Značajke korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani u trudnoći

Coner Boščić, Mihaela

Professional thesis / Završni specijalistički

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:276980

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mihaela Coner Boščić

ZNAČAJKE KORIŠTENJA BEZRECEPTNIH LIJEKOVA I DODATKA PREHRANI U TRUDNOĆI

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor: Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 5. veljače 2019. u Kliničkoj bolnici Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc Ivan Pepić

2. prof.dr.sc Vesna Bačić Vrca

3. nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 111 listova.

Predgovor

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebi i izrađen na Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca. Istraživanje u svrhu izrade specijalističkog rada pod nazivom „Značajke korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani u trudnoći“ pomoću strukturiranog upitnika provedeno je na 80 trudnica u Zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Coner u tri ljekarničke jedinice u Bjelovaru i Vrbovcu te u privatnoj ginekološkoj ordinaciji Dr. Galkowski u Bjelovaru. S obzirom na specifičan uzorak nužno je bilo uključiti i ginekološku ordinaciju kao mjesto istraživanja, a odabrana je ova upravo zato što se nalazi neposredno uz ljekarničku jedinicu u Masarykovoj ulici u Bjelovaru te su ispitane trudnice ionako redoviti pacijenti u ljekarni. Kriterij za uključenje u istraživanje bila je trudnoća neovisno o tjednu te punoljetnost trudnice. Upitnik su trudnice nakon pročitanog i potpisanog informiranog pristanka ispunjavale samostalno, ali i kroz razgovor s ljekarnikom.

Zahvala

Želim se zahvaliti ponajprije prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca na svom uloženom trudu, upornosti i strpljivosti te velikom stručnom znanju koje prenosi nama studentima. Velika joj hvala što mi je u potpunosti izašla u susret te na njenoj podršci, savjetima i pravom usmjeravanju tijekom izrade ovog rada.

Zahvaliti želim i Zdravstvenoj ustanovi Ljekarna Coner koja mi je omogućila školovanje na poslijediplomskom specijalističkom studiju Klinička farmacija i pruženoj prilici na daljnjem stručnom usavršavanju.

Velika hvala mojim kolegama iz ZU Ljekarna Coner koji su mi puno pomogli oko provođenja istraživanja, kao i timu ordinacije Dr. Galkowski.

Posebno želim zahvaliti svom suprugu na strpljenju, razumijevanju i pomoći kod izrade ovog rada. Zahvaljujem svojem bratu i šogorici na velikoj pomoći kod istraživanja. Posebnu zahvalu upućujem sestri koja je uvijek uz mene s najboljim savjetima i velikom podrškom.

Osobito se zahvaljujem svojim roditeljima na neizmjernoj podršci tijekom cijelog školovanja i na svim životnim putevima. Hvala vam!

Sažetak

Primjena lijekova u trudnoći podrazumijeva procjenu rizika i koristi za majku i dijete. Izbjegavanje lijekova može ugroziti oboje. S druge strane, nepotrebna primjena lijekova tijekom trudnoće predstavlja mogući rizik kod embrionalnog odnosno fetalnog razvoja. Neprimjereno korištenje lijekova bez nadzora zdravstvenog stručnjaka može povisiti rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće. Prikladan savjet zdravstvenog djelatnika kod korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani, u ovom slučaju ljekarnika, može značajno utjecati na pozitivan ishod liječenja i sprečavanje mogućih zdravstvenih rizika za majku i dijete.

Cilj ovog rada je ispitati prevalenciju korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani u trudnoći te procijeniti stavove, znanja i informiranost trudnica o korištenju istih. Ispitivanje je provedeno pomoću anonimnog anketnog upitnika na uzorku od 80 trudnica.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se prije trudnoće samoliječilo 31,3 % ispitanica, a tijekom trudnoće došlo je do porasta na 36,3 %. Bezreceptni lijekovi koji su najčešće bili korišteni su paracetamol (kod 40 % ispitanica), topikalno klotrimazol (12,5 %), ibuprofen (7,5 %) i antacidi (5 %). Trudnice su ih koristile najviše protiv glavobolje, gljivičnih infekcija i žgaravice. Preporuke i savjete najčešće su tražile od ginekologa i ljekarnika, a vrlo rijetko na društvenim mrežama i internetskim forumima. Prenatalne formule u obliku dodatka prehrani koristio je velik broj trudnica, njih 77,5 %. Ostale dodatke prehrani, najviše magnezij, željezo i vitamin C, koristilo je 35 % ispitanica. Biljne pripravke koristio je mali broj ispitanica, njih 12,5 % budući da o sigurnosti njihove primjene imaju najmanje informacija.

Istraživanje može potvrditi da se percepcija rizika od korištenja lijekova tijekom trudnoće mijenja. 42,5 % ispitanica ne slaže se s tvrdnjom da lijekove tijekom trudnoće treba potpuno izbjegavati, a njih 69 % smatra da je bolje za plod da koriste lijekove i ozdrave nego ne liječe bolest. 92 % ispitanica tvrdi da se valja prije korištenja biljnih pripravaka posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom. S obzirom na ukazano povjerenje te volju trudnica za dodatnim edukacijama, ljekarnici trebaju savjetovanju o samoliječenju tijekom trudnoće pristupiti s više samopouzdanja i sigurnosti.

Ključne riječi: bezreceptni lijekovi, dodaci prehrani, trudnoća, uloga ljekarnika

Summary

The use od medication during pregnancy implies risk and benefit assessment for both baby and the mother. Avoidance of medication use can put both to risk. On the other hand, unnecessary overuse of medication during pregnancy poses a potential embrio/fetal development risk. Inappropriate use of medication without supervision of a health care professional may increase the risk of an adverse pregnancy outcome. Suitable counseling with the health care professional (a pharamacist) about the OTC (Over The Counter, nonprescription drug) and deitary supplements's use may increase the chances of positive outcomes of medical treatments and prevent potential maternal and fetal risks.

The aim of this study is to evaluate the prevalence of nonprescription drug and dietery supplements use during pregnancy, aswell as to evaluate women's beliefs and knowledge about it. Data for this study was collected using an anonymous questionnaire with 80 pregnant women.

The results of this study show that 31.3 % of the subjects used self-medication before pregnancy, and during pregnancy the number increased to 36.3 %. The most commonly used OTC drugs were paracetamol (40 % of subjects), topical clotrimazole (12.5 %), ibuprofen (7.5 %) and antacids (5 %). Pregnant women used them mostly against headaches, fungal infections and heartburn. Recommendations and advice are often given by gynecologists and pharmacists, and very rarely on social networks and online forums. Prenatal formulas in the form of dietary supplements were used by a large number of pregnant women, 77.5 % of them. Other dietary supplements, mostly magnesium, iron and vitamin C, were used by 35 % of respondents. Herbal preparations were used by a small number of respondents, 12.5 %, since they have the least information on the safety of their use.

The study could confirm that risk perception of drug use during pregnancy is changing. 42.5 % of respondents disagree with the claim that drugs during pregnancy should be completely avoided, and 69 % think it is better for the unborn child to use drugs and get well than not to treat the illness. 92 % of respondents claim that it is advisable to consult a physician or pharmacist before using herbal preparations. With regard to the trust shown and given, and the willingness of pregnant women to be educated on selfmedication, pharmacists need to approach counseling during pregnancy with more confidence.

Keywords: OTC medication, Dietary supplements, Pregnancy, Pharmacist's role

Sadržaj

1. Uvod 4
1.1. Fiziološke promjene tijekom trudnoće 4
1.1.1. Promjene i prilagodba u kardiovaskularnom sustavu 4
1.1.2. Hematološke promjene i prilagodba 5
1.1.3. Promjene u mokraćnom sustavu 6
1.1.4. Promjene i prilagodba u respiratornom sustavu 7
1.1.5. Promjene i prilagodba probavnog i hepatobilijarnog sustava 8
1.1.6. Endokrine promjene 9
1.1.7. Metaboličke promjene 10
1.1.8. Promjene i prilagodba u mišićno-koštanom sustavu 11
1.1.9. Promjene na koži 11
1.2. Farmakokinetika tijekom trudnoće 12
1.2.1. Utjecaj promjena tijekom trudnoće na apsorpciju lijekova 13
1.2.2. Utjecaj promjena na distribuciju lijekova 14
1.2.3. Utjecaj na metabolizam lijekova u trudnoći 14
1.2.4. Utjecaj promjena na izlučivanje lijekova tijekom trudnoće 16
1.3. Prijenos putem posteljice 16
1.3.1. Prijenos hranjivih tvari putem posteljice 17
1.3.2. Prijenos lijekova kroz posteljicu 18
1.4. Utjecaj lijekova na fetus 20
1.5. Klasifikacija lijekova korištenih tijekom trudnoće 22
1.6. Primjena lijekova tijekom trudnoće 24
1.6.1. Liječenje boli u trudnoći 25
1.6.2. Liječenje gastrointestinalnih smetnji i bolesti 26
1.6.3. Liječenje dijabetesa u trudnoći 26
1.6.4. Liječenje hipertenzije u trudnoći 27
1.6.5. Liječenje respiratornih bolesti tijekom trudnoće 28
1.6.6. Liječenje poremećaja rada štitne žlijezde 29
1.6.7. Liječenje infekcija u trudnoći 30
1.6.8. Liječenje epilepsije tijekom trudnoće 31
1.6.9. Liječenje depresije tijekom trudnoće 33
1.7. Bezreceptni lijekovi 33
1.7.1. Primjena bezreceptnih lijekova u trudnoći 35
1.7.2. Analgetici i antipiretici 36

1.7.3. Antacidi, lijekovi protiv proljeva i nadutosti 36
1.7.4. Antihistaminici 38
1.7.5. Topikalni antimikotici 38
1.7.6. Dekongestivi 38
1.7.7. Antitusici, mukolitici i ekspektoransi 39
1.8. Dodaci prehrani 41
1.8.1. Potrebe za makro i mikronutrijentima tijekom trudnoće 42
1.8.1.1. Dobitak na težini tijekom trudnoće 43
1.8.2. Mikronutrijenti u dodacima prehrani tijekom trudnoće 44
1.8.2.1. Željezo 44
1.8.2.2. Jod 45
1.8.2.3. Folna kiselina 46
1.8.2.4. Kalcij 47
1.8.2.5. Vitamin D 48
1.8.2.6. Vitamin A, E i C 49
1.8.2.7. Vitamini B skupine 49
1.8.3. Omega masne kiseline u trudnoći 50
1.8.4. Probiotici tijekom trudnoće 51
1.8.5. Biljni pripravci tijekom trudnoće 51
1.9. Društvene droge 53
1.9.1. Pušenje tijekom trudnoće 53
1.9.2. Konzumiranje alkohola tijekom trudnoće 54
2. Cilj istraživanja 55
3. Ispitanici i metode 56
4. Rezultati 58
4.1. Socijalno demografski podatci 58
4.2. Svjesnost rizika od nepovoljnih ishoda trudnoće 59
4.3. Korištenje ksenobitika, indeks tjelesne mase te vrijednosti krvnog tlaka i GUK 61
4.4. Korištenje lijekova i samoliječenje 64
4.5. Stavovi, znanje i informiranost trudnica o korištenju lijekova i samoliječenju tijekom trudnoće 75
5. Rasprava 81
6. Zaključak 89
7. Popis skraćenica 90
8. Literatura 92
9. Popis slika 100

10. Popis tablica 102
11. Životopis 103
12. Prilozi 106

1. Uvod

1.1. Fiziološke promjene tijekom trudnoće

Tijekom trudnoće buduća majka prolazi kroz niz psiholoških i fizioloških promjena koje omogućuju prilagodbu njezina organizma trudnoći, odnosno rastu i razvoju djeteta te pripremu za porođaj. Ove promjene uglavnom su primijećene tijekom prvih tjedana od začeća, a kod zdrave trudnoće spontano prolaze nekoliko tjedana nakon poroda ne ostavljajući posljedice na majku (1). Neke od tih promjena imaju utjecaj na biokemijske vrijednosti dok druge mogu oponašati simptome nekih bolesti. Stoga je važno razlikovati normalne fiziološke promjene od onih patoloških koje je nužno tretirati lijekovima (2).

1.1.1. Promjene i prilagodba u kardiovaskularnom sustavu

Najznačajnije promjene i prilagodbe tijekom trudnoće događaju se u kardiovaskularnom sustavu. Budući da cirkulacija u maternici i placenti nužna za razvoj fetusa uvjetuje fiziološku prilagodbu, dolazi do povećanja minutnog volumena srca trudnice. Najveće povećanje do 45 % događa se u prvom tromjesečju počevši od 5. tjedna gestacije, vršnu vrijednost dostiže između 16. i 28. tjedna, a na kraju trećeg tromjesečja ponovno pada iako još uvijek ostaje povećan u odnosu na minutni volumen srca prije trudnoće (2). Položaj tijela trudnice može utjecati na minutni volumen srca. Na primjer, u ležećem položaju značajno se smanjuje budući da povećana maternica pritišće šuplju venu (vena cava). Kompresijom se otežava protok krvi kroz venski sustav što za posljedicu ima pad srčane frekvencije i pad krvnog tlaka, a za trudnicu stvara osjećaj nesvjestice i opće tjelesne slabosti (2). Zbog smanjenog minutnog volumena dolazi do smanjenja dotoka krvi u maternicu što može ugroziti plod (1).

Cirkulirajući volumen krvi u maternici tijekom trudnoće postepeno se povećava, a do predviđenog termina poroda se mora povećati do 1 l/min, što je 20 % normalnog minutnog volumena. Ovo povećanje objašnjeno je povećanim potrebama kože zbog regulacije tjelesne temperature te bubrega za izlučivanje metabolita, odnosno otpadnih tvari fetusa (2). Povećanje minutnog volumena uvjetovano je povećanjem udarnog volumena i ubrzanjem srčanog pulsa s normalnih 70 na do 90 otkucaja u minuti (3). Srce se fiziološki proširuje i povećava se miokardijalna provodljivost (2).

Krvni tlak tijekom trudnoće postepeno se snižava, a najveće sniženje obično je u 2. tromjesečju odnosno između 16. i 20. tjedna trudnoće (3). S ulaskom u treće tromjesečje krvni tlak postepeno se vraća na vrijednosti prije trudnoće. Povećanje minutnog volumena i lagano sniženje u vrijednostima krvnog tlaka povezane su sa smanjenim sistemskim otporom krvnih žila za 25-30 % (2). Otpor se smanjuje već vrlo rano u trudnoći i nastavlja se smanjivati tijekom drugog i trećeg tromjesečja, a posljedica je periferne vazodilatacije. Kod blizanačke trudnoće minutni volumen povećava se još više, a dijastolički krvni tlak je u drugom tromjesečju niži nego u jednoplodnoj trudnoći (3).

