

**PRIMENA LEKOVA U TRUDNOĆI**

 **Trudnoća je period u kojem treba biti posebno oprezan sa upotrebom lekova. Treba imati u vidu da lekovi mogu izazvati ozbiljan problem, pa treba izbegavati njihovu suvišnu i nekritičnu upotrebu zbog mogućeg, nedovoljno istraženog, uticaja na plod.**

 Trudnoća traje 38 do 40 nedelja i vremenski je podeljena na tri perioda (prvi, drugi i treći trimestar). Tokom celokupnog perioda plod prolazi kroz tri faze razvoja: preembrionalnu ( još se delovi zametka nisu formirali), embrionalnu i fetalnu fazu. Prva faza, preembrionalna, traje najkraće, od trenutka začeća do 17-og dana nakon oplodnje. U toku embrionalnog perioda(od treće do 10-te nedelje) dolazi do razvoja organa, pri čemu se razvoj mozga, oka, uha i spoljašnjih genitalija nastavlja i tokom fetalnog perioda koji traje od jedanaeste nedelje do kraja trudnoće.



 U prve dve nedelje od oplođenja lekovi ili dovedu do smrti zametka ili ako zametak preživi ne ostavljaju nikakve posledice na plodu.

* **Prvi trimestar trudnoće** ili prvih deset nedelja je najrizičniji period u razvoju ploda, s obzirom da je to period razvoja organa-organogeneza. U tom periodu određeni broj lekova,koji utiču na razvoj tkiva i organa ploda, može da dovede do nastanka vidljivih poremećaja na rođenju. Takve poremećaje nazivamo urođenim(ili kongenitalnim) anomalijama a lekove koji mogu da ih izazovu nazivamo teratogenim lekovima.
* **U drugom i trećem trimestru trudnoće** lekovi koji deluju toksično na tkiva ploda mogu dovesti do manjih oštećenja (uglavnom oka i centralnog nervnog sistema). Takve lekove nazivamo fetotoksičnim lekovima.



 **Placenta** je organ koji funkcioniše tokom intrauterinog života i čija je uloga dopremanje hranljivih materija i kiseonika do ploda, kao i otklanjanje štetnih i nepotrebnih materija. Međutim, placenta ne predstavlja značajnu barijeru za prolaz lekova, tako da se može smatrati da svaki lek koji dospe u organizam majke dospe i do ploda. Iz ovoga proizilazi da se bezbednim lekovima u trudnoći mogu smatrati samo oni lekovi koji ne oštećuju plod.

 Prolazak lekova kroz placentu zavisi od:

* Liposolubidnosti
* Molekulske mase
* Vezivanja za proteine
* Metabolizma u posteljici

 Razlike u delovanju leka na fetus zavise od sledećih faktora:

* Prirode samog leka
* Koliko često se lek primjenjivao i u kojoj dozi
* Da li se koristio jedan ili više lekova
* Svako dete kao jedinstvena osoba ima svoj vlastiti odgovor na primenjeni lek

 Iako svako unošenje strane supstance u organizam trudnice predstavlja određeni rizik, lekovi u trudnoći se ipak moraju koristiti kada je očekivana korist za majku i dete znatno veća od mogućih štetnih dejstava. Da bi se pravilno procenio odnos koristi i štete od primene lekova u trudnoći, neophodna je pomoć zdravstvenih stručnjaka lekara i farmaceuta. Trudnice ne bi trebalo d a uzimaju lekove na svoju ruku, bez obzira da li se radi o lekovima koji se mogu dobiti bez recepta ili ne. Posebno je rizična upotreba dodataka ishrani, čajeva ili preparata alternativne medicine bez konsultacije sa zdravstvenim stručnjacima.

 Agencija za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration-FDA) svrstava lekove u 5 kategorija prema riziku primene u trudnoći.

1. **Kategorija A**-odgovarajuća ispitivanja nisu pokazala rizik za fetus u prvom trimestru trudnoće i ne postoje podaci o rizicima u kasnijim trimestrima ( pr.tiroksin, kalijum hlorid, vitamin u preporučenim dnevnim dozama)
2. **Kategorija B**-u ispitivanjima na životinjama zabeležen je neželjeni efekat,ali odgovarajuća ispitivanja na trudnicama nisu pokazala rizik za fetus u 1.trimestru trudnoće i nema podataka o rizičnoj primeni u kasnijim trimestrima ( pr.beta laktamski antibiotici, paracetamol, ranitidin, insulin)
3. **Kategorija C**-ispitivanja na životinjama su pokazala neželjeni efekat za fetus,ali nema odgovarajućih ispitivanja kod ljudi:prednost primene ovih lekova kod trudnica može biti prihvatljiva uprkos mogućim rizicima (pr.metildopa, teofilin, karbamazepim, betametazon, aspirin,propranolol)
4. **Kategorija D**-postoje podaci o riziku za fetus kod ljudi,ali moguće prednosti primene ovih lekova kod trudnica mogu biti prihvatljive uprkos njihovim mogućim rizicima(pr.tetraciklini, valproinska kiselina, tobramicin, kortizon)
5. **Kategorija X**-ispitivanja na životinjama ili ljudima su pokazala abnormalnosti na fetusu. Rizik primene u trudnica jasno prevazilazi svaku moguću korist (oralnikontraceptivi, mizoprostol, citostatici, izotretinoin)

