema dokaza rizika u II. i III. trimestru	10: levotiroksin, vitamini A, B1, B6, B12, C, D, E, K, folna kiselina
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 na kontroliranim studijama u žena tijekom I. trimestra te nema dokaza rizika u kasnijim trimestrima	129: antibiotici: penicilini (benzil-p., ampicilin, amoksisip.), cefalosporini, nitrofurantoin, eritromicin, azitromicin, klindamicin, metronidazol, klotrimazol, klavulonska kiselina; progesteron, didrogesteron, ferosulfat, inzulin, ritodrin, metamizol, ibuprofen, diklofenak, lidokain
C. studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne	214: gentamicin, kloramfenikol, tobramicin, sulfometoksazol, trimetoprim, nistatin, mikonazol, flukonazol, prednizon, betametazon, deksametazon, rezerpin, furosemid, diazoksid, heparin, acetylsalicilna kiselina, ketoprofen, epoetin, lamotrigin, trospij, meperidin, amitriptilin, dinoprost
D. postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija)	66: benzodiazepini, propiltiouracil, metimazol, doksiciklin, oksitetraciklin, atenolol, varfarin, litij
X. studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je teratogeni rizik potvrđen ljudskim iskustvom	32: spolni hormoni (estradiol, etinilestradiol, norgestrel, noretisteron, levonorgestrel, medroksi-progesteron, mesterolone, norgestimat), gonadotropini (urofolitropin, folitropin, goserelin, menotropin, triptorelin), flurazepam, klomifen, raloksifen i dr., bicalutamid, statini-hipolipemici, citostatici (metotreksat), izotretinoin, tazaroten, antiepileptici (fenobarbiton, metil-fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, Na valproat)

doseže 30% do 80% majčine koncentracije. Iznimka su tiobarbiturati, koji se u fetalnoj krvi već nakon 5 minuta izjednačuju s majčinom koncentracijom (što je važno kod anestezije pri carskom rezu).

Mnogo je »optuženih« lijekova. »Optužba« se u prvome redu odnosi na njihovu teratogenost pri davanju u prvom tromjesečju trudnoće. U manjoj se mjeri odnosi na kasniji fetalni rast ili poremećenu neonatalnu adaptaciju (opijati, diazepam). Prema FDA-kategorizaciji, iz Vrhovčeva Farmakoterapijskog priručnika (tablica 1.), za primjenu u trudnoći samo je oko 138 lijekova »sigurno« (9 kategorije »A« i 129 kategorije »B«); 32 lijeka (iz skupine »X«) striktno su zabranjena, 66 lijekova iz kategorije »D« je kontraindicirano; među njima su diazepam, atenolol i tetraciklinski antibiotici. Najviše je (215) lijekova u kategoriji »C«, koja je relativno rizična, među njima su neki koji su dio standardne opstetričke prakse (trospij i meperidin u porodu, glukokortikoidi kod prijetjećega preranog poroda, diazoksid kod/preeklamptičnih hipertenzivnih kriza).

Materno-fetalna medicina nije danas samo promatračka medicina, porođničar nije samo kirurg koji će zbrinuti rupturu uterusa, zbrinuti krvarenje drugog i trećeg porođnog doba, učiniti unutarnji okret djeteta, forcepsom poroditi (nerijetko već hipoksično) dijete. Porođničar je danas i farmakoterapeut. Brojne su indikacije za liječenje tijekom trudnoće. One su majčine i fetalne: anemija; hipertenzija i (pre)eklampsija; srčane bolesti i bronhalna astma; dijabetes, Rh-imunizacija, hipertireoza i hipotireoza, sustavni eritemski lupus; epilepsija; tromboprofilaksa i terapija; psihoneuroze (hiperemeza); prijeteci i habitualni pobačaj, prerani porod; infekcije (bakteriurija, pijelonefritis, vaginitis i cervicitis, sindrom intraamnijske infekcije, druge infekcije fetusa); indukcija poroda i stimulacija trudova, uterotonici; fetalni hidrops; indukcija plućnog surfaktanta u fetusa; hemolitička bolest fetusa; ublažavanje boli u porodu; opća i lokalna anestezija u porodu. Ne zaboravimo banalne situacije, kao na primjer prehlada i glavobolja (metamizol i ibuprofen).

U trudnoći postoji dodatna potreba za oko jedan gram železa, radi izgradnje posteljice, izgradnje oko jedne litre povećanog volumena krvi, izgradnje povećanog uterusa. Anemije u trudnoći danas nisu tako česte kao što su bile prije 50 i

više godina. Međutim, mnoge žene započinju trudnoću dođu bez izraženije anemije, ali sa sideropenijom. U nas na žalost nema svježih relevantnih referentnih podataka. U trudnoći je umjereno povećana potreba za gotovo svim mineralima i vitaminima, posebice za kalcijem, vitaminom D i folnom kiselinom. U miješanoj svakodnevnoj prehrani te su potrebe zadovoljene, ali pitanje je koliko trudnica jede primjerenu miješanu hranu. Zato dnevna mineralno-vitaminska supstitucija može biti korisna, što je dnevno jedna kapsula »Fortevida« ili tableta »Prenatala«; vitamini i minerali u sigurnoj su kategoriji »A« lijekova.