Za vrijeme porođaja minutni volumen srca povećan je za oko 30 %. U prvoj fazi porođaja za 15 %, a kasnije u drugoj do 50 % (2). Kontrakcije maternice potiskuju 300-500 ml krvi ponovno u cirkulaciju, a simpatički odgovor na bol povećava srčani puls i krvni tlak (4). Netom nakon porođaja minutni volumen se povećava jer olakšanje pritiska trudne maternice s vene cave vraća krv u sistemsku cirkulaciju, no već u prvom satu kasnije vraća se na vrijednosti prije porođaja. Izljev tekućina natrag u cirkulaciju dalje povećava udarni volumen. Stoga su žene s kardiovaskularnim poremećajima pod najvećim rizikom stvaranja plućnog edema u drugoj fazi porođaja, odnosno netom nakon (1). Ovdje je iznimno važno motriti žene s postojećom hipertenzijom prije trudnoće i one koje koriste antihipertenzivne lijekove (4). Sve promjene u kardiovaskularnom sustavu vraćaju se na vrijednosti prije trudnoće obično u roku od 6 tjedana nakon poroda (2).

Tablica 1. Promjene u kardiovaskularnom sustavu tijekom trudnoće. Prilagođeno prema Maged M.C. (4).

Varijabla	**Promjena**
Minutni volumen	↑ 20-50 %
Udarni volumen	↑ do 85 ml u 20. tjednu trudnoće
Srčani puls	↑ 90-100 otkucaja u minuti u stanju mirovanja tijekom III. tromjesečja
Sistemski otpor krvnih žila	↓ 25-30 %

1.1.2. Hematološke promjene i prilagodba

Volumen krvi majke povećava se proporcionalno porođajnoj težini djeteta za 40-50 % vrijednosti u odnosu na one prije trudnoće počevši već od 6. ili 8. tjedna trudnoće s vrhuncem u 32. tjednu trudnoće (4). Kod blizanačke trudnoće ukupni volumen majčine krvi povećava se za gotovo 60 % ili dodatnih ≥ 500 ml. Povećani volumen i pad u koncentraciji albumina dovode do smanjenja koloidno-osmotskog tlaka. Centralni venski tlak ostaje nepromijenjen zbog poboljšane prilagodbe desne i lijeve klijetke (1). Iako mehanizam povećanja volumena krvi tijekom trudnoće nije još posve razjašnjen, smatra se da do povećanja dolazi uslijed vazodilatacije uzrokovane dušikovim monoksidom i povećane proizvodnje vazopresina arginina. Posljedica je retencija vode i natrija te naposljetku hipervolemija.

Kod trudnica se povećava broj bijelih i crvenih krvnih stanica, zbog granulocitopoeze u koštanoj srži i sinteze eritropoetina. Broj crvenih krvnih stanica raste za otprilike 30 %, što je 250 do 450 ml, no budući da je povećanje volumena plazme za oko 25 % veće nego povećanje ukupne mase eritrocita, dolazi do pada u koncentraciji hemoglobina, hematokrita i broja crvenih krvnih stanica. Ova neravnoteža dovodi do fiziološke anemije kod trudnica koja je najizraženija početkom trećeg tromjesečja, obično između 30. i 32. tjedna trudnoće. Anemija može postati klinički važna za one

trudnice koje su u trudnoću ušle s već poznatim manjkom željeza (5). Stoga je tijekom trudnoće potreba za željezom povećana dva do tri puta. Željezo je potrebno za novu sintezu hemoglobina, ali i za normalan razvoj i proizvodnju enzima kod fetusa. Kada se uzme u obzir da je zbog manjeg broja eritrocita potreba majke za željezom u trudnoći oko 500 mg, uz dodatnih 300 mg koje se prenosi do fetusa i 200 mg koje se normalno dnevno gubi, ukupna količina potrebnog željeza u danu je povećana za oko 1 gram. Potreba za folatima povećava se čak 10 do 20 puta tijekom trudnoće, a potreba za vitaminom B_{12} dvostruko (6).

Povećan broj bijelih krvnih stanica ponekad može otežati postavljanje dijagnoze kod infekcija, no pokazalo se da rast u koncentraciji leukocita nije povezan s patološkim porastom nezrelih leukocita (2).

Broj trombocita može se smanjivati tijekom trudnoće, no obično ostaje u referentnim vrijednostima. Prema istraživanjima u 5 do 10 % žena broj trombocita smanji se do $100 – 150 \times 10^9$ stanica/l bez znakova patoloških stanja (1).

Promjene se događaju i u koagulacijskom sustavu. Zbog pripreme na porođaj i gubitak većih količina krvi dolazi do hiperkoagulacijskog stanja tijekom trudnoće (5). Povećavaju se koncentracije koagulacijskih faktora VIII, IX i X, kao i fibrinogena do 50 %, dok je fibrinolotička aktivnost smanjena kroz smanjenje koncentracije antitrombina i proteina S. Iako je ovakav odnos povoljan za vrijeme poroda, predstavlja rizik trudnicama za razvoj tromboze već tijekom trudnoće pa sve do 12 tjedana nakon poroda (2).

Venska staza, odnosno zastoj krvi u donjim udovima tijekom trudnoće posljedica je proširenja krvnih žila i povećanog protoka. Češće se javlja na lijevoj strani zbog pritiska lijeve bočne arterije i lijevog jajnika na bočnu venu (5).

Povećani volumen zapravo pruža zaštitu trudnicama od hemodinamske neravnoteže zbog gubitka krvi prilikom porođaja baš kao i fiziološko razrjeđivanje krvi. Manje viskozna krv pruža bolji protok prema maternici te uz povećan broj eritrocita poboljšava opskrbu fetusa kisikom, a u isto vrijeme umanjuje rizik smrtnosti kroz veliki gubitak krvi tijekom porođaja (2).

1.1.3. Promjene u mokraćnom sustavu

Fiziološke promjene i prilagodba mokraćnog sustava prate promjene u kardiovaskularnom sustavu. Već ranije spomenuti smanjeni otpor krvnih žila ima utjecaj i kod renalnog krvožilnog sustava. Iako je volumen plazme povećan, zbog smanjenog otpora krvnih žila, dolazi do jedinstvenog stanja u trudnoći, gdje 85 % volumena ostaje u venskoj cirkulaciji. Utjecaj hormona relaksina, proizvedenog već od žutog tijela, endometrija maternice i placente, najvažniji je u reguliranju hemodinamike i metabolizma vode.

Potiče stvaranje endotelina, koji pomoću ugljikovog monoksida posreduje širenje bubrežnih arterija (7). Kao posljedica ove vazodilatacije, povećava se protok plazme i glomerularna filtracija (GF) od 40 do 85 %. Vršnu vrijednost GF doseže između 16. i 24. tjedna gestacije i ostaje visoka do porođaja. Budući da se protok plazme kroz bubreg razmjerno povećava, ureja se smanjuje na < 3,6 mmol ureje/L, a razina kreatinina pada na 44 μmol/L (2).

Dolazi i do anatomskih promjena, odnosno povećanja bubrega za 1 - 1,5 cm zbog pritiska povećane maternice. Progesteron smanjuje ureteralni tonus i kontrakcije. Zbog utjecaja progeseterona također se proširuje i mokraćovod. Pritisak maternice na mokraćovod može izazvati hidronefrozu, a urinarna staza u proširenom sustavu izlaže trudnice povećanom riziku od asimptomatske bakteriurije odnosno pijelonefritisa (7). Nakon poroda, potrebno je i do 12 tjedana da se izvodni dio mokraćnog sustava vrati u stanje prije trudnoće (2).

Bubrezi imaju glavnu ulogu u osmoregulaciji vode i natrija. Prostaglandini, atrijski natrijuretički faktor i progesteron zaslužni su za izlučivanje natrija, dok aldosteron i estrogen potiču njegovu retenciju. Aldosteron resorbira natrij ponovno u distalni nefron i time uzrokuje značajnu retenciju vode i natrija kod trudnica unatoč povećanoj glomerularnoj filtraciji. Nakupljanjem gotovo grama natrija, dolazi do povećanja ukupne mase vode u tijelu trudnice do 6-8 L, uključujući 1,5 L plazme i 3,5 L kod fetusa, placente i amniotske tekućine odnosno plodne vode (7).

1.1.4. Promjene i prilagodba u respiratornom sustavu

Kod prilagodbe u respiratornom sustavu najizraženija je za 20 % povećana potreba za kisikom zbog povećanja metabolizma za 15 %. Zbog djelovanja progesterona snižava se razina CO_2, odnosno dišni i minutni volumen i frekvencija disanja se povećavaju. Ova hiperventilacija majke uzrokuje porast arterijskog parcijalnog tlaka kisika (pO_2) i pad arterijskog pCO_2. Posljedično dolazi do blage respiratorne alkaloze, odnosno povećanja arterijskog pH na 7,44 (4). Dijafragma se potiskuje 4 - 5 cm prema gore, budući da je potreban prostor za povećanu maternicu. Zbog toga dolazi do smanjenog funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i smanjenja ukupnog plućnog kapaciteta za 10 – 20 %. Ovo smanjenje može predstavljati rizik od hipoksije prilikom uvođenja opće anestezije. Vitalni kapacitet i pO_2 plazme se ne mijenjanju. Prsni koš se u opsegu može povećati do 10 cm. Kod trudnica se mogu javiti simptomatska začepljenja nazofarinksa i kongestija nosa te promjene boje i visine glasa (8).

Vrlo je česta pojava subjektivnog osjećaja da trudnica ostane bez dana. Ovaj osjećaj može se javiti u bilo kojem mjesecu trudnoće, a najčešći je u zadnjem tromjesečju. Paradoksalna je činjenica da se osjećaj bez daha javlja u stanju mirovanja, a popravi se za vrijeme blage aktivnosti (1).

1.1.5. Promjene i prilagodba probavnog i hepatobilijarnog sustava

Zbog povišenih razina progesterona, koji djeluje na opuštanje glatkih mišića, pokretljivost probavnog sustava se smanjuje i to za 30 – 50 %. Zbog zakašnjelog pražnjena želuca, povećanog pritiska zbog uvećane maternice te uslijed opuštanja donjeg ezofagealnog sfinktera često dolazi do gastroezofagealnog refluksa.

Promjene na glatkom mišićju uzrokovane hormonima mogu dovesti do poremećaja u radu probavnog sustava i gastropareze. Ove su promjene izraženije kod trudnica s postojećim gastrointenstinalnim bolestima, poput GERB-a (Gastroezofagealna refluksna bolest), dijabetičke gastropareze te kod onih trudnica koje su imale ugradnju želučane premosnice ili upalnu bolest crijeva.

Utjecaj hormona smanjuje kontrakcije žuči i uzrokuje promjene u njenom sadržaju. Uz to, dolazi do pojačane zasićenosti kolesterolom. U trudnoći se incidencija žučnih kamenaca može povećati do 12%, a posebno je opažena kod žena koje su u prehrani imale veće količine ugljikohidrata (9).

Mučnina i povraćanje vrlo su česte tegobe u trudnoći. Pogađaju čak 90% trudnica, no ozbiljno stanje, hiperemis gravidarum, odnosno učestalo povraćanje koje izaziva dehidraciju, gubitak na težini, metaboličke promjene i nedovoljnu opskrbu nutrijentima, zahvaća jednu od 200 trudnoća. Iako uzrok i ispravna patogeneza nisu poznate, smatra se da je poveznica humani korionski gonadotropin (hCG), protein kojeg luči posteljica. Vrhunac dosežu između 12. i 14. tjedna gestacije, kada je i sinteza hCG-a najveća. Unatoč činjenici da su mučnina i povraćanje česte i smatraju se normalnim tijekom prvog tromjesečja, navedene tegobe u drugom i trećem tromjesečju valja istražiti i pratiti (9).

Trudnoća neupadljivo pogađa i funkciju jetre kroz utjecaj estrogena i progesterona. Dolazi do promjena u metabolizmu, sintezi i izlučivanju putem jetre. Zbog povećanog volumena plazme, dolazi do smanjenja koncentracija proteina u serumu, što nadalje vodi promjenama u nalazima nakon rutinskih pretraga jetrene funkcije (tablica 2). Promjene su u viđene u snižavanju razina albumina i ukupnog bilirubina u prvom kao i drugom i trećem tromjesečju. Koncentracije alkalne fosfataze progresivno se povećavaju tijekom trećeg tromjesečja, te u terminu poroda mogu dosezati razine i tri puta veće nego normalne. Međutim, pokazalo se da je povećanje rijetko izazvano poremećenom funkcijom jetre, a češće je posljedica stavaranja ovog enzima u posteljici. Gama-glutamil-transferaza (GGT) u testiranju nema promjene u prvom tromjesečju, dok se drugom i trećem njena koncentracija smanjuje. Izmjene u koncentracijama jetrenih enzima ograničavaju njihovu kliničku korist kada je potrebno procjeniti funkciju jetre ili njezinih enzima (10).

Tablica 2. Utjecaj fizioloških promjena u trudnoći na nalaze pretraga jetrene funkcije. Prilagođeno prema Almashhrawi i sur. (10).

Test	1. tromjesečje	2. i 3. tromjesečje
Albumin	↓	↓
ALT	Nema promjene	Nema promjene
AST	Nema promjene	Nema promjene
Ukupni bilirubin	↓	↓
Alkalna fosfataza	Nema promjene	↑
GGT	Nema promjene	↓
Ukupna žučna kiselina natašte	Nema promjene	Nema promjene
Protrombinsko vrijeme	Nema promjene	Nema promjene

↓ označava snižavanje vrijednosti, ↑ označava povišenje vrijednosti, ALT- Alanin-aminotransferaza, AST- Aspartat-aminotransferaza

1.1.6. Endokrine promjene

Hormoni koje stvara posteljica tijekom trudnoće, ali i oni vezani za bjelančevine koji cirkuliraju tijelom majke utječu na funkciju većine žlijezda s unutarnjim izlučivanjem. S obzirom da poremećaji u radu štitne žlijezde tijekom trudnoće mogu imati višestruke nepovoljne ishode poput pobačaja, nedovoljnog razvoja fetusa, hipertenzivnog poremećaja kod majke, prijevremenog porođaja, te umanjenog kvocijenta inteligencije kod djeteta, izrazito je važno razlikovati normalne fiziološke promjene od onih patoloških. Fetalni se hormoni štitnjače (tiroksin) počinju proizvoditi tek nakon 20. tjedna gestacije te do tada razvoj ovisi o količinama koje dobiva od majke. Stoga je važna funkcionalna štitnjača majke i dovoljna količina joda iz prehrane. WHO (engl. World health organisation) preporuča pojačani unos joda tijekom trudnoće sa 100 na 150 - 200 mg dnevno (11). HCG (humani korionski gonadotropin) u prvom tromjesječju se ponaša kao slabi agonist na receptorima stimulatora štitne žlijezde TSH (tireotropina), potiče rad štitnjače, uzrokuje pojačanu prokrvljenost i njezino blago fiziološko povećanje (2). Ovo promjene na početku trudnoće potaknule su definiranje drugačijih refentnih intervala hormona štinjače tijekom trudnoće u odnosu na one prije trudnoće. Jetra stvara više tiroid vezujućeg globulina (TBG), što doprinosi povećanim koncentracijama tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3). Serumski slobodni hormoni se neznatno mijenjaju, no ta promjena nema kliničkog značaja (11).