**Fiziološke promene koje se događaju u toku trudnoće:**

* sporija peristatika gastrointestinalnog sistema
* povećan srčani minutni volumen i plućni protok
* povraćanje
* povećana perfuzija tkiva
* porast ukupne telesne tečnosti
* porast masnog tkiva
* povećan protok krvi kroz bubrege i povećana brzina glomerularne filtracije

 Fiziološke promene koje se događaju u toku trudnoće utiču na farmakokinetiku leka resorpciju, raspodelu, metabolizam i ekskreciju leka. Osim toga treba uzeti u razmatranje i prisustvo placente. Placenta razdvaja cirkulaciju majke od fetusa i preko nje se vrši razmena kiseonika, ugljen dioksida i hranljivih materija. Placenta ne štiti plod od efekata svih lekova. Lekovi kroz placentu primarno prolaze procesom pasivne difuzije. Na prolaz leka utiču sledeći faktori: lipofilnost, brzina protoka krvi kroz placentu, stepen vezivanja za proteine plazme, molekulska masa.

**Preporuke za terapiju u trudnoći:**

* Tokom prvog trimestra trebalo bi izbegavati primenu bilo kog leka
* Prilikom izbora odlučiti se za korišćene lekove,za koje se pokazalo da su uglavnom neškodljivi
* Uvek primeniti najmanju dozu
* Izbegavati kombinovanu terapiju
* Edukacija trudnice o rizicima i koristima svakog leka

**PREPORUKE FARMACEUTA**

 **Upotreba vitamina u trudnoći** zahteva posebnu pažnju. Normalno se hranom unosi dovoljno vitamina i minerala,pa dodatna primena vitaminskih preparata u trudnoći najčešće nije potrebna.Izuzetak je folna kiselina,koju bi trudnice trebalo da uzimaju u toku prvih 12 nedelja trudnoće,u suplementacionoj dozi od 400mg oralnim putem. U trudnoći nikako ne bi trebalo uzimati napamet multivitaminske preparate, koji često sadrže velike doze vitamina rastvorljivih u mastima (A,D,K,E) za vitamin A je dosadašnje iskustvo pokazalo, da ako se uzima u velikim dozama tokom trudnoće,može izazvati urođene anomalije mnogih organa deteta. Vitamin A uzet u količini preko 700 mg može da bude teratogen. Isto tako, u nedostatku informacija o efektu primene vitamina D i E u trudnoći, korišćenje tih vitamina ne preporučuje se rutinski.

 **Folna kiselina** sprečava u izvesnoj meri nastanak anomalija nervnog sistema. Primenu ostalih vitamina i minerala u trudnoći treba da odredi samo lekar, na osnovu uvida u stanje trudnice i njene laboratorijske rezultate. Ono što se još preporučuje trudnicama je suplementacija gvožđem od četvrtog meseca u količini od 50 mg dnevno, uz vitamin C i to oralnim putem našte. Uzimanje većih količina suplemenata gvožđa, može da dovede do pojave opstipacije.

 **Opstipacija** je inače problem sa kojim se suočava polovina žena tokom trudnoće. Javlja se kao posledica hormonalnih promena u prvim mesecima trudnoće, a kasnije kao rezultat uvećanja materice koja vrši pritisak na creva i otežava njihov rad. Kao bezbedni laksativi se mogu dati glicerinski čepići koji deluju jako brzo već nakon 30-60min. Međutim, za dugotrajno rešenje opstipacije potrebno je korigovati ishranu i životne navike.

 Tokom trudnoće su dosta česte **urinarne infekcije** koje se manifestuju učestalim mokrenjem,pečenjem pri mokrenju,bolom u predelu bubrega,pa čak i pojavom krvi u urinu, uz temperaturu. Pri takvim simptomima, obavezno je da se trudnica javi lekaru, kako bi se odradio pregled mokraće, utvrdilo prisutvo bakterije i kasnije započelo sa antibiotskom terapijom. Uz antibiotsku terapiju mogu se koristi i urološki čajevi u čiji sastav ulaze plod brusnice (Vaccinium macrocarpon), list breze (Betulae folium) herba rastavića (Equisetum herbe), koren zečjeg trna (Ononidis radix). Treba piti što više tečnosti kako bi se „ispirali“ bubrezi i mokraćni kanali.