Podatci Čuliga i sur. nesumnjivo pokazuju određeni napredak u uporabi lijekova u trudnoći u nas. U usporedbi s ranijim anketama smanjena je (preventivna) uporaba ritodrina te diazepama, ali je ova posljednja još uvijek daleko prevelika (33,9%). Tu moramo biti »elastični«. Nije isto, posebice s obzirom na novorođenče, ordinira li se trudnici cijelu trudnoću 5–15 mg ili povremeno, kroz nekoliko dana, 2–4 mg diazepama na dan. Posebna je pozornost potrebna u prvih 12 tjedana trudnoće. U to vrijeme trudnoće najsigurnije je ne uzimati lijekove, a u kasnijoj trudnoći samo kad je indicirano, na načelima racionalne farmakoterapije. Farmakoterapija u trudnoći treba biti racionalna, kao uostalom i izvan trudnoće, nije dobra farmakoterapijska polipragmatizacija, ali ni nihilizam.

Prof. dr. Ante Dražančić

Jakova Gotovca 7, 10 000 Zagreb

LITERATURA

- Čulig J, Leppée M, Štimac D i sur. Presječno istraživanje (Cross sectional study) uporabe lijekova u trudnoći. Liječ Vjesn 2007;129:253–9.
- Lenz W, Knapp K. Thalidomide Embriopathie. Dtsch Med Wochenschr 1962;87:1232–42.
- Džanić N, Dražančić A. Uzimanje lijekova u trudnica na području grada Zagreba. Gynaecol Perinatol 1992;1(2):79–83.
- Dražančić A, Delmiš J, Bljajić D i sur. Drug use during pregnancy in Zagreb. Period Biol 2001;103(4):351–5.
- FDA Drug Risk Classification in Pregnancy. <http://www.gynob.com/fda.htm>
- Huić M, Erdeljić V. Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Vrhovac B i sur, ur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 749–75.
- Dražančić A. Lijekovi i trudnoća. Gynaecol Perinatol 1992;1(Suppl.): 29–39.

Odgovor autora

Poštovani,

Želim zahvaliti na osvrtu u kojem je prof. Dražančić naglasio važnost ove osjetljive teme s obzirom na moguće posljedice.

Na primjedbu da rezultate svoje studije nismo usporedili s rezultatima dvaju ranijih istraživanja o uporabi lijekova u trudnoći, mogu reći da sam detaljno upoznat s rezultatima tih dviju vrlo vrijednih i kvalitetnih studija,^{1,2} ali je sam rad koncipiran drugačije, pa usporedba ne bi bila jednostavna. Također nismo rezultate uspoređivali ni s rezultatima velike međunarodne suradne studije iz 1990. godine,³ koja nam je bila metodološki uzor za ovaj rad. Naime, koncepcija analize bila je prikazati sadašnje stanje uporabe lijekova u trudnoći, dok nam je sljedeća namjera, a na kojoj već radimo moji suradnici i ja, u najskorije vrijeme objaviti komparativnu studiju gdje ćemo usporediti sadašnje rezultate s rezultatima drugih studija, pa i citiranih iz 1989.,¹ 2001.² i 1990.³ godine.

Što se tiče talidomida, zbog svojih imunosnih učinaka, danas se ipak povremeno primjenjuje u liječenju lepre i nekih malignoma, ali naravno uz velik oprez.⁴ Dakle, nije sasvim iščezao iz medicinske uporabe. U razvrstavanju lije-

kova po FDA-kategorizaciji nismo se služili Farmakoterapijskim priručnikom⁵ premda smo ga detaljno proučili, već knjigom G. Briggsa⁶ s obzirom na to da je to bila preporuka recenzenta, a osnova je ista, tj. FDA-klasifikacija.

Posebno je priznanje što se na naš rad osvrnuo eminentni profesor Dražančić, naš učitelj, na čemu mu zahvaljujemo.

doc. dr. sc. Josip Čulig

LITERATURA

1. Džanić N, Dražančić A. Uzimanje lijekova u trudnoći na području grada Zagreba. *Gynaecol Perinatol* 1992;1(2):79–83.
2. Dražančić A, Delmiš J, Bljajić D i sur. Drug use during pregnancy in Zagreb. *Period Biol* 2001;103(4):351–5.
3. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:325–8.
4. Chooi PL, Poulam MP, Peter JS i sur. Randomized Phase II Study Comparing Thalidomide With Medroxyprogesterone Acetate in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(6):898–903.
5. Huić M, Erdeljić V. Lijekovi u trudnoći i dojenju. U: Vrhovac B. i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 749–75.
6. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. *Drugs in pregnancy and lactation*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.