Nadbubrežna žlijezda stvara mineralkoritkoide, glukokortikoide, androgene i estrogene hormone. Smanjen otpor krvnih žila i sniženje u vrijednostima krvnog tlaka tijekom trudnoće aktiviraju renin-angiotensin-aldosteronski sustav (RAA-sustav) na način da se proizvodnja aldosterona povećava tri

puta tijekom prvom tromjesečja, a čak 10 puta tijekom trećeg. Koncentracije angiotenzina II povećavaju se 2 do 4 puta i djelovanje renina je do 4 puta snažnije nego prije trudnoće. Povećane su serumske koncentracije deoksikortikosterona, kortikosteroid-vezujućeg globulina (CBG), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i koritzola. Takve promjene uzrokuju stanje fiziološkog hiperkortizolizma, endokrinog poremećaja sa simptomima poput strija, povišenog krvnog tlaka te otpornosti na inzulin (11).

Zbog pojačanog stvaranja prolaktina, hipofiza se tijekom trudnoće poveća i više od 100 %. Serumske koncentracije prolaktina u trećem su tromjesečju veće deset puta nego na početku trudnoće, a povećanje je uzrokovano stvaranjem tireoliberina što potiče estrogen. Koncentracije folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) ne mogu se uočiti u serumu tijekom trudnoće zbog djelovanja estrogena, progesterona i inhibina (2). Sinteza hormona rasta u hipofizi se smanjuje, no serumski hormoni rasta povećavaju koncentracije zbog proizvodnje u placenti (11). Neurohipofiza stvara oksitocin čije su koncentracije najveće u terminu poroda.

1.1.7. Metaboličke promjene

Promjene se događaju u lipidnom, proteinskom metabolizmu te metabolizmu glukoze. Povećava se serumska koncentracija kolesterola i triglicerida. Uzrok tome je povećana proizvodnja u jetri, ali i smanjena aktivnost lipaze što na poslijetku vodi povećanoj masi masnog tkiva. U terminu poroda koncentracije LDL (engl. Low Density Lipoprotein) kolesterola povećane su do 50 %, dok HDL (engl. High Density Lipoprotein) kolesterol raste na početku trudnoće i ponovo pada u zadnjem tromjesečju iako mu vrijednosti još uvijek ostaju 15 % veće u odnosu na one kod žena koje nisu trudne. Povećanje masnog tkiva podrška je razvoju fetusa budući da serumski trigliceridi pružaju izvor energije za majku, a povećanje LDL kolesterola potrebno je za sintezu steroida u placenti (12).

Povećana je potreba za unosom proteina jer su aminkiseline nužne za razvoj fetusa. Metabolizam proteina završava ponovno u masnom tkivu gdje služi kao izvor energije.

Prilagodba metabolizma glukoze tijekom trudnoće odvija se u smjeru osiguravanja dovoljnih količina glukoze za fetalni razvoj, ali da u isto vrijeme majka ne gubi nužne nutrijente. Održavanje ove ravnoteže važno je kroz sva tri tromjesečja trudnoće. Za vrijeme gestacije razina glukoze natašte se smanjuje radi povećanja volumena krvi u tijelu majke, ostaje konstantna za vrijeme drugog tromjesečja, a u posljednjem se periodu trudnoće još snižava (12). Na početku se zbog hiperplazije beta stanica Langerhansovih otoka gušterače proizvodanja inzulina povećava, kao i osjetljivost receptora na inzulin, no kasnije dolazi do progresivnog razvoja otpornosti na inzulin. Razlog ove otpornosti je pojačano otpuštanje hormona iz placente laktogena, hormona rasta, progesterona, kortizola i prolaktina jer ometaju signalizacije inzulinskih receptora. Inzulinska rezistencija i pojava

relativne hipoglikemije izaziva lipolizu pomoću koje majka koristi masti kao izvor energije, a dostupna glukoza i aminokiseline prolaze placentom do fetusa. No, placenta nije prohodna za veće molekule lipida te se, ukoliko je funkcija gušterače majke poremeti, nameće rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa (13).

1.1.8. Promjene i prilagodba u mišićno-koštanom sustavu

Velika količina kalcija potrebna je za pravilan razvoj kostiju fetusa. Taj kalcij obično se prenosi od majčnih rezervi, što može predstavljati izazov za kosti majke. Ovaj je proces najintenzivniji tijekom trećeg tromjesečja, kada je kalcifikacija i razvoj kostiju fetusa najznatniji. Iako sam mehanizam nije još potpuno razjašnjen, smatra se da se se kalcij prenosi iz majčinog koštanog sustava što može izazvati propadanje majčinih kostiju ukoliko ne dođe do dovoljne kompenzacije. Posljedica kod značajne dekalcifikacije može biti pojačana lomljivost kostiju ili razvoj osteoporoze (4). Iako postoje studije koje su prikazale ovakve slučajeve, proces gubitka koštane mase tijekom trudnoće i dojenja je reverzibilan. Druge promjene u koštanom sustavu uključuju lordozu lumbalnog dijela kralježnice, savijanje vrata prema naprijed i pomak ramena prema dolje. Također dolazi do promjena u zglobovima i ligamentima koji se rastežu i postaju pokretljiviji (1).

1.1.9. Promjene na koži

Više od 90 % trudnica ima značajne promjene na koži tijekom trudnoće. Dermatoze nastale u tom periodu mogu se podijeliti u tri skupine: fiziološke promjene tijekom trudnoće, dermatoze koje su nastale prije trudnoće, ali su se s trudnoćom izmjenile i specifične dermatoze za razdoblje trudnoće. Većina ovih stanja kože su reverzibilna i nestaju u periodu nakon poroda, no postoje i one koje mogu ugroziti život i za koje je potreban poseban liječnički nadzor (14).

Hiperpigmentacija najčešća je fiziološka promjena, a uvjetovana je povećanim serumskim koncentracijama melanocit stimulirajućeg hormona (MSH), estrogena i progesterona. Estrogen pojačava proizvodnju melanina od strane melanocita, a djelovanje progesterona skladišti melanin u epidermalne i dermalne makrofage. Ove promjene počinju već vrlo rano u trudnoći i to na područjima koja su inače snažnije pigmentirana poput bradavica, areola i gentalnog područja. Pjegice, madeži i nedavni ožiljci postaju tamniji i mogu se povećati. U drugom tromjesečju može se pojaviti Linea nigra, tamna linija na abdomenu koja se prostiže obično od stidne kosti do pupka, no može sezati i do prsa. Ova hiperpigmentacija obično se povlači nekoliko mjeseci nakon poroda, a često je popraćena specifičnim pomakom pupka udesno. Postoje hipoteze koje upućuju da unos folne kisline umanjuje incidenciju pojave ove crne linije. Melazma, poznatija kao „maska trudnoće“ pojavljuje se u 45 – 75 % trudnica, a karakterizirana je tamnijom pigmentacijom s nepravilnim, oštrim rubovima na licu. Najčešće na čelu, obrazima i iznad gornje usne. Njen nastanak uvjetovan je naslijeđem,

nekontroliranim izlaganjem suncu bez pravilne zaštite od štetnog djelovanja sunčevih zraka, ali i primjenom neodgovarajućih kozmetičih sredstava. Ova hiperpigmetacija može nakon poroda spontano izblijediti, no u 30 % slučajeva ostaje trajno i liječenje može trajati mjesecima. Tijekom šestog i sedmog mjeseca trudnoće do 90 % trudnica razvije strije (striae gravidarum), što su djelomične brazdice u strukturi kože najčešće na području trbuha, grudi i bedara. Uzrokuje ih naglo rastezanje kože uslijed čega koža u dubljim slojevima puca te nastaju vidljive ljubičaste linije na koži koje s vremenom blijede (14).

Na koži se može primjetiti pojačan rast dlačica, odnosno kose (hirzutizam), no nakon poroda anagena faza dlačica prelazi u katagenu i telogenu te dolazi do pojačanog otpadanja. Oporavak kose može trajati 3 do 12 mjeseci. Nokti postaju lomljiviji i blijedi tijekom trudnoće i pojavljuju se brazde, a moguće su učestalije gljivične infekcije (4).

Uslijed hormonskih utjecaja nastaju određene krvožilne promjene koje su vidljive na koži. Često nastaju malene crvene točkice koje izgledaju poput pauka i nazivaju se *spider* angiomi. Mogu nastati naglo, najčešće na licu,vratu i području dekoltea, a nakon poroda spontano nestaju. Ove su promjene dobroćudne i ne zahtjevaju liječenje tijekom trudnoće, a nakon poroda mogu se liječiti laserski (14).

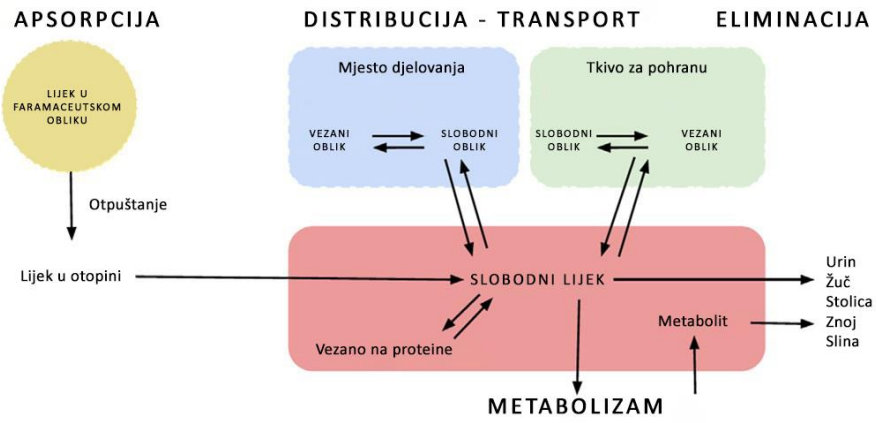
Postoje dermatološka stanja kože koja se tijekom trudnoće mogu popraviti. Tu spadaju alergijski kontaktni dermatitis, hidradenitis suppurativa, kronično oboljenje kože koje uključuje mnogobrojne bolne čireve u kožnim naborima, te psorijaza koja se prema istraživanju poboljšala u 40 do 63% slučajeva, a u samo 14 % pogoršala (15). Pogoršati se tijekom trudnoće može razvoj infekcija. Jedna od najčešćih je candida vaginitis koja u 50 % slučajeva biva pozitivna i kod novorođenčeta. Herpes simplex također je infekcija koja može biti prenesena na dijete tijekom trudnoće i poroda. Trihomonijaza se razvije u 60 % trudnoća, a česte su infekcije i varicella zooster virusom (14). Impetigo herpetiformis pojavljuje se tijekom trećeg tromjesečja bez obzira na povijest psorijatične bolesti. Očituje se u obliku nepravilnih crvenih područja s nakupinama sitnih mjehurića na površini cijelog tijela, a posebno na licu, rukama i stopalima (15).

1.2. Farmakokinetika tijekom trudnoće

Fiziološke prilagodbe majčinog organizma za rast i razvoj fetusa, opisane u prethodnim poglavljima, mogu utjecati na postojeće bolesti ili izazvati nove, specifične za trudnoću. Ove promjene često su razlog izmjenjene farmakokinetike ili farmakodinamike lijekova koje naposlijetku određuju doziranje i djelotvornost lijekova. Budući da je farmakološka terapija tijekom trudnoće često neizbježna, važno je poznavati i razumijeti farmakokinetiku lijekova kako bi se osigurao najoptimalniji odabir lijeka s najmanjim rizikom za majku i dijete.

Unatoč nedostatku podataka o farmakokinetici lijekova u ovom jedinstvenom stanju, tijekom trudnoće se propisuju različiti lijekovi. Doziranje se određuje prema standardnim dozama za odrasle iako je njihova sigurnost i djelotvornost određena u zdravim i uglavnom muškim pojedincima.

Temeljni koncept farmakologije jest da lijek mora dospjeti u ciljano tkivo u dovoljnim koncentracijama da bi izazvao svoj terapeutski učinak bez uzrokovanja neželjenih nuspojava. Farmakokinetika opisuje vremenski tijek koncentracije lijeka u nekom organizmu te uključuje procjenu apsorpcije lijeka, njegovu distribuciju odnosno raspodjelu, metabolizam, transport i eliminaciju (slika 1). Opisuje ono što organizam učini s lijekom (16).



Slika 1. Farmakokinetika lijekova. Prilagođeno prema Feghali i sur. 2015. (17)

1.2.1. Utjecaj promjena tijekom trudnoće na apsorpciju lijekova

Apsorpcija, prvi korak prilikom opsivanja djelovanja nekog lijeka, podrazumijeva kretanje lijeka od primjene do ulaska u sistemsku cirkluaciju odnosno krvotok. Opisuje se pomoću bioraspoloživosti, što je frakcija ili postotak primijenjene doze djelatne tvari lijeka koji dostiže sistemsku cirkulaciju nepromjenjen. Lijekovi koji su primijenjeni intravenozno imaju 100 % bioraspoloživost, no kod onih primijenjenih na druge načine, na primjer intramuskularno ili oralno, to nije slučaj. Kod oralnih oblika lijekova bioraspoloživost ovisi o farmaceutskom obliku i resorpciji, odnosno o učinku prvog prolaza kroz jetra (engl. First Pass Effect). Jedan dio doze ostaje, apsrobira se u crijevnom epitelu, dok druga količina prolazi crijevni dio do jetre te naposlijetku dolazi do sistmske cirkulacije. Utjecaj na apsorpciju imaju pH želuca, hrana, metabolizam žuči, te transportni procesi (16).