 Kod trudnica dosta česta je i **vulvovaginalna kandidijaza** koja se manifestuje svrabom, peckanjem, iritacijom. Sekret je beličast, pojačanog mirisa i u obliku grozdastih plakova ili mekanog sira koji labavo prijanja na vaginalnu mukozu. Problem se rešava isključivo lokalnim antimikoticima u obliku vaginaleta u trajanju od 10-14 dana.

 Mnoge trudnice, naročito u prvom trimestru, obilno **povraćaju**. Iako ova pojava obično spontano prolazi, ona može da naruši zdravlje ukoliko dovede do jače dehidratacije i gubitka u telesnoj masi. Neposredno posle povraćanja,nije dobro opterećivati želudac ni tečnošću, ni hranom. Treba ga odmoriti sat-dva pa oprezno započeti unos tečnosti po principu „često a malo“. Nekada je ovo dovoljno da se simptomi u potpunosti povuku.

 Ukoliko se jave bolovi u trbuhu važno je da li trudnica ima stolicu ili ne. **Proliv** se leči uzimanjem probiotika, pri čemu nekoliko dana jesti lako svarljivu, barenu hranu, uz povećan unos tečnosti (čaj, posne supe). Ako simptomi ne popuste za dan-dva treba odneti stolicu na pregled.

 **Gorušica** u trudnoći javlja se usled usporenog rada creva, a kao posledica rada hormona. Hormoni utiču da se mišići jednjaka i želuca opuste, čime se omogućuje vraćanje kiseline iz želuca koja stvara osećaj pečenja u jednjaku i oko srca. Materica, koja se stalno uvećava, posebno u trećem, trimestru pritiska želudac i pogoršava ovu nelagodnu situaciju. Od lekova koji se mogu uzeti bez recepta (tzv.OTC preparati) u apoteci, su preparati koji sadrže aluminijum, magnezijum, kalcijum, hidrotalcit. Reč je o tabletama koje se žvaću posle jela i to 2-3 puta u toku dana ili pred spavanje. Za razliku od preparata aluminijuma i magnezijuma koji se najduže zadržavaju u želucu, natrijumbikarbonat (Soda bikarbona) se brzo i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, te prouzrokuje i sistemske efekte, dovodi do alkaloze organizma i porasta natrijuma u serumu, tako da je trudnice ni u kom slučaju ne trebaju koristiti tokom trudnoće. Ukoliko se simptomi gorušice ne mogu rešiti antacidima i promenom načina života, trudnicu treba uputiti lekaru.

 **Povišena temperatura** je najčešći znak infekcije. Ukoliko je blago ili umereno povišena(ne prelazi ispod 38.5 stepeni) ne treba je obarati, jer odbrambene snage organizma bolje funkcionišu pri povišenoj, nego pri normalnoj temperaturi. Potrebno je povećati unos tečnosti da ne bi došlo do dehidracije. Ukoliko je temperatura iznad 38.5 potrebno ju je obarati. Lekove na bazi acetilsalicilne kiseline kao i ibuprofen treba izbegavati. Potencijalno su opasni u trećem trimestru. Blokiraju dejstvo prostaglandina, čiji nivo raste pred porođaj i koji učestvuju u njegovom započinjanju. Povećavaju i sklonost ka krvarenju i kod majke i kod deteta,a to može da izazove komplikacije u toku porođaja. Uz antipiretike trudnica može kombinovati tuširanje mlakom vodom, pod uslovom da ono ne izaziva neku veću neprijatnost. U svakom slučaju, trudnica sa povišenom temperaturom treba da se javi lekaru, koji će doneti odluku o daljem lečenju. Ukoliko se radi o bakterijskoj infekciji biće propisan antibiotik.Ukoliko je virusna infekcija u pitanju u toj situaciji pomažu topli napici i pastile za dezinfekciju grla.

Ukoliko tokom trudnoće trudnicu zaboli glava treba izmeriti krvni pritisak. **Povišenim krvnim pritiskom** se smatraju vrednosti iznad 140|90mmHg. Povišen krvni pritisak koji je indukovan samom trudnoćom praćen je glavoboljom i zujanjem u ušima. On zahteva neodložnu lekarsku pomoć.

 Tokom trudnoće treba obratiti pažnju i na **vrednost šećera u krvi**, kako bi se na vreme otkrilo prisustvo gestacionog dijabetesa.