Niz je dostupnih podatka koji upućuju na mogućnost smanjene apsorpcije oralno primijenjenih lijekova tijekom trudnoće, no podatci za ostale vrste primjene još uvijek nedostaju. S obzirom na usporenu pokretljivost u gastrointestinalnom traktu tijekom trudnoće, dolazi do odogođene absorpcije oralno primjenjenih lijekova visoke permeabilnosti. Mučnina i povraćanje u ranoj trudnoći također mogu imati utjecaj na smanjenu apsorpciju kod oralne primjene lijekova. Stoga je preporuka

primijeniti lijek oralno tek nakon što mučnine prestanu, odnosno barem dok postanu minimalne. Povećanje želučanog pH uslijed povećanja proizvodnje želučane kiseline može povećati proces ionizacije slabih kiselina poput acetilsalicline kiseline (na primjer, Aspirin®) ili slabih baza poput kofeina i time smanjiti apsorpciju jer postaju hidrofilni i teže prolaze kroz stanične membrane. Utjecaj na povećanje apsorpcije oralno primijenjenih lijekova tijekom trudnoće može, dakako, imati povećanje crijevne cirkulacije zbog većeg minutnog volumena srca (17).

1.2.2. Utjecaj promjena na distribuciju lijekova

Distribucija odnosno raspodjela lijeka nakon apsorpcije u sistemsku cirkulaciju podrazumijeva reverzibilni prijenos lijeka prema mjestu ili mjestima djelovanja u organizmu (16). Parametar koji se koristi za opis u kojoj mjeri se količina lijeka u sistemskom krvotoku raspodjeljuje u organizmu je volumen distribucije (V_D). Prividni volumen distribucije teorijski je volumen tekućine u kojem bi se trebala raspodijeliti primijenjena doza lijeka da bi se postigle izmjerene razine u plazmi. V_D je važan za određivanje početne doze lijeka i dobivanja terapeutskih koncentracija. Ako se neki lijek jako veže u tkivima, onda mu razmjerno mali dio ostaje u plazmi pa je plazmatska razina niska, a V_D velik. Obratno, lijekovi koji se više zadržavaju u plazmi imaju mali V_D. Na distrubuciju lijeka utječu različiti faktori poput perfuzije tkiva, vezivanja u tkivima, topljivosti u mastima i vezivanju na proteine plazme (17).

Zbog promjena u volumenu plazme i povećanju minutnog volumena srca, koncentracije proteina u plazmi su manje, na primjer, albumin i α1-kiseli glikoprotein snižavaju svoje razine u plazmi do 40% u terminu poroda. Ova promjena uvjetuje smanjeno vezivanje lijekova na proteine u plazmi i time veće koncentracije slobodnih molekula te poboljšava raspodjelu u tkivima. Na primjer, za fenitoin i takrolimus nevezani dio lijeka u plazmi može povećati učinkovitost lijeka a time i njihovu toksičnost (17).

1.2.3. Utjecaj na metabolizam lijekova u trudnoći

Cilj prilikom izlučivanja lijeka jest stvoriti manje toksične metabolite kroz biotranformaciju odnosno metabolizam lijeka i time poboljšati izlučivanje odnosno eliminaciju. Metabolizam lijeka uključuje kemijske izmjene lijeka pomoću različitih enzimskih sustava. Za većinu lijekova ove izmjene događaju se u jetri, no i ostali ograni uključujući crijeva i posteljicu sudjeluju u metabolizmu nekih lijekova. Na aktivnost metaboličkih enzima utječu spol, dob, etinicitet i polimorfizam enzima (17).

Klirens, jedan od najvažnijih farmakokinetičih parametara, određuje volumen plazme koji se po jedinici vremena očisti od neke tvari. Određuje sposobnost tijela za izlučivanje lijeka. Sistemski klirens zbroj je ostalih klirensa određenih organa. Klirens u jetri ovisi o prokrvljenosti jetre i omjeru ekstrakcije lijeka u hepatocitima i njegovoj dostupnosti za metabolizam (16).

Biotransformacija odnosno metabolizam lijeka odvija se u dvije faze. Reakcije faze I su nesintetske, a odnose se na cijepanje (oksidacija, redukcija, hidroliza) molekule, odnosno na stvaranje nove ili modificiranje već postojeće funkcijske skupine. Reakcije faze II su sintetske, a odnose se na spajanje (konjugiranje) molekule lijeka s jednom endogenom tvari (npr. glicin, glukuronska ili sumporna kiselina). Metaboliti nastali sintetskim reakcijama su polarniji i brže se izlučuju bubrezima (urinom) i putem žuči nego oni nastali nesintetskim reakcijama (16). Reakcije oksidacije u fazi I uglavnom se događaju putem superfamilije izoenzima citokroma P450 (CYP) odnosno specifičnih podjedinica.

Aktivnost enzima CYP3A4 tijekom trudnoće povećava se 50 – 100 %, CYP2A6 za 54 %, CYP2D6 za 50 %, i CYP2C9 za 20 %. Stoga dolazi do promjena u klirensu lijekova metaboliziranih putem određenih enzima (tablica 3). Na primjer, smanjuje se kod lijekova metaboliziranih putem CYP1A2, a povećava kod onih metaboliziranih putem CYP2D6 i CYP3A4, no pravi mehanizmi još nisu potpuno poznati.

Zbog promjena u metabolizmu lijekova u trudnoći mogu biti potrebne prilagodbe u doziranju. Posebno se odnosi na lijekove s uskim terapijskim prozorom gdje povećani klirens lijeka može dovesti do subdoziranja i na kraju krive kontrole bolesti (17).

Tablica 3. Promjene u metabolizmu lijekova u trudnoći. Prilagođeno prema (18).

Tip citokroma (CYP)	**Promjena u aktivnosti enzima**	**Klinički podatak**
CYP1A2	↓	↓ aparentni klirens ili ↑ metabolički odnos* za kofein, teofilin, olanzapin, klozapin
CYP2A6	↑	↑ klirens nikotina
CYP2D6	↑	↑ aparentni klirens ili ↓ metabolički odnos* za fluoksetina, citalopram, metoprolol
CYP2C9	↑	↑ aparentni klirens fenitoina
CYP2C19	↓	↓ metabolički odnos* za proguanil
CYP3A4	↑	↑ aparentni klirens midazolama, nifendina, indinavira

*metabolički odnos koncentracija izvornog lijeka i njegovog metabolita; ↓ označava sniženje; ↑ označava povećanje

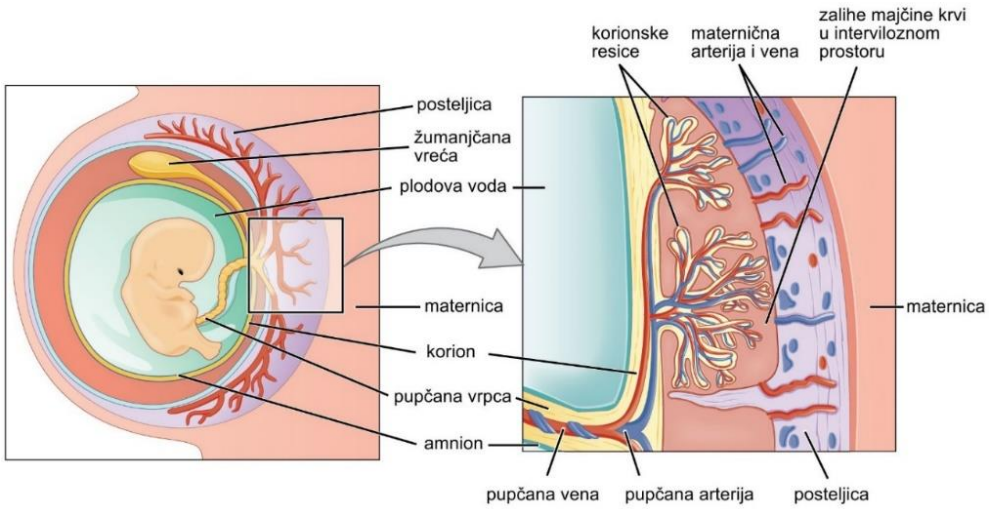
1.2.4. Utjecaj promjena na izlučivanje lijekova tijekom trudnoće

Eliminacija odnosno izlučivanje lijekova uglavnom se odvija putem bubrega (renalno), odnosno putem jetre (žuč). Rjeđe se odvija putem crijeva, sline, znoja ili pluća (na primjer inhalacjski koritkosteroidi). Metabolizmom u jetri lijekovi postaju polarniji i bolje topljivi u vodi te se na taj način lakše izlučuju. Kod procesa bubrežnog izlučivanja veliku ulogu ima filtracija u glomerulima. Ona je povoljna za manje molekule i kod smanjenog vezivanja na proteine plazme. Lipofilne tvari ponovno se pasivno resorbiraju te se stoga rijetko izlučuju bubrezima. Kod baza i kiselina eliminacija je ovisna o pH vrijednostima. Bubrežno izlučivanje, dakle, ovisi o glomelularanoj filtraciji, tubularnoj sekreciji i reapsorpciji (16).

Budući da je GF tijekom trudnoće povećana, čak i do 50 % krajem prvog tromjesječja te nastavlja rasti do kraja trudnoće, burežno izlučivanje lijekova može se povećati. Pogotovo je to slučaj kod lijekova koji se izlučuju samo filtracijom u glumerulima, na primjer kod cefazolina ili klindamicina. No, zbog promjena u tubularnom prijenosu tvari odnosno reabsorpciji lijekovi poput litija ili digoksina mijenjaju svoje izlučivanje putem bubrega. Klirens litija je duplo veći u trećem tromjesečju u odnosu na klirens izvan trudnoće, a klirens digoksina se povećava 20 do 30 % (18).

1.3. Prijenos putem posteljice

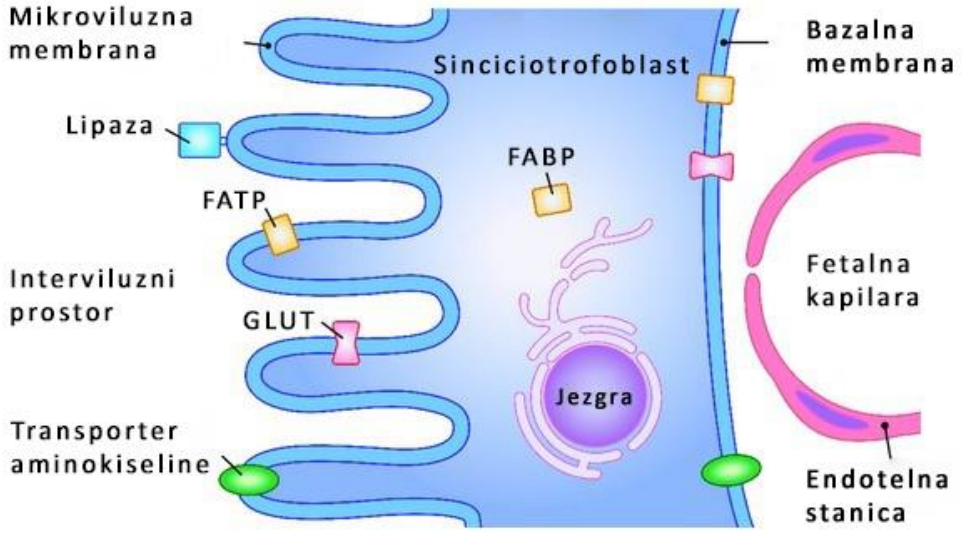
Posteljica odnosno placenta organ je koji povezuje plod sa stijenkom maternice (endometrijem) u svrhu opskrbe hranjivim tvarima, izbacivanja štetnih tvari te izmjene plinova tijekom trudnoće. Sastoji se od dva dijela; fetalnog dijela posteljice koji se razvija iz iste blastociste koja oblikuje plod (placenta fetalis) te majčinog dijela posteljice koji se razvija iz majčinog tkiva (placenta materna). Okruglog je i ravnog oblika poput diska veličine u prosjeku 15 - 20 cm i debljine 2 - 3 cm. Prosječno teži oko pola kilograma do kraja zadnjeg tromjesečja. Površina posteljice je prekivena mrežom žila. Osnovna strukturna jedinica posteljice su korionske resice, prstoliki izdanci koriona (slika 2). Na površini korionskih resica nalaze se stanice odgovorne za prijenos tvari kroz placentu kao i za izlučivanje hormona placente, sinciciofibroblasti. S plodom je povezana preko pupčane vrpce (pupkovine) kroz koju prolaze dvije pupčane arterije i jedna pupčana vena (19).



Slika 2. Prikaz posteljice. Prilagođeno prema Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/

1.3.1. Prijenos hranjivih tvari putem posteljice

Fetalni razvoj ovisi o prijenosu tvari i nutrijenata kroz placentu odnosno posteljicu. Promjene u rastu i razvoju povezuju se s razvojem kardiodvaskularnih oboljenja, pretilosti i dijabetesa kasnije u odrasloj dobi (19). Uslijed mogućeg intrauterinog ograničenja rasta ili prekomjernog fetalnog razvoja najvažniji transporteri tvari kroz placentu imaju specifične sustave regulacije. Ovaj podatak upućuje na to da je prijenos tvari i nutrijenata putem placente direktno povezan s izmjenama u rastu i razvoju fetusa. Utjecaj na prijenos tvari putem placente imaju prokrvljenost maternice, placente i pupčane vrpce, dostupnost prostora za izmjenu tvari, metabolizam u placenti te aktivnost specifičnih transportnih proteina u membrani placente. Na primjer, na prijenos molekula visoke permeabilnosti kao što su kisik i ugljikov dioksid u velikoj mjeri utječe smanjeni protok krvi. Za one slabije permeabilnosti placenta pruža i aktivni i pasivni prijenos. Fetus nije sposoban za glukoneogenezu i stvaranje dovoljnih količina glukoze, pa je glukoza preko majke glavni izvor njegove energije. Glukoza prelazi placentu olakšanom difuzijom, dok, na primjer, kalcij primarno aktivnim transportom. Prijenos aminokiselina, fosfora i laktata odvija se putem sekundarnog aktivnog transporta. Aminokiseline se prenose kotransportom s natrijem. Natrij se prenosi niz svoj koncentracijski gradijent i time uvlači aminokisline u stanice (20). Masne kiseline (trigliceridi i glicerol) nakon hidrolize putem lipoproteina lipaze smještene u majčinom dijelu posteljice, prenose se uglavnom jednostavnom difuzijom, no mogu proći membranu i vezivanjem uz bjelančevine (slika 3). Voda se također prenosi difuzijom prema osmotskom gradijentu (21).



Slika 3. Prijenos hranjivih tvari putem posteljice. Prilagođeno prema Lager 2012. (20).