 Svakodnevno **konzumiranje alkohola** tokom trudnoće je teratogeno, dovodi do fetalnog alkoholnog sindroma i izaziva zastoj u rastu. Upotreba cigareta, nikotin i njegovi metabolički produkti, dovode do prevremenog rođenja, spontanog pobačaja, fetalne neurotoksičnosti i defektima u plućnoj funkciji.

 Kod velikog broja mladih žena su prisutne razne hronične bolesti: visok krvni pritisak, epilepsija, bronhijalna astma, bolest štitne žlezde, srčana oboljenja, neurološke bolesti. One zahtevaju dugotrajno lečenje. Ipak, zahvaljujući savremenim stavovima u lečenju, tok trudnoće može da protiče bez komplikacija. Pre planirane trudnoće, žene hronični bolesnici bi trebalo da se posavetuju sa svojim lekarima o eventualnoj promeni terapije, kako bi buduća trudnoća protekla sa najmanjim komplikacijama i minimalnim rizikom za plod,uz korišćenje neophodnih lekova. Lečenje ne sme da se prekida, ali lekovi mogu da se prilagode trudnoći.

**Antibiotici**

 Upotreba antibiotika treba da ide pod nadzorom lekara. Nekritična upotreba antibiotika, bez stručnog saveta može da dovede do neosetljivosti bakterija ili preosetljivosti organizma na mnoge značajne grupe lekova,koje sa najmanje rizika mogu da se koriste tokom trudnoće.

 **Antibiotici se često koriste tоkom trudnoće. Jedan dеo antimikrobnih lekova pripada u kategoriju rizika B što znači da je njihova primena u trudnoći sigurna Ukoliko je u trudnoći potrebno uzimati antimikrobne lekove trebalo bi se odlučiti za neki iz ove grupe.**

**Štetni antibiotici:**

* **AMINOGLIKOZIDI - oštećenje 8. nerva, mikromelija**
* **TETRACIKLINI - obojeni zubi, zastoj rasta kosti**
* **HLORAMFENIKOL - “gray syndrome”**
* **KINOLONI - artropatija (taloženje u hrskavicu)**
* **SULFONAMIDI - kernikterus, hemoliza (G-6-PD)**
* **NITROFURANTOIN - hemoliza kod manjka G-6-PD**

**Potencijalno sigurni antibiotici:**

* **PENICILINI - benzilpenicilin, amoksicilin, dikloksacilin**
* **CEFALOSPORINI -I, II, III generacija**
* **MAKROLIDI - eritromicin, azitromicin,klaritromicin**
* **PIRANOZIDI -klindamicin, linkomicin**
* **ANTITUBERKULOTICI - etambutol, rifampicin**

***Antimikrobni lekovi - FDA kategorije rizika u trudnoći***

|  |  |
| --- | --- |
| **Antibiotik** | **Kategorija rizika** |
| **Penicilini**  | **B (cilastatin - C)** |
| **Cefalosporini**  | **B** |
| **Aztreonam**  | **B** |
| **Klindamicin**  | **B** |
| **Metronidazol**  | **B** |
| **Nitrofurantoin**  | **B** |
| **Sulfonamidi**  | **B** |
| **Eritromicin**  | **B** |
| **Azitromicin**  | **B** |
| **Kloramfenikol**  | **C** |
| **Ciprofloksacin**  | **C** |
| **Ofloksacin**  | **C** |
| **Moksifloksacin**  | **C** |
| **Klaritromicin**  | **C** |
| **Trimetoprim**  | **C** |
| **Kotrimoksazol**  | **C** |
| **Vankomicin**  | **C** |
| **Tetraciklini**  | **D** |
| **Aminiglikozidi**  | **D (gentamicin - C)** |

***Prikaz slučaja:Anafilaktički šok u trudnoći***

*Trudnica,22 god, predhpdno zdrava. Spontana ruptura vodenjaka u 40-toj nedelji trudnoće. Neposredno pre početka porođaja imala je infekciju streptokokom grupe B koja je dokumentovana prilikom prijema. U roku od nekoliko minuta nakon početka i.v. infuzije penicilinom G, kod trudnice se razvio generalizovani eritem i teška hipotenzija.Nakon stabilizacije krvnog pritiska trudnice, urađen je hitni carski rez gde je rođeno dte sa teškom depresijom disanja. Postoperativni oporavak majke je bio uredan, ali su kod novorođenčeta dijagnostikovana značajna neurološka otećenja.*

*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691872- Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature.(pristup 03.03.2016.)*

**Antimikotici**

 Kod trudnica se tablete antimikotika daju s velikim oprezom. Lokalno lečenje se kod trudnica sprovodi duže uz češće kontrolisanje. Primena nistatina na kožu ili vaginalno ne nosi nikakav rizik po plod jer se nistatin sa ovih mesta praktično ne apsorbuje. S druge strane, posle oralne primene rizik postoji ukoliko ima oštećenja sluzokože digestivnog trakta (npr. Chronova bolest, ulcerozni kolitis), jer je tada apsorpcija veća. Zato ga treba izbegavati u takvim stanjima kod trudnica. Od imidazolskih preparata, klotrimazol se može bezbedno primenjivati lokalno na kožu ili vaginu tokom II i III trimestra, dok se primena u prvom trimestru ne preporučuje (mada nema dokaza o teratogenim efektima).