Primarna barijera za prijenos hranjivih tvari od majke do fetusa je stanica sinciciofibroblasta. Majčina krv ulazi u intervilozni protor i obavija mikroviluznu membranu. Plazmatska membrana sinciciofibroblasta, okrenuta je prema cirkulaciji fetusa i u njoj se izlučuju transporteri za aminokiseline, glukozu (GLUT, engl. Glucose Transporter) i masne kiseline (FATP, engl. Fatty Acid Transport Protein). Prijenos lipida izvan stanice odvija se od lipaze koja otpušta slobodne masne kiseline u stanicu gdje se one vežu na proteine (FABP, engl. Fatty Acid Binding Protein) koji ih dalje prenose u citoplazmi sinciciofibroblasta.

1.3.2. Prijenos lijekova kroz posteljicu

Iako se krv fetusa i majke ne miješaju radi placentne membrane (barijera), ipak se propuštaju različite molekule lijekova. U slučaju nedovoljnog razvoja pluća kod fetusa ili aritmija prolazak lijekova kroz posteljicu je zapravo poželjan. Tada se majci primjenjuju steriodni lijekovi odnosno antiaritmici s namjerom ostvarenja terapijskog učinaka kod fetusa. Međutim, prolazak nekih drugih lijekova kroz posteljicu može na plod imati izrazito štetne posljedice koje uključuju promjene u rastu i razvoju pa čak i smrtne ishode (19).

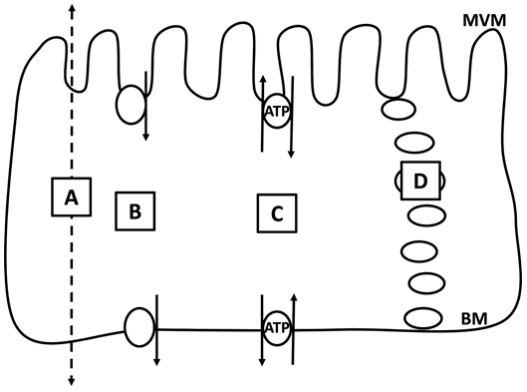
Na prijenos lijekova putem posteljice utječe više čimbenika poput, površine i debljine posteljice, protoka krvi, pH majčine krvi, molekularne težine lijekova, topljivosti, sposobnosti vezivanja uz proteine, te koncentracijskog gradijenta (tablica 4). Male, ionizirane molekule, topljive u mastima i one sa smanjenim afinitetom vezivanja na proteine, vrlo će lako proći kroz posteljicu. Većina je lijekova molekularne težine manje od 600 Da. Ostale molekule lijekova proći će pomoću transportnih proteina (20).

Tablica 4. Čimbenici koji utječu na prijenos lijekova putem posteljice. Prilagođeno prema Griffiths i Campbell 2015. (20).

Fiziološki čimbenici	**Farmakološki čimbenici**
Površina posteljice	Molekularna težina lijekova
Debljina posteljice	Topljivost u mastima
pH majčine krvi	pK_a (stupanj ionaizacije)
Metabolizam posteljice	Vezivanje na proteine
Protok krvi između maternice i posteljice	Koncentracijski gradijent u posteljici
Dostupnost i aktivnost trasportnih proteina	

(pK_a) Konstanta disocijacije kiseline

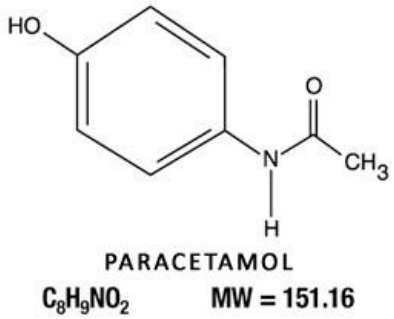
Do sada su poznate tri različite vrste prijenosa lijekova putem posteljice. Prvi je potpuni prijenos gdje lijek prolazi posteljicu vrlo brzo te u krvotoku majke i ploda ostvaruje farmakološki značajne izjednačavajuće koncentracije. Primjer za takav prijenos je tiopental. Druga je vrsta gdje lijek nakon prolaska posteljice u krvi fetusa ima veće koncentracije nego kod majke. Primjer ovog prijenosa je ketamin. Treća vrsta je nepotpuni prijenos gdje lijek zbog nemogućnosti potpunog prelaska kroz posteljicu u krvi majke ostvaruje značajno veće koncentracije. Primjer je sukcinilkolin (21).



Slika 4. Mehanizmi prijenosa lijekova putem placente. A jednostvna difuzija; B olakšana difuzija; C aktivni trasport uz ATP (adenozin trifosfat); D pinocitoza; BM membrana sinciciotrofoblasta; MVM mikrovilusna membrana sinciciotrofoblasta. Prilagođeno prema 21.

Nekoliko je mehanizama prijenosa lijekova putem posteljice (Slika 4). Većina lijekova prolazi pasivnim transportom, odnosno jednostavnom difuzijom. Difuzija ne zahtjeva unos energije, ali ovisi o koncentracijskom gradijentu, odnosno prelazi s mjesta veće koncentracije na mjesto manje koncentracije. Ovaj se prijenos odvija ili putem sinciciotrofoblasta unutar stanice, ili putem vodenih kanala u smještenih u membrani između stanica. Molekule koje prelaze jednostavnom difuzijom moraju imati molekularnu masu manju do 500 Da, moraju biti topljive u mastima jer je membrana

placente lipidna, moraju biti neionizirane odnosno djelomično ionizirane jer ovise o pK_a i pH vrijednostima majčine krvi te na kraju moraju biti slobodne (nevezane uz proteine). Primjer lijekova koji placentu prolaze jednostavnom difuzijom su paracetamol i midazolam (slika 5).



Slika 5. Molekula paracetamola. Preuzeto s https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=53b3ed76-db40-4aa8-8c55-21991d557b42&type=display

Olakšanom difuzijom pomoću proteina nosača (engl. carrier) prenose se, na primjer, molekule cefalosporina ili glukokoritkoida. Ove su molekule velike i netopljive, ali su strukturom slične endogenim. Olakšana difuzija također je pasivni oblik prijenosa i ne zahtjeva energiju, a prekida se u slučaju zasićenosti proteina nosača nekom drugom molekulom (21).

Aktivni transport zahtjeva energiju, uglavnom u obliku ATP-a i odvija se nasuprot koncentracijskom gradijentu. Posredovan je proteinom nosačem i ovisi o koncentraciji molekula koje se natječu za isto vezivno mjesto. Primjer takvog proteinskog nosača je p-glikoprotein koji prenosi digoksin, deksametazon, ciklosporin A.

Zadnji je primjer pinocitoza kojom lijek stvaranjem mjehurića prolazi membranu i ulazi u citoplazmu stanice. Ovaj mehanizam prijenosa lijekova putem placente još nije potpuno istražen (21).

1.4. Utjecaj lijekova na fetus

Posebno je pojačana usredotočenost na izbjegavanje izloženosti potencijalno teratogenim lijekovima tijekom trudnoće nakon talidomidske tragedije krajem pedesetih i početkom šezdesetih godina prošlog stoljeća. Tada je prikazana epidemija s više od 7000 slučajeva fokomelije nakon primjene lijeka talidomida trudnicama za smanjivanje mučnine.

U prošlosti teratogenost se odnosila na generaciju strukturnih malformacija, dok je danas opis ovog pojma nešto širi. Teratogenim učincima na plod smatraju se promjene u rastu i razvoju, fiziološke i strukturne malformacije, tumorska oboljenja kasnije u životu te mortalitet ploda u vidu spontanog pobačaja i mrtvorođenja nakon izloženosti nekom lijeku ili kemikaliji. Lijekovi su danas podijeljeni u

teratogene i one koje uzrokuju štetne, odnosno neželjene fetalne učinke. Teratogeni lijekovi uzrokuju promjene u razvoju tkiva ili formiranju organa i događaju se u ranoj trudnoći. Teratogeni učinci su, na primjer, oštećenja neuralne cijevi, prirođene srčane mane, rascjep usne i/ili nepca i mrtvorođenje. Štetni fetalni učinci su disfunkcija organa ili tkiva nakon što se taj organ ili tkivo razvije. Očituju se kao poteškoće u prilagodbi nakon poroda, anomalije u sustavu elektrolita ili izmjena metabolizma glukoze. Lijekovi koji mogu uzorkovati ove promjene kod djece su neki antipsihotici, antidepresivi i opioidni lijekovi (tablica 5). Iako izloženost teratogenom lijeku ne uvjetuje negativni ishod, svakako povisuje rizik da do njega može doći (22).

Tablica 5. Teratogeni s potvrđenim negativnim učinkom. Prilagođeno prema Burkey i Holmes 2013. (23).

Teratogen	**Potvrđeni ili povezani učinak**
ACE - inhibitori	Smanjena količina plodne vode, zastoj rasta ploda, tubularna displazija, anurija/oligurija, hiperkalijemija, otkazivanje bubrega, neonatalna hipotenzija, kardiovaskularni poremećaji, smrt fetusa
Karbamazepin	Rizik oštećenja neuralne cijevi se povećava deseterostruko, zastoj rasta i razvoja ploda, hipoplazija noktiju, kraniofacijalni poremećaji
Kumarinski antikoagulansi	Fetalni varfarinski sindrom (hipoplazija nosa, atrofija oka i sljepoća) hipoplazija ekstremiteta i noktiju, niska porođajna težina, razvojna retardacija, fetalno krvarenje
Dietilstilbestrol	Adenokarcinom i vaginalna adenoza
Metotreksat (antagonist folne kiseline)	Poremećaji u CNS-u (anenzefalija, oštećenje neuralne cijevi), kardiovaskilarni poremećaji, kraniofacijalni poremećaji, dugi isprepleteni prsti, mentalna retardacija
Fenitoin	Rastoj rasta ploda u maternici, mikrocefalija, rascjep usana ili nepca, poremećaji srca
Izotretinoin	Spontani pobačaj, mikrocefalija, hidrocefalija, deformacije ušiju, lica i udova, hipoplazija timusa, poremećaji rada srca
Litij	Anomalija tricuspidnog ventila (Ebsteinova anomalija)
Tetraciklini	Oslabljene kosti, displazija zubne cakline, trajna prebojenost zuba
Talidomid	Anomalije ušiju, udova, kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sutava
Valproat	Oštećenje neuralne cijevi, mikrocefalija, istaknuto čelo, hipertelorizam

Alkohol	Fetlani alkoholni sindrom (prestanak rasta ploda, smanjen tonus mišića, loša koordinacija, zastoj u razvoju, kraniofacijalni poremećaji)
Kokain	Prijevremeno odljuštenje placente, smrt ploda, niska porođajna težina, mikrocefalija, anomalije udova i mokraćnog sustava, smanjen razvoj živčanog sustava

ACE Inhibitori - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, CNS -središnji živčani sustav

Ipak, vjerojatnost da će nakon izloženosti takvim lijekovima do negativnog ishoda doći ovisi o dozi lijeka i trajanju terapije, gestacijskoj dobi tijekom izloženosti, ali i individualnoj podložnosti razvoju takvih događaja. Od 10. do 14. dana nakon gestacije stadij je u kojem se jajna stanica intezivno dijeli prije ugnježđenja u maternicu. Embrio u tom periodu reagira principom „sve ili ništa“, što znači da ili odumire ili se oštećene stanice nadomjeste novim nediferenciranim stanicama. Najosjetljivije razdoblje, prema literaturi nazvano „kritično“ razdoblje gestacije je ono u kojem se odvija organogeneza ploda u prvom tromjesječju. Ono traje od 2. do 10. tjedna gestacije i specifično je za pojedine organske sustave. Na primjer, od 6. do 9. tjedna gestacije najosjetljivije je razdoblje za stvaranje rascjepa usana, dok se isto nakon izloženosti lijekovima u nekim drugim periodima gestacije ne očekuje (23).

Prevalencija većih kongenitalnih malformacija zapravo je relativno niska (2 – 3 %). Smatra se da je pojava ovih promjena često neovisna o primjeni lijekova tijekom trudnoće te da učinak na njihov razvoj mogu imati različiti čimbenici koji su često povezani kao dob majke, istovremeno uzimanje više vrsta lijekova, pušenje, konzumacija većih količina alkohola, uzimanje droga, ali i kronične bolesti, infekcije poput zaraženosti HIV-om ili pothranjenost majke (23). Uglavnom je teško poremećaje kod djeteta svrstati u neželjene učinke od lijekova i razlikovati od onih prirođenih, budući da i bolest majke može utjecati na razvoj istih simptoma kod novorođenčeta.

Kongenitalne malformacije odnosno prirođene mane bilježe se u mreži registara prirođenih mana u svijetu još od 1974. godine. Takva mreža osnovana na europskoj razini je EUROCAT (engl. European Registry of Congenital Anomalies and Twins). Registar prikuplja podatke o prirođenim manama na temelju kojih se olakšava rano otkivanje izloženosti teratogenim tvarima te njihovu identifikaciju. U Hrvatskoj središnjica za prikupljanje ovih podataka je u Referentnom Centru Ministarstva zdavstva za praćenje kongenitalnih anomalija Republike Hrvatske u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Članica je EUROCAT-a od 1983. godine (24).

1.5. Klasifikacija lijekova korištenih tijekom trudnoće

Radi lakšeg i jednostavnijeg pregleda svih dostupnih informacija o korištenju lijekova tijekom trudnoće, te mogućim štetnim učincima osmišljenje su klasifikacije rizika od primjene lijekova tijekom

trudnoće. Najčešće je korišten sustav označavanja američke Uprave za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration, FDA). Ovaj sustav kategorizira lijekove u pet različitih kategorija (A, B, C, D ili X) prema stupnju rizika za plod (Tablica 6, 25).

Tablica 6. Kategorizacija lijekova u trudnoći prema američkoj Upravi za hranu i lijekove (FDA)

A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
B	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, no nedostaju kontolirane studije u žena.
C	Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena. Lijek primjeniti samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
D	Postoje dokazi humanog fetalnog rizika, no korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik. Primjeniti lijek u za život opasnim situacijama, kod teških bolesti gdje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, na primjer hipertireoza, epilepsija).
X	Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom. Rizik ne opravdava bilo koju moguću korist. Kontraindicirani lijekovi kod trudnica ili žena u generativnoj dobi.