 Smatra se da primena u vidu oribleta nosi veći rizik, zbog mogućnosti apsorpcije leka u značajnoj meri. Zato se klotrimazol primenjuje oralno samo ako je to apsolutno neophodno. Smatra se da je lokalna primena mikonazola i terbinafina tokom trudnoće bezbedna zato što nisu zabeleženi teratogeni ili fetotoksični efekti. Grizeofulvin je apsolutno kotraindikovanu trudnoći.

**Antikoagulansi**

 **Antikoagulansi su lekovi koji se koriste za smanjivanje rizika od zgrušavanja krvi. Heparin se može uzimati tokom trudnoće, kao i fraksiparin, fragmin i slični lekovi, ali ih uvek propisuje lekar i njihovo delovanje se mora pratiti. Heparin ne može proći kroz placentu, te je lek izbora kod trudnica koje trebaju antikoagularnu terapiju.**

 **Varfarin se izbegava u I i III trimestru. Oralni antikoagulansi, kao što su varfarin i derivati kumarina, kontraindikovani su tokom trudnoće i laktacije. Teratogeni efekti varfarina (varfarinska embriopatija) podrazumevaju nazalnu hipoplaziju, skeletne abnormalnosti i multiple abnormalnosti centralnog nervnog sistema. Kod ordiniranja varfarina u trudnoći opisani su fetalno i placentno krvarenje koje dovodi do intrauterine smrti ploda. Terapijski efekat je zasnovan na inhibiciji delovanja vitamina K.**

**Depresija**

 Za lečenje depresije lekovi izbora su amitriptilin i imipramin. Preporuka je da se fluoksetin koristi kada amitriptilin i imipramin nisu efikasni ili kod velikog rizika od suicida. Inhibitore MAO ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće.

**Astma**

 Lekovi koji se najčešće koriste u terapiji astme su kratkodelujući i dugodelujući beta 2 antagonisti, inhalacioni kortikosteroidi, metilksantini. Korist od primene tih lekova veća je od rizika za majku i dete.

**Epilepsija**

 Trudnice s epilepsijom čine oko 0.5% svih trudnica, a uz adekvatnu negu njih 95% ima povoljan ishod trudnoće. Trudnici koja ima epilepsiju preti veći rizik da rodi dete sa manjim ili većim kongenitalnim malformacijama. Ne postoje idealne epidemiološke tehnike koje bi odvojile efekat lekova od efekta same bolesti na razvoj ploda, ali šansa da se rodi zdrava beba je 90 %.

 Fenitoin, valproat, karbamazepin i fenobarbiton imaju FDA kategoriju rizika D**.** Poslednje studije sugerišu da karbamezepin ima nešto manji rizik nego valproati, fenitoin, fenobarbiton i majsolin. Rizik od nastanka malformacija raste s obzirom na broj antiepileptika (1 antiepileptik - rizik 3%, 2 antiepileptika: 5%, 3 antiepileptika: 10%, a 4 rizik >20%). Međutim, verovatno je najbolje ako je kontrola napada postignuta; ne menjati terapiju i koristiti jedan antiepileptik u najmanjoj mogućoj dozi.

**Dijabetes**

 Dijabetes tipa I, kao i gestacioni dijabetes i dijabetes tipa II, idealno je tretirati humanim insulinom u trudnoći. Humani insulin ne prolazi placentu i ne postoji indikacija da je povezan sa povećanim rizikom fetalne ili neonatalne toksičnosti.

**Antihipertenzivi**

 Najčešće korišćeni lek za smanjivanje pritiska tokom trudnoće je metildopa i smatra se sigurnim u trudnoći. Koristi se i nifedipin, ali ređe od metildope. Tokom trudnoće treba izbegavati beta blokatore, a ACE inhibitori su zabranjeni.

**Akutni koronarni sindrom**

 U terapiji akutnog koronarnog sindroma kod trudnica niske doze aspirina su bezbedne, trombolitički agensi ne prolaze kroz placentu, tako da je osnovni rizik primene tih lekova hemoragija trudnica. Beta adrenergički blokatori bezbedni su u trudnoći, ali je oprez potreban pri intravenskoj primeni. Verapamil je alternativni antianginalni lek beta blokatorima. Statini ne bi trebalo da se koriste u periodu trudnoće i laktacije.