Iako se ovaj sustav koristi od 1979. godine i pruža smjernice o relativnoj sigurnosti korištenja pojedinih lijekova, utvrđeno je da su potrebne puno detaljnije informacije kako bi se poboljšalo razumijevanje učinkovitosti i sigurnosti lijekova tijekom trudnoće. Istraživanjem 2009. godine koje je provela FDA, potvrđeno je da ovakva jednostavna kategorizacija liječnike više ograničava u procjeni rizika, te je posljedično 2015. predložen novi sustav kategorizacije tijekom trudnoće i dojenja (Pregnancy and Lactation Labeling Rule, PLLR). Novi sustav temelji se na korištenju svim dostupnim podatcima o primjeni lijekova u trudnoći kako bi se umanjile mogućnosti pogrešaka o donošenju odluka budući da je stari sustav često dovodio do zabune i lošeg informiranja o stvarnom značenju kategorije i pretpostavljenom riziku. PLLR nalaže pravilo da svi registrirani lijekovi od dana 30.6.2015. godine moraju na uputi o lijeku koja se prilaže uz pakiranje sadržavati individualne pisane sažetke. Za lijekove koji su odobreni prije lipnja 2015. godine izdaje se rok od tri godine za nadopunu informacija o lijeku. Sažetci moraju sadržavati rizik uporabe lijeka tijekom trudnoće i dojenja, raspravu o podatcima koji podupiru taj sažetak i druge relevantne informacije poput doziranja i trajanja primjene lijeka koje liječnicima olakšavaju donošenje odluka prilikom propisivanja lijekova i savjetovanja žena o upotrebi istih tijekom tog perioda. Sažetak pruža informacije o lijeku prema tri kategorije, trudnoća, dojenje i ženski i muški reprodukcijski potencijal, odnosno utjecaj na plodnost. Dio o trudnoći sadrži podatke

sakupljene o trudnicama i bilo kojem potencijalnom riziku korištenja navedenog lijeka za majku ili plod. Dio o dojenju sadrži informacije o prilagođavanju vremena dojenja za vrijeme primjene lijeka, njegovom izlučivanju u mlijeko i riziku za dojenče. Zadnji dio sadrži kliničke podatke i preporuke o plodnosti, pobačajima, kontracepciji ili testiranju na trudnoću za vrijeme korištenja lijeka (25). Ovo pravilo, nažalost, nije nužno primijeniti i na OTC (engl. Over The Counter) odnosno bezreceptnim lijekovima.

Dr. Temming je sa svojim suradnicima 2016. godine provela istraživanje primjene PLLR sustava u kliničkoj praksi na temelju slučaja s kojim se liječnici često susreću. Radilo se o tridesetogodišnjoj pacijentici s dijagnozom depresije koja je upravo saznala da je trudna. Zabrinutu zbog mogućih štetnih učinaka lijeka na nerođeno dijete pacijenticu je zanimalo treba li nastaviti uzimati lijek citalopram kojim je njena bolest već godinama vrlo dobro kontrolirana. U timu liječnika pokrenuta je pretraga svih dostupnih baza podataka o bolesti i navedenom lijeku tijekom trudnoće kako bi se prikupio što veći opseg informacija i olakšala procjena rizika i koristi. Na temelju brojih studija ustanovljeno je da je veća dobrobit nastaviti uzimati relativno siguran lijek, dobro istražen i već ranije korišten od strane pacijentice od rizika mogućeg štetnog učinka na plod. Također, važna je bila činjenica da je nagli prekid terapije i nekontrolirana depresija puno veća prijetnja. Jedini nedostatak primjene ovog sustava kategorizacije lijekova je vrijeme potrebno za pretraživanje baza podataka kojeg često u stvarnim uvjetima nedostaje. Dr. Temming na kraju preporučuje ovaj pristup odlučivanju o primjeni lijekova tijekom trudnoće kako onih propisanih na recept tako i onih bezreceptnih (26).

1.6. Primjena lijekova tijekom trudnoće

Iako se čini sasvim logičnim, trudnice bi trebale biti posebno oprezne prilikom procjene rizika i korisiti kod uzimanja lijekova. Mnoge trudnice boluju od kroničnih stanja i bolesti poput astme, visokog krvnog tlaka, dijabetesa ili depresije. Ovdje je potrebna posebna kontrola jer se uzimanje lijekova mora nastaviti i za vrijeme trudnoće. Mogu se pojaviti novi zdravstveni problemi, a kronična stanja mogu se i pogoršati. Premda je do sada nekoliko lijekova poznato kao teratogeno, većina žena uzima barem jedan lijek tijekom trudnoće, a upotreba po broju lijekova se od broja četiri utrostručila u posljednjih 30 godina (27). Premda su bezreceptni lijekovi lako dostupni u ljekarnama, njihov sigurnosni profil za korištenje tijekom trudnoće nije uvijek poznat. Uzrok nedostatka podataka o sigurnosti korištenja je činjenica da etički razlozi isključuju trudnice iz kliničkih ispitivanja. Zbog toga propisivanje lijekova kao i preporuka za samoliječenje liječnicima i ljekarnicima predstavlja pravi izazov.

Čimbenike povezane s upotrebom lijekova tijekom trudnoće istraživala je opservacijska presječna studija na multinacionaloj razini. Sudjelovalo je ukupno 9459 žena iz zapadne, sjeverne i istočne Europe, Sjeverne i Južne Amerike i Australije a podatci su prikupljani putem anonimnog anketnog

upitnika. Iz Hrvatske je sudjelovalo 286 trudnica. 81,2 % ispitanica prijavilo je da je koristilo barem jedan lijek tijekom trudnoće bilo onaj koji je dobila na recept ili je kupila bezreceptni lijek u ljekarni. 68,4 % trudnica navelo je da jednom koristilo lijek za akutne simptome, a 17 % ih je jednom koristilo lijek za svoja kronična oboljenja. OTC (engl. Over The Conuter, odnosno bezreceptni lijek) lijekovi bili su korišteni u 66,9 % trudnoća. OTC lijekove u Hrvatskoj je koristilo 39,2 % trudnica. Najviše su bili korišteni lijekovi za liječenje infekcija urinarnog trakta, depresije ili OTC dekongestivi u obliku spreja. Žene starije dobi, one nižeg obrazovnog statusa, domaćice i žene s neplaniranim trudnoćama su one koje su najčešće koristile lijekove, odnosno terapiju za svoja kronična oboljenja (28).

1.6.1. Liječenje boli u trudnoći

Svaka će trudnica u nekom stadiju trudnoće osjetiti neku vrstu boli. Česte su glavobolje, ali i bolovi u leđima i zdjelici uslijed prilagodbe na trudnoću. Neke žene radije će bolove trpjeti nego liječiti se analgeticima. No, bol tijekom trudnoće se može i treba liječiti. Neliječena, stalna bol povezana je s hipertenzijom, tjeskobom i depresijom, što zasigurno nije pozitivan ishod zdrave trudnoće (29).

Primjena analgetika u uobičajenim dozama tijekom trudnoće nije bila povezana s povišenim rizikom od prirođenih poremećaja. Analgetike je moguće podijeliti u dvije skupine sistemski neopioidni analgetici (paracetamol, acetilsalicilna kiselina i nesteroidni antireumatici) i opioidni analgetici (morfij, kodein, meperidin).

Paracetamol je analgetik prvog izbora tijekom trudnoće. U terapijskim dozama nije pokazao rizik za razvoj negativnih posljedica niti u jednom stadiju trudnoće (29).

Acetilsalicilna kiselina, dakako, posjeduje potencijani rizik korištenja tijekom trudnoće budući da inhibira funkciju trombocita i time povećava rizik od krvarenja. Iako do sada njezina primjena nije bila povezana s razvojem kongenitalnih poremećaja, postoje poveznice s povećanim rizikom od gastroshize, no ove je tvrdnje još potrebno potkrijepiti. Ukoliko se koristi u niskim dozama (niže od 100 mg/dan) pokazuje relativnu sigurnost (30).

Nesteroidni antireumatici (NSAR) poput ibuprofena, ketoprofena, piroksikama, diklofenaka, indometacina, metamizola djeluju protiv boli na način da inhibiraju ciklooksigenazu i time sintezu proslaglandina. Do sada korištenje u terapijskim dozama tijekom prvom tromjesečja nije se pokazalo s teratogenim učinkom, no, tijekom drugog i trećeg tromjesječja se nikako ne preporučuju. Naime, inhibiranjem sinteze proslaglandina, važnog dilatatora, može doći do prijevremenog zatvaranja duktusa arteriozusa, te posljedično pezistentne plućne hipertenzije i hipoperfuzije bubrega kod fetusa. Isto se odnosni i na acetilsaliclinu kiselinu budući da kao jedan od NSAR lijekova djeluje slično (30).

1.6.2. Liječenje gastrointestinalnih smetnji i bolesti

Zbog ranije navedene fiziološke prilagodbe tijekom trudnoće i usporavanja motiliteta u gastrointestinalnom sustavu vrlo su česte dispepsija i pojava GERB-a (gastroezofagealna refluksna bolest). Najprije se kod blažih simptoma predlažu nefarmakološke mjere poput manjih i češćih oborka, izbjegavanje cigareta, alkohola i kave, ali i slatke i masne hrane. Nadalje savjetuje se izbjegavanje ležećeg položaja nakon obroka i spavanje s povišenim uzglavljem.

Za dispepsiju se od farmakološke terapije preporučuju antacidi, no kod težih simptoma takva terapija često nije dovoljna. Tada se savjetuje primjena ranitidina, blokatora H_2 – receptora, s obzirom da je on lijek prvog izbora. Ukoliko je teži oblik gastritisa u pitanju, mogu se primijeniti inhibitori protonske pumpe (izuzev omeprazola koji je pokazao nešto drugačiji profil u životinjskim ispitivanjima u odnosu na ostale lijekove iz skupine). Metoklopramid, antagonist dopamin-2-receptora, pokazao se kao učinkovit lijek u liječenju GERB-a jer povećava klirens ezofagealne kiseline i ubrzava želučanu drenažu. Brzo prolazi posteljicu i koncentracije u plazmi fetusa mogu biti i do 60% koncentracija u majke. Unatoč tome, u životinjskim istraživanjima sa značajno većim dozama nije pokazao teratogene učinke. Njegova se primjena može razmotriti i kod jakih mučnina, ako nefarmakološke mjere i primjena vitamina B_6 nisu bile dovoljno učinkovite (31).

1.6.3. Liječenje dijabetesa u trudnoći

Trudnoća može pogoršati kontrolu postojeće šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2, no istraživanja pokazuju da se retionpatija, nefropatija ili neuropatija ne moraju nužno pogoršati. Međutim, tijekom trudnoće razviti se može i gestacijski dijabetes i to kod 7-18 % trudnica, a incidencija bitno varira po etničkim skupinama i raste paralelno s pretilosti određene populacije. Najrizičniji čimbenici razvoja gestacijskog dijabetesa su dob i pretilost trudnice. Također, rizik je veći kod žena čije su majke imale šećernu bolest tipa 2. Dijabetesom kopliciranа trudnoća povećava rizik smrtnosti kod majke i fetusa. Ukoliko se postojeći ili gestacijski dijabetes ne kontroliraju tijekom organogeneze uslijed hiperglikemije povećan je rizik od kongentalnih malformacija, sponatnih pobačaja, prijevremenog poroda ili preeklampsije (32). Stoga se sve trudnice podvrgavaju probiru gestacijskog dijabetesa melitusa. Probir bi trebao identificirati rizične skupine prema kliničkim rizičnim čimbenicima ili biokemijskim testom. Test probira je OGTT (oralni test za toleranciju na glukozu), koji se savjetuje kod svake trudnice u razdoblju od 24. do 28. tjedna trudnoće.

Inzulin je prvi lijek izbora jer ne prolazi kroz posteljicu, a omogućuje predvidljiviji nadzor nad glukozom. Koristi se kod dijabetesa tipa 1 i 2. Liječenje dijabetesa treba biti individualizirano, no ako je moguće preporučuje se primjena humanog inzulina jer na najmanju mjeru svodi stvaranje protutijela. Inzulinska protutijela prolaze kroz posteljicu ali njihov učinak na fetus nije potpuno poznat. Inzulini

dobrog sigurnosnog profila su NPH-inzulini (engl. Neutral Protamin Hagedorn), kristalni, lispro, aspart i levemir.

Važno je i savjetovanje žena s dijabetesom tipa 2 prije trudnoće. Pokazalo se da je kod žena s dijabetesom povećan rizik od razvija oštećenja neuralne cijevi te im se savjetuje primjena folne kiseline u obliku dodatka prehrani do 12. tjedna gestacije. Također se savjetuje prije trudnoće terapiju oralnim antidijabeticima zamjeniti inzulinom.

Kod pretilih trudnica s inzulinskom rezistencijom, a dobrom kontrolom metfominom, preporučuje se nastaviti uzimati lijek peroralno (33).

1.6.4. Liječenje hipertenzije u trudnoći

Hipertenzija, baš kao i diabetes melitus, komplikacija je u trudnoći koju žena može imati i prije začeća, a može se razviti i tijekom trudnoće. Hipertenzija u trudnoći se stoga dijeli na kroničnu i gestacijsku, a prevalencija joj je između 10 i 20%. Neliječena hipertenzija može dovesti do ozbiljnih komplikacija poput preeklampsije ili eklampsije te je jedan od većih uzročnika smrtnosti tijekom trudnoće. Uz to, povećan je rizik od nastanka diseminirane intravaskularne koagulacije, cerebralnog krvarenja, zatajenja bubrega i poremećaja u radu jetre kod majke, dok kod fetusa uzrokuje poremećaje u razvoju ploda, prijevremeno rođenje i povećava rizik smrtnosti. Kod kronične hipertenzije rizik od preeklampsije povećava se za 50% već u prvom tromjesječju (34).

Definicija hipertenzije prema Američkoj udruzi za hipertenziju NHBPEP (engl. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension in Pregnancy) je krvni tlak s vrijednostima ≥ 140/90 mmHg odnosno dijastolički krvni tlak ≥ 90 mmHg ili povećanje sistoličkog krvnog tlaka za ≥30 mmHg i/ili dijastoličkog za >15 mmHg od posljednjeg mjerenja koje se radi dva puta s razmakom do 6 sati (35). Svrha NHBPEP klasifikacije je razlikovanje eklampsije od preeklamsije.

Preeklampsija se obilježava hipertenzijom nastalom nakon 20. tjedna gestacije, zajedno s proteinurijom i češće je zabilježena u prvorotkinja. Uzrokuje još simptome u centralnom živčanom sustavu poput zamagljenog vida i snažnih glavobolja, može doći do bolnog povećanja jetre, moždanog udara, plućnog edema. Simptomi se često povlače nakon rođenja djeteta.

Eklampsija je izraženiji oblik preeklampsije koji dovodi do iznenadnih grčeva nalik na one kod padavice, a može doći i do kome.

Najveća i najznačajnija komplikacija izražene preeklampsije i eklampsije je HELLP sindrom, koji se sastoji od slijedećih simptoma:

- (engl. Hemolysis) hemolize odnosno raspadanja crvenih krvnih stanica

- (engl. Elevated Liver enzymes) povišene razine jetrenih enzima, što ukazuje na oštećenje jetre
- (engl. Low Platelet count) niskog broja trombocita, što ukazuje na poremećenu sposobnost zgrušavanja krvi a time i moguću poteškoću tijekom i nakon poroda (35).

Liječenje hipertenzije u trudnoći ovisi o ozbiljnosti bolesti i važno je sagledati nekoliko čimbenika prije donošenja odluke za pravilnu terapiju kao što su ciljane vrijednosti krvnog tlaka koje valja postići, gestacijska dob te rizik od štetnih učinaka antihipertenzivnih lijekova na majku i plod. Cilj antihipertenzivne terapije najprije je smanjiti rizik smrtnosti za majku i dijete te pojavu komplikacija mogućih kod hipertenzije u trudnoći.

Lijek prvog izbora je agonist alfa2 centralnih receptora metildopa. Budući da ovaj lijek ima zabilježene nuspojave poput aritmije, slabosti, sedativnog učinka, depresije, hemolitičke anemije, kod trudnica koje ga ne podnose, može se primijeniti lijek drugog izbora, nifedipin. Pripada skupini blokatora kalcijskih kanala i za razliku od ostalih lijekova iz skupine ima najviše podataka o primjeni tijekom trudnoće. Primjenjuje se u formulaciji s produljenim oslobađanjem jer kratkodjelujući oblik može uzrokovati hipotenziju kod majke i time opasnost za plod. Beta blokatori mogu se primijeniti u slučaju da je korist veća od potencijalnog fetalnog rizika. Najviše podataka postoji za atenolol i labetalol koji je kombinirani antagonist alfa i beta-adrenoreceptora s vazodilatirajućim učinkom. S obzirom na zabilježene podatke o smanjenoj porođajnoj težini djeteta nakon primjene atenolola, preporuča se izbjegavanje tijekom prvom tromjesečja (35). Primjena diuretika tijekom trudnoće kao antihipertenzivnih lijekova podržana je samo u slučaju da su bili korišteni dulji period prije trudnoće s dobrim terapijskim ishodom. Diuretik Henleove petlje furosemid indiciran je kod ozbiljnog zatajenja srca, plućnog edema ili oligourije te u slučaju da postoji opasnost od hiperbilirubinemije kod novorođenčeta. Primjena hidroklortijazida povezana je pojavom trombocitopenije, žutice, pakreatitisa kod majke, hipokalemije i hiponatremije. Spirinolakton, antagonist mineralkortikoidnih receptora, tijekom trudnoće je kontraindiciran budući da su studije na životinjama pokazale antiandrogeno djelovanje. Ranije spomenuti ACE-inhibitori također su kontraindicirani tijekom cijele trudnoće, iako su razvojne anomalije zabilježene nakon primjene u drugom i trećem tromjesečju. Žene reproduktivne dobi koje koriste ove lijekove važno je informirati o mogućim posljedicama u slučaju neplanirane trudnoće te dostupnim kontracepcijskim metodama (23).

1.6.5. Liječenje respiratornih bolesti tijekom trudnoće

Astma je česta kronična bolest kod trudnica, a njena prevalencija i dalje je u porastu. Nedovoljno kontrolirana bronhalna astma povećava rizik od niske porođajne težine, posebno kod žena s težim oblikom bolesti i egzacerbacijama tijekom trudnoće. Povećan je rizik i prijevremenog rođenja kod korištenja oralnih steroida, a postoji i rizik, iako mali, od razvoja kongenitalnih malformacija poput

rascjepa usana i nepca. Posljedice mogu biti hospitalizacija nakon rođenja a povećava se i rizik smrtnosti. Ograničenje fetalnog rasta povezano je s razvojem ishemične bolesti srca, hipertenzije i dijabetesa tipa 2 u odraslog dobi. Kod majke se povećava rizik razvoja preeklampsije, gestacijskog dijabetesa, a porod se češće odvija prijevremeno carskim rezom. Nasuprot tome, dobro kontrolirana astma kod majke nije bila povezana s povećanim rizikom nastanka komplikacija, a žurno tretirani akutni napad astme tijekom trudnoće također nije pokazao nastanak posljedica prilikom poroda ili po zdavlje djeteta. Stoga je kontrola astme tijekom trudnoće nužna kako bi umanjila mogućnost pogoršanja i navedenih štetnih događaja (36).

Najviše dostupnih podataka o korištenju lijekova tijekom trudnoće postoji za inhalacijske glukokotikoide (budenosid), dugodjelujućih agonista beta2 rezeptora (salmeterol, formoterol) te kratkodjelujućih (salbutamol). Nešto je manje podataka primjeni antikolinergika (tiotropij, ipatropij) i inhibitora leukotrijenskih receptora (montelukast). Ograničeni su podatci o imunoterapiji omalizumabom, mepolizumabom i reslizumabom.

Liječenje je u pravilu jednako kao i u žena prije trudnoće. Međutim, problem predstavlja činjenica da mnoge žene samoinicijativno umanjuju doziranje svojih lijekova ili primjenu potpuno prekinu kad saznaju za trudnoću. Pokazalo se da ono što uzrokuje egzacerbacije tijekom trudnoće je upravo smanjenja suradljivost trudnica i virusne infekcije. Preporuka većine smjernica za liječenje astme je nastaviti s istom terapijom ako je astma prije trudnoće njome bila dobro kontrolirana. Inhalacijski kortikosteroidi lijek su prvog izbora kod blage do umjerene astme. Promjena terapije na budenosid preporučena je kod žena koje koriste inhalacijske koritkosteoride, a planiraju trudnoću zbog dostupnosti više podataka o sigurnosti (36).

1.6.6. Liječenje poremećaja rada štitne žlijezde

Iako su poremećaji rada štitne žlijezde prisutni u 3 % trudnoća, malo je podataka o povezanosti između bolesti majke i razvoja prirođenih anomalija. Studija koja se provodila 2009. godine uspoređivala je povezanost između bolesti štitnjače kod majke, upotrebe lijekova i prirođenih mana. Obrađeno je 14067 slučajeva i 5875 kontrolnih skupina. Djeca iz ovih istraživanja rođena su između listopada 1997. i prosinca 2004. godine. Pronađena je značajna povezanost između bolesti i srčanog oštećenja uslijed poremećaja lijevog ventrikularnog odvoda, hidorcefalije i izolirane anorektalne atresije. No, budući da je upotreba lijekova bila rijetka, nije bilo moguće donijeti zaključke o toj povezanosti. Zbog mogućnosti da nepravilnosti u koncentracijama hormona štitnjače (moguće uslijed neprilagođene terapije) a ne isključivo korištenje lijekova predstavljaju rizik od razvoja malformacija kod ploda, pažljivo praćenje funkcije štitnjače tijekom trudnoće je nužno i izuzetno važno.

Tijekom trudnoće česta je subklinička hipotireoza. Simptomi hipotireoze su pojava umora, pospanosti i dobitka na težini i teško ih je razlučiti od uobičajenih simptoma tijekom trudnoće. U zemljama koje imaju dostatan unos joda putem jodirane soli, poremećaji funkcije štitnjače u mlađih osoba najčešće su posljedica autoimunih mehanizama, odnosno stvaranja protutijela na vlastito tkivo štitnjače. Kronični autoimuni tireoiditis (naziva se i Hashimotovim tiroiditisom) najčešći je uzrok hipotireoze. Današnje spoznaje upućuju da je taj poremećaj važno prepoznati i prije te ga pozorno pratiti i nakon trudnoće jer su moguća postpartalna pogoršanja bolesti. Važnost kroničnog tireoiditisa prije trudnoće zamijećena je zbog češćih problema s neplodnošću, a povećana je i učestalost spontanih pobačaja (37).

Levotiroksin, sintetski oblik hormona štinjače, u dozama od 25 do 50 msg na dan lijek je prvog izbora na početku. Doziranje se kasnije tirtira prema nalazima tireotropina (TSH). Ukoliko nije potrebno davati hormonsku terapiju pacijentice je potrebno redovito motriti.

Hipertireozu u trudnoći također je važno pratiti. Lijek prvog izbora je uglavnom propiltiouracil jer pruža najviše dostupnih podataka o primjeni tijekom trudnoće. Iako se njegova primjena povezuje s razvojem fetalne strume i hipotirodizma, neliječena hipertireoza predstavlja veći rizik jer se povezuje s preeklampsijom, zatajenjem srca i neželjenim ishodima kod novorođenčeta. Stoga je korist ove terapije veća od potencijalnog rizika za plod (37).

1.6.7. Liječenje infekcija u trudnoći

Infekcije u trudnoći jedan su od najčešćih uzročnika prijevremenog poroda kao i kasnog spontanog prekida trudnoće. Oslabljena prirodna barijera vaginalne flore je zbog utjecaja hormona izmjenjena i trudnice su stoga puno sklonije raznim infekcijama. Međutim, pravovremenim se liječenjem preveniraju kasnije moguće komplikacije. Stoga se trudnicama odmah na početku trudnoće i ženama koje planiraju trudnoću savjetuje učiniti probir (engl. screenig) na spolno prenosive infekcije koje bi mogle ometati normalan razvoj trudnoće. Opasne mogu postati i bakterije koje fiziološki cirkuliraju u području mokraćnog sustava, vagine i crijeva, a nakon narušavanja barijere se ubrzano razmnožavaju.

Infekcije se mogu prenijeti i prolaskom djeteta kroz porođajni kanal pri vaginalnom porodu. Na taj način se dijete može zaraziti virusom Herpes simplexom, spolno-prenosivim virusnim uzročnikom genitalnog herpesa. Kod 70 % slučajeva genitalni je herpes uzrokovan Herpex simplex virusom tipa 2, a u manjem postotku Herpes simplex virusom tip 1, koji uobičajeno izaziva pojavu herpesa na usnicama. Jednom ostvaren kontakt s ovim virusom znači da on trajno ostaje u organizmu. Prva epizoda herpesa obično je najteža a očituje se pojavom mnogobrojnih mjehurića i ranica na genitalnom području. Kasnije ponovljene epizode obično nisu toliko bolne i traju kraće. S obzirom da je riječ o virusnoj bolesti, pojava recidiva je ovisna o samom imunološkom sustavu. U trudnoći najčešće

nije riječ o primarnoj infekciji virusom herpesa, već o recidivu što ukazuje da trudnica već ima cirkulirajuća antitijela IgG koja mogu prijeći posteljicom do fetusa. Pojavnost infekcije kod fetusa u tom je slučaju mala. No, ako su ranice i mjehurići prisutni na koži genitalnog područja tijekom poroda šanse da se dijete zarazi su 2 – 5 %. Randomizirane studije pokazale su da primjena antivirusnih lijekova od 36. tjedna trudnoće smanjuje rizik od širenja virusa i njegovog recidiva. Terapija aciklovirom prije 36. tjedna trudnoće opravdana je samo u slučaju vrlo ozbiljnih infekcija s visokim rizikom prijevremenog porođaja (38).

Najčešće su infekcije mokraćnog sustava, a liječenje se preporuča i kod asimptomatske bakteriurije budući da neliječene mogu dovesti do prijevremenog poroda i pijelonefritisa u 10-15 % trudnica (38). Antibiotici prvog izbora su penicilini i cefalosporini. Drugi izbor su fosfomicin, klindamicin, metronidazol, karbapenemi, nitrofurantoin, sulfonamidi i makrolidi od kojih se preporučuju eritromicin i azitromicin. U slučaju bakterijske rezistencije mogu se primjeniti linezolid, glikopeptidi i kinoloni, no važno je napomenuti da oni posjeduju veći rizik zbog ograničenih podataka o primjeni (39).

Ranije spomenuti tertraciklini su teratogeni i kontraindicirani tijekom trudnoće kao i aminoglikozidi koji se povezuju s kongenitalnom gluhoćom. Flukonazol u dozama većim od 400 mg/dan također se povezuje s rizicima od prirođenih mana.

Preporuke za propisivanje antibiotika tijekom trudnoće prema (39) su sljedeće:

- Antibiotike valja koristiti samo ukoliko je nužno. Odnosno samo kod potvrđenih infekcija (infekcije mokraćnog sustava, pijelonefritis, upala slijepog crijeva, kolecistitis, koriomanionitis), kod asimptomatske bakteriurije te ka prevencija neonatalne sepse.
- Ukoliko je moguće izbjegavati prvo uvođenje terapije u prvom tromjesečju zbog najosjetljivijeg razdoblja za razvoj ploda.
- Odabrati valja siguran lijek što podrazumijeva onaj koji je dulje vremena u primjeni i ima podatke o primjeni tijekom trudnoće.
- Kad god je moguće, birati terapiju jednim lijekom umjesto kombinacije više njih.
- Koristiti valja najnižu dozu koja uzrokuje dovoljan terapijski odgovor.
- Izbjegavati savjetovanje OTC lijekova koji bi mogli ulaziti u interakcije s propisanim lijekom.

1.6.8. Liječenje epilepsije tijekom trudnoće

Epilepsija je bolest koja se mora nastaviti liječiti tijekom trudnoće. Iako više od 90 % trudnica koje boluju od epilepsije završe trudnoću bez negativnih ishoda, ipak se rizik od komplikacija poput preeklampsije, prijevremenog poroda, pa čak i smrtnosti majke i ploda povećava. Žene koje planiraju

trudnoću trebale bi napraviti savjetovanje s liječnikom neurologom-epiletologom u jer ponekad su potrebne titracije doze, a možda i promjena postojeće terapije. Preporuka je suplementacija folnom kiselinom prije začeća budući da većina antiepileptika umanjuje serumske koncentracije i mogu posljedično uzrokovati promjene na neuralnoj cijevi. Preporuča se i genetsko savjetovanje s obzirom na nasljednost epilepsije ovisno o tipu napadaja.

Redovite ginekološke kontrole ultrazvukom također se preporučuju budući da antiepileptički lijekovi poznato uzrokuju malformacije. Na probiru posebno je traganje za malformacijama od 10. do 12. tjedna te 18. do 20. tjedna gestacije. Provodi se i određivanje vrijednosti alfa-fetoproteina u 14.-16. tjednu trudnoće radi traganja za eventualnim oštećenjem neuralne cijevi i anomalije trbušne stijenke. Preporuča se uzimati i dodatke prehrani vitamina D i vitamina K (10 – 20 mg/dan) s obzirom na činjenicu da znatan broj antiepileptika (fenitoin, fenobarbiton, primidon, karbamazepin, topiramat, lamotrigin) inducira jetrene enzime (40).

Budući da teško utvrditi najoptimaliju terapiju zbog nedostatka podataka, uvedeni su registri koji na multinacionalnoj razini prikupljaju podatke o primjeni antiepileptičkih lijekova i ishoda trudnoće za vrijeme terapije. Hrvatska je članica EURAP-a (engl. European Register of Anti-epileptic Drugs and Pregnancy) odnosno Europskog registra antiepileptika i trudnoće pod nacionalnim vodstvom prof. dr. Dinka Vitezića.