**Hipertireoza**

 Propiltiouracil i metimazol (tiamazol) (iako imaju FDA kategoriju rizika D u trudnoći) su apsolutno indikovani u lečenju hipertireoze u trudnoći. Daje se najmanja doza leka koja je dovoljna da održi hormone malo iznad ili na gornjoj granici normale. Naime, nelečena hipertireoza u trudnoći ima puno veću učestalost malformacija (3-6%) nego navedeni lekovi.

 Propiltiouracil manje prolazi kroz placentu nego metimazol. Navedeni lekovi mogu dovesti do strume i hipotireoze novorođenčeta, a karakteristična malformacija kod metimazola je tzv. aplasio cutis congenita (manji defekt kože lobanje koji spontano zarasta). Opisana je i mogućnost nastanka atrezije jednjaka s traheoezofagealnom fistulom. Važno je napomenuti da tokom trudnoće može doći do spontanog poboljšanja hipertireoze, zbog čega je važno pratiti slobodni T4 i TSH kako bi se mogla adekvatno smanjivati doza tireostatika.

 Radioaktivni jod apsolutno je kontraindikovan u trudnoći (kategorija X).

 Levotiroksin je indikovan u lečenju hipotireoze u trudnoći. Njegovom dejodinacijom tkiva sama stvaraju T3. Ima FDA kategorijurizika Au trudnoći, što znači da nije teratogen te se može nesmetano primenjivati prema indikaciji. Potrebno je lečiti i subkliničku hipotireozu (asimptomatsko stanje karakterisano povišenim TSH i normalnim koncentracijama T4 i T3) jer su najnovije studije ukazale na povezanost s oštećenjem psihomotornog razvoja deteta.

**Hipotireoza**

**Terapija hipotireoze**

 Terapija tiroksinom primenjuje se radi nadoknade sekrecije štitaste žlezde do normalnih fizioloških koncentracija TSH i/ili slobodnih frakcija tiroidnih hormona. Levotiroksin je sintetski proizvod identičan prirodnom tetrajod tironinu koji stvara štitasta šlezda. Preporučene vrednosti TSH = 0,4–4 mU/L. Kod hipotiroidnih žena do 50 godina početna doza dnevno je 25–50 mcg, a doza održanja 75–200 mcg. Kontrola je na dve–četiri nedelje dok se ne postigne zadovoljavajuća supstitucija i TSH u poželjnim granicama. Naredne kontrole su posle šest meseci.

**Terapija hipotireoze kod trudnica**

 Tokom trudnoće potrebe za tiroidnim hormonima se povećavaju. Kod hipotiroidnih trudnica potrebe za tiroksinom povećavaju se za 47 % tokom prve polovine trudnoće. Plato se postiže oko šesnaeste nedelje, a zatim se ne menja do porođaja. Terapijski opseg treba da bude između 0,5 i 2,5 mU/L. Kada se parametri tiroidne funkcije normalizuju lečenjem, kontrola je na šest–osam nedelja. Ukoliko se ti parametri ne normalizuju, dozu Euthyroxa treba korigovati, a testove ponavljati na 30 dana.

**Terapijski cilj lečenja**

* Postizanje ciljne vrednosti TSH i f T4, kontrola hipotireoze.
* Prevencija komplikacija trudnoće kod žene koja ima prethodno dijagnostikovanu hipotireozu.
* Terapija dispepsije kod trudnice koja odranije ima dijagnostikovanu hipotireozu.

**Klinički slučaj :**

* *M.J. stara 31 godinu, BMI = 21, ima dijagnostikovanu hipotireozu.*
* *Redovno uzima tablete Euthyrox od 75 mcg, dobro je regulisana, TSH=1,9.*
* *Ostaje u drugom stanju i paralelno sa prepisanom terapijom počinje da uzima vitaminske preparate sa gvožđem za trudnice. Sve češće oseća i gorušicu, koju neutrališe Ranitidin šumećim tabletama. Kontroliše TSH, čija je vrednost sada skočila na osam. Endokrinolog joj povećava dozu Euthyroxa na 100 mcg, čime vraća TSH na vrednost 2,1.*
* *Da li je terapija odgovarajuća za pacijentkinju?*
* *Jeste. TSH je u preporučenim dozama.*

**Interakcije lekova**

 Antacidi smanjuju apsorpciju levotiroksina. Oralna primena gvožđa smanjuje apsorpciju levotiroksina. Zbog toga se antacidi i oralni preparati gvožđa uzimaju od dva do četiri sata posle uzimanja Euthyroxa.