Preporuke za primjenu antiepileptičkih lijekova tijekom trudnoće prema Erdeljić Turk i Vitezić 2017. (41):

- Primjena što niže doze koja je učinkovita u kontroli toničko-kloničkih i/ili kompleksnih parcijalnih napadaja.
- Redovito motrenje plazmatske koncentracije antiepileptika tijekom cijele trudnoće. Antiepileptici za koje se preporučuje praćenje su lamotrigin, levetiracetam, oksakarbamazepin, fenitoin i topiramat.
- Izbjegavati kombinacije antiepileptika, posebno onih koje uključuju valproat, karbamazepin i fenobarbiton
- Kod obiteljske anamneze o malformacijama središnjeg živčanog sustava izbjegavati valproat i karbamazepin, osim u slučaju nemogućnosti kontrole bolesti drugim lijekovima.
- Tijekom trudnoće ne preporučuje se zamjena lijeka samo da bi se smanjio rizik od teratogenosti zbog mogućnosti pogoršanja bolesti i povećane izloženosti fetusa antiepilepticima, a nedokazana je korist od zamjene lijeka nakon saznanja o trudnoći koja traje već nekoliko tjedana.

1.6.9. Liječenje depresije tijekom trudnoće

Depresija je česta bolest tijekom trudnoće i pogađa 18 % žena, a na njezin razvoj utječu mnogi čimbenici poput stresa, hormonalnih promjena, razvoja ozbiljnih komplikacija u trudnoći, prethodnog gubitka trudnoće, zlostavljanja ali i činjenica da mnoge žene same odluče prekinuti svoju terapiju antidepresivima u trudnoći. Rizik od ponovne pojave depresije kod žena koje su u prošlosti već imale depresivne epizode u trudnoći se povećava za više od 40 %. Depresija tijekom trudnoće povezana je s niskom porođajnom težinom djeteta (manjom od 2500 g) i prijevremenim rođenjem (prije 37. tjedna trudnoće). Do negativnih ishoda dolazi jer depresija utječe na otpuštanje hormona simpatičkog živčanog sustava, koritkotropin otpuštajućeg hormona, kortizola i katekolamina koji mogu direktno ili indirektno utjecati na njih (42). Uz to, depresija može trudnicu potaknuti na zanemarivanje zdravog načina života odnosno na konzumiranje alkohola, cigareta i neprimjerenu prehranu što sve na kraju ima utjecaj na rast i razvoj fetusa.

Inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) smatraju se lijekovima prvog izbora budući da se dobro podnose i imaju podatke o primjeni. Osim paroksetina, nisu povezani s povećanim rizikom razvoja većih malformacija. Međutim, još uvijek je potrebna nadopuna podataka. Neke nedavne studije pokazale su povećan rizik razvoja kardijalnih poremećaja nakon primjene paroksetina. Uz to, povezuje se sa sindromom sustezanja kod novorođenčadi i perzistentnom plućnom hipertenzijom . Fluoksetin i sertalin imaju više podataka o sigurnosti korištenja naspram escitaloprama. Ograničeni su podatci za primjenu bupropiona, mirtazapina, MAO (monoamino oksidaza) inhibitora i venlafaksina, no prijavljeni rizici smatraju se malim i ovi lijekovi mogu biti prikladni za pacijenticu ako je njihov terapijski odgovor bio dobar u prošlosti (43).

1.7. Bezreceptni lijekovi

Samoliječenje podrazumijeva tretiranje uobičajenih zdravstvenih tegoba pomoću lijekova označenih sigurnim i učinkovitim za primjenu bez liječničkog nadzora. OTC lijekovi su naširoko u primjeni prilikom samoliječenja i dostupni su u svim ljekarnama. OTC pojam prema direktnom hrvatskom prijevodu označava „s druge strane recepture“, a odnosi se na lijekove koji se izdaju bez recepta. Izdavanjem lijeka bez recepta pacijentu se osigurava brža, jednostavnija dostupnost lijeka budući da ga može kupiti u slobodnoj prodaji bez prethodnog posjeta liječniku. Unatoč tome, izdavanje ovakvih lijekova uvjetuje zadovoljenje strogih uvjeta te definira ljekarničku savjetodavnu ulogu (44).

U Hrvatskoj bezreceptni lijekovi i medicinski proizvodi u nadležnosti su Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) na čijim se internetskim stranicama sve informacije vezane uz njihovu regulativu i sigurnost objavljuju i redovito nadopunjuju (www.halmed.hr).

Jednako kao i lijekovi koji se izdaju na recept, bezreceptni lijekovi regulirani su propisima u području lijekova. U postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED, odnosno Europska komisija (u slučaju centraliziranog postupka davanja odobrenja) daju odobrenje te određuju način i mjesto izdavanja lijeka. U postupku davanja odobrenja, provodi se strogo ocjenjivanje kakvoće, sigurnosti i djelotovornosti lijeka na temelju priložene dokumentacije o kakvoći, nekliničkim i kliničkim ispitivanjima.

Zakon o lijekovima u Republici Hrvatskoj definira izdavanje lijeka na recept u sljedećim slučajevima:

- Ako bi mogli predstavljati opasnost, izravnu ili neizravnu, čak i ako se primjenjuju u skladu s odobrenom uputom o lijeku, a koriste se bez nadzora liječnika.
- Ako se često i u velikim razmjerima primjenjuju nepravilno te bi na taj način mogli predstavljati izravnu ili neizravnu opasnost za zdravlje ljudi.
- Ako sadrže tvari ili njihove pripravke čije je djelovanje i/ili nuspojave prethodno potrebno dodatno ispitati.
- Ako ih liječnik obično propisuje za parenteralnu primjenu odnosno u obliku injekcija.

Ukoliko se lijek odnosi na bilo koje od navedenih točaka, ne može dobiti odobrenje za izdavanje bez recepta. Status bezreceptnog lijeka mogu dobiti samo lijekovi izrazito povoljnog sigurnosnog profila za koje ne treba liječnička preporuka jer su namijenjeni liječenju simptoma ili određenih stanja koje pacijent može lako prepoznati sam i ne zahtjevaju nužan liječnički nadzor.

Bezreceptni lijek može sadržavati jednu ili više djelatnih tvari u kombinaciji koje mogu biti kemijskog ili biljnog podrijetla. Mogu biti kemijsko-sintetski ili biljni lijekovi, tradicionalni biljni lijekovi i lijekovi s utvrđenom dugotrajnom medicinskom primjenom.

Iako su obično bezreceptni lijekovi indicirani za liječenje blažih stanja, isto kao i lijekovi koji se izdaju na recept mogu izazvati izazvati nuspojave i ulaziti u interakcije s drugim lijekovima, hranom ili nekim dodacima prehrani. Svaku sumnju na nuspojavu lijeka važno je prijaviti HALMED-u koji sukladno Zakonu o lijekovima i Pravilniku o famrakovigilanciji u Republici Hrvatskoj te podatke prikuplja, bilježi i obrađuje. Prikupljanje ovih podataka od iznimne je važnosti za bolje razumijevanje sigurnosnog profila lijeka te u skladu s tim njegovo propisivanje, izdavanje i korištenje. Također, bezreceptni lijekovi moraju se uzimati u točno određenim dozama i u preporučenom vremenu. Stoga je važno da svaki pacijent prije primjene bezreceptnog lijeka pažljivo pročita priloženu uputu o lijeku te se o svim pitanjima i mogućim nejasnoćama posavjetuje sa svojim liječnikom odnosno ljekarnikom (45).

1.7.1. Primjena bezreceptnih lijekova u trudnoći

Bezreceptni lijekovi u velikoj se mjeri koriste u samoliječenju tijekom trudnoće, što pokazuju brojni dostupni podatci. Više od 90 % trudnica uzima bezreceptne lijekove i pritom mora imati na umu da izlaže i sebe i svoje dijete mogućim toksikološkim učincima. Najčešće tegobe za koje trudnice uzimaju lijekove su mučnine, povraćanje, žgaravica, bolovi u leđima, opstipacija, glavobolja ili kašalj. Svaki od lijekova za liječenje ovih stanja zahtjeva pomni odabir i prilagodbu kako bi bio siguran za primjenu. Posljednjih je godina svjesnost o važnosti istraživanja o djelovanju lijekova tijekom trudnoće povećana i intenzivno se radi na nadopuni baza podataka. Danas je dostupno nekoliko internetskih stranica i baza s istraživačkim studijama koje liječnicima i ljekarnicima olakšavaju pretraživanje podataka o sigurnosti i lakšu procjenu rizika i koristi (27).

- Centar za kontrolu i prevenciju bolesti:
  http://www.cdc.gov/pregnancy/meds (sadrži podatke za pacijente, poveznice na druge stranice i baze podataka o lijekovima tijekom dojenja LacMed)
- Nacionalna knjižnica medicine:
  http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm (dostupne informacije za liječnike i pacijente)
- Udruga stručnjaka za informacije o teratologiji:
  http://www.mothertobaby.org/fact-sheets-s13037
- Sveučilište u Torontu, Dječja bolnica, MotherRisk program:
  http://www.motherisk.org/women/drugs.jsp (sadrži liste lijekova, uključujući bezreceptne lijekove)
  http://www.motherisk.org/women/mothernature.jsp (sadrži liste biljnih lijekova i proizvoda)
- Američka Udruga za hranu i lijekove (FDA):
  http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/WomensHealthTopics/ucm117976.htm#Medicine_and_Pregnancy (informacije dostupne pacijentima)

Mogući problem koji se javlja kod ovih baza je što nisu uvijek i svima dostupne i često je za njihovo pregledavanje potrebna registracija ili članstvo. U idealnom slučaju baze bi bile dostupne svim zdravstvenim stručnjacima u bilo kojoj državi na minimalno engleskom jeziku i bile bi redovito ažurirane s najnovijim podatcima. Idealne baze sadržavale bi podatke o mogućim bolestima i stanjima kod žena reproduktivne dobi, prevalenciju korištenja lijekova za ta stanja, informacije o ozbiljnosti bolesti ili stanja i procjenjenu nužnost lijekova za liječenje. Također, sadržavale bi informacije o mogućim neželjenim učincima na plod te bi sve bile utemeljene postojećim istraživanjima.

1.7.2. Analgetici i antipiretici

Lijek izbora protiv bolova i visoke temperature u bezreceptnom režimu izdavanja je paracetamol s obzirom na dobro istraženi sigurnosni profil. Svoj analgetički učinak temelji na središnjoj inhibiciji ciklooksigenaze. Zbog izostanka perifernog učinka, paracetamol nema protuupalno djelovanje. Koristi ga gotovo dvije trećine trudnica za ublažavanje tih simptoma, posebno tijekom prvog tromjesečja (46). Postoje studije koje povezuju korištenje paracetamola tijekom trudnoće s nekim mogućim negativnim učincima na dijete, no nisu bile dovoljno definirane da bi se napravila čvrsta povezanost. Na primjer, studije koje povezuju korištenje paracetamola s mogućima poremećajem pozornosti s hiperaktivnošću. Međutim, velika američka studija napravljena na uzorku od 16 110 djece nakon izloženosti paracetamolu tijekom trudnoće nije našla na povećani rizik od razvoja prirođenih mana. Također se pokazalo da je kod trudnica koje su koristile paracetamol za snižavanje temperature bio smanjen rizik nastanka nedostatka na licu i gastroshijaze, budući da visoka tjelesna temperatura majke povećava njihov rizik (47). Svi dostupni podatci o korištenju paracetamola tijekom trudnoće kao samostalnog pripravka i u preporučenim dnevnim dozama upućuju na njegovu sigurnost tijekom cijele trudnoće.

Nesteroidni protuupalni lijekovi ili NSAR najznačajniji su ljekovi protiv boli i upale. Djelovanje ostvaruju inhibicijom ciklooksigenaze u ciklusu arahidonske kiseline. Za nesteroidne antireumatike poput ibuprofena ili naproksena postoje različite preporuke s obzirom na vrijeme primjene odnosno gestacijsku dob tijekom trudnoće. Nedavne studije nisu pokazale povećan rizik od negativnih učinaka NSAR lijekova korištenih tijekom prvih 6 tjedana trudnoće. NSAR lijekovi ne preporučuju se tijekom poslijednjeg tromjesečja zbog prijevremenog zatvaranja ductus asteriosusa i posljedične plućne hipertenzije u novorođenčadi (30).

Primjena acetilsalicilne kiseline (ASK) u istraživanjima nije pokazala povećan rizik od prirođenih anomalija izuzev gastroshijaze. Međutim, pokazalo se da korištenje ASK u vrlo ranoj trudnoći povećava rizik od spontanog pobačaja i pojačanog krvarenja kod majke i fetusa tijekom zadnjeg tromjesečja. Dugotrajna primjena NSAR lijekova uključujući acetilsalicilnu kiselinu preporučuje se samo kod specifičnih indikacija tijekom trudnoće (48).

1.7.3. Antacidi, lijekovi protiv proljeva i nadutosti

S obzirom na čestu pojavu žgaravice tijekom trudnoće mnoge trudnice potraže lijek za brzo olakšanje simptoma u ponudi bezreceptnih lijekova, posebno u zadnjem tromjesečju. Antacidi neutraliziraju želučanu kiselinu stvarajući sol i vodu i blago povećavajući pH želuca. Prednost antacida je brzina djelovanja, no djeluju relativno kratko pa ih je potrebno uzimati češće. Potreban je oprez kod istovremenog uzimanja s drugim lijekovima jer mogu s njima stvarati kompleske i ometati njihovu

resorpciju. Također, interakcije s drugim lijekovima mogu biti uzrokovane promjenom pH želuca. Na primjer, pripravke željeza ili azitromicin s antacidima valja uzeti u razmaku od minimalno dva sata. Antacidi koji sadrže aluminij, kalcij ili magnezij smatraju se lijekovima prvog izbora za liječenje dispepsije ili žgaravice tijekom trudnoće. Međutim, potreban je oprez kod većih doza, budući da se antacidi koji sadrže kalcij povezuju s mliječno-alkalnim sindromom, a oni koji sadrže aluminij mogu djelovati neurotoksično (49).

Selektivni blokatori H2-histaminskih receptora poput ranitidina mogu se koristiti tijekom bilo kojeg mjeseca trudnoće jer nisu pokazali teratogeno djelovanje. Isto vrijedi i za inhibitore protonske pumpe koji su također dostupni kao OTC lijekovi. Veća istraživanja nisu pokazala povećanje rizika od razvoja malformacija, prijevremenog rođenja djeteta ili spontanih