**Neželjena dejstva leka**

 Ne treba očekivati neželjena dejstva Euthyroxa kada se preparat koristi kao što je prepisano i ukoliko se prate klinički i laboratorijski parametri. Posle predoziranja moguće je da se jave klinički simptomi slični hipertiroidizmu: tahikardija, palpitacije, srčane aritmije, anginalno stanje, mišićna slabost i grčevi, groznica, povraćanje, nemir,nesanica, dijareja...

**Monitoring**
 Redovno praćenje laboratorijskih parametara:
– TSH, At TPO, fT4,
– broj eritrocita, hemoglobin, glikemija, celokupni urin.

**Teratogenost lekova**

 Većina lekova može proći kroz placentu uz mogućnost farmakološkog i teratogenog učinka na embrion i fetus. Do danas je poznato oko 30 teratogena. Lekovi mogu delovati štetno na plod u bilo kojem razdoblju trudnoće. Vrsta malformacija ovisna je od organa koji se najintenzivnije razvija u vreme primene teratogena. U stadijumu kada se jajna ćelija intenzivno deli pre usađivanja u matericu, a to traje 10-14 dana nakon oplodnje, embrion reaguje principom "sve ili ništa", što znači da umire (dolazi do menstruacije ili se oštećene ćelije nadoknade novim još nediferenciranim ćelijama). Nakon toga sledi faza organogeneze (15. - 60. dan trudnoće) koja je najosetljivije razdoblje za pojavu većine anomalija. Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, nepravilan razvoj organa te razvoj karcinoma kasnije u životu. Mehanizam teratogenog dejstva nije jasan i verovatno je pod brojnim uticajima.

 Lek može imati sekundarni, indirektni učinak na fetus, može interferirati s prolazom kiseonika i hranjivih materija, ali može imati i dirktno dejstvo na procese diferencijacije u fetalnom tkivu. Treba napomenuti da značajan teratogeni potencijal imaju opojne droge, nikotin i alkohol.

***Dokazano teratogeni lekovi***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lek** | Trimestar trudnoće | **Dejstvo na fetus i novorođenče** |
| ACE inhibitori  | naročito II i III | Oštećenje bubrega  |
| amfetamini  | I, II, III | Multiple anomalije,slabije učenje  |
| androgeni  | II, III | Maskulinizacija ženskog fetusa  |
| antikolinergici  | III | Neonatalni mekonijski ileus  |
| antidepresivi (triciklički)  | III | Sindrom sustezanja  |
| barbiturati  | I, II, III | Zavisnost |
| fenobarbiton  | I, II, III | Srčane greške, rascep usne, nepca, genitourinarnog trakta  |
| busulfan  | I, II, III | Razne malformacije, porođ. težine  |
| ciklofosfamid  | I | Razne malformacije  |
| citarabin  | I, II | Razne malformacije  |
| diazepam  | I, II, III | Zavisnost  |
| dietilstilbestrol  | I, II, III | Vaginalna adenoza i adenokarcinom  |
| etanol  | I, II, III | Fetalni alkoholni sindrom, neurorazvojni defekti  |
| fenitoin  | I, II, III | Fetalni hidantoinski sindrom  |
| heroin  | I, II, III | Zavisnost |
| jodid  | I, II, III | Struma, hipotireoza  |
| karbamazepin  | I, | Defekt neuralne cevi  |
| klorpropamid  | I, II, III | Prolongirana hipoglikemija  |
| klomipramin  | III | Letargija, hipotonija, cijanoza, hipotermija  |
| kokain  | I, II, III | Spontani pobačaj, abrupcija placente, prijevremeni porođaj, infarkt mozga, slabija sposobnost učenja  |
| litij  | I | Srčane anomalije (Ebstein)  |
| metadon  | I, II, III | Zavisnost |
| metotreksat  | I | Multiple anomalije  |
| metimazol  | I, II, III | Hipotireoza, aplasio cutis  |
| mizoprostol  | I | Moebius sequence  |
| NSAR  | III | Konstrikcija ductus Botalli, nekrotizirajući enterokolitis  |
| penicilamin  | I | Cutis laxa, druge anomalije  |
| propiltiouracil  | I, II, III | Kong. struma, hipotireoza  |
| retinoidi  | I, II, III | Multiple anomalije 20-30%  |
| streptomicin  | I, II, III | Oštećenje 8. moždanog živca  |
| tamoksifen  | I, II, III | Povećan rizik spontanog pobačaja ili fetalnog oštećenja  |
| tetraciklini  | I, II, III | Diskoloracija i defekti zuba, poremećaj koštanog rasta  |
| talidomid  | I | Fokomelija, malformacije unutarnjih organa  |
| trimetadion  | I, II, III | Multiple malformacije  |
| valproat  | I, II, III | Malformacije neuralne cevi  |
| varfarin  | I, II, III | Hipoplazija septuma nosa, SŽS, rizik krvarenja  |
| pušenje(nikotin)  | I, II, III | Intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porođaj, SIDS |

**Zaključak**

 Da bi adekvatno sprovodili intervencije i usluge u populaciji trudnica, farmaceuti i lekari moraju najpre raspolagati odgovarajućim informacijama i izvorima informacija o riziku lekova za plod.

 Bez konsultacije sa lekarom ili farmaceutom ne treba uzimati nijedan lek ili bilo koji proizvod koji spada u grupu dijetetskih suplemenata, jer neki od njih mogu štetno delovati na plod. Treba uvek imati na umu da je trudnoća prirodno stanje u kome se većina žena oseća dobro, ali takođe i vrlo delikatno ukoliko je iskomplikovano prisustvom bolesti koju treba lečiti na način da se sačuva zdravlje dva života, oba dragocena i međusobno povezana najtananijim vezama roditeljstva i detinjstva.

 Udžbenici i terapijski vodiči su nekada dobar izvor informacija kada želimo brzo da dođemo do neke informacije. Međutim, udžbenici, u zavisnosti od godine publikovanja, mogu da sadrže podatke koji su stari više od nekoliko godina i, nekada, zbog toga, nisu aktuelni i tačni. Za razliku od udžbenika, stručni i naučni radovi, posebno oni koji su u skorije vreme publikovani, sadrže najnovije informacije u pogledu istraživačkih pitanja kojima se bave, i samim tim, daju najaktuelnije podatke o željenoj temi.



 **Upotreba lekova u trudnoći je, uprkos potencijalnim rizicima, veoma česta i neophodna. Intervencije farmaceuta u procesu izdavanja lekova trudnicama mogu biti ključne za upotrebu što bezbednijih lekova za plod.**

 **Bez obzira na preporuke da se tokom trudnoće smanji upotreba lekova zbog potencijalnih rizika za plod, podaci iz farmakoepidemioloških studija govore sasvim suprotno. Naime, pokazano je da je 3-9 od deset trudnica u razvijenim zemljama sveta izloženo lekovima koji se propisuju na recept. Pored lekova na recept, mnoge trudnice sklone su samomedikaciji, a rezultati studija pokazuju da 2-9 od 10 trudnica koristi tokom trudnoće lek sa režimom izdavanja bez recepta. Ukupno 27,3% trudnica u Srbiji izloženo je lekovima na recept, dok njih 8,7% koristi lekove sa režimom izdavanja bez recepta . U ovakvoj situaciji, neophodno je svim zainteresovanim stranama omogućiti pristup što većem broju relevantnih informacija o bezbednosti lekova u trudnoći, gde se misli kako na lekare, farmaceute, medicinske sestre, tako i na žene u reproduktivnom periodu. Znanje o pravilnoj upotrebi lekova u trudnoći, a posebno o štetnom potencijalu pojedinih lekova u mnogome može smanjiti prevalencu poremećaja nastalih usled primene nebezbednih lekova u trudnoći.**

 **Uloga farmaceuta i farmaceutske zdravstvene delatnosti tokom poslednjih decenija se značajno menja pri čemu se posebna pažnja usmerava na ključnu ulogu farmaceuta u unapređenju bezbednosti upotrebe lekova kod pacijenata kroz smanjenje potencijalnih grešaka na nivou propisivanja, izdavanja i upotrebe lekova.**

 **Potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći opisan je u literaturi. Ogleda se u prepoznavanju simptoma za koje je neophodna poseta lekaru, u odabiru odgovarajućeg leka bez recepta za tretiranje lakših simptoma, a iznad svega, u prepoznavanju i preporuci za izbegavanje upotrebe lekova sa rizikom za plod, bilo da su oni propisani na recept ili se mogu kupiti bez recepta. Pored toga, pokazano je i da je farmaceut jedan od najčešćih izvora informacija koji trudnice konsultuju kada žele savet o upotrebi leka. U situaciji u kojoj postoji nedostatak adekvatnih informacija o rizicima od primene lekova u trudnoći i kod zdravstvenih radnika i kod trudnica, farmaceuti bi trebalo da, prvenstveno informisanjem doktora medicine o bezbednoj upotrebi lekova kod trudnice u skladu sa najnovijim saznanjima o leku, doprinesu poboljšanju bezbednosti upotrebe lekova u trudnoći. Da bi bili u mogućnosti da prave adekvatnu procenu bezbednosti propisane terapije, ali i da savetuju određene mere kod lakših zdravstvenih problema, farmaceuti najpre moraju raspolagati odgovarajućim informacijama, odnosno, odgovarajućim izvorima informacija koji su aktuelni i uvek dostupni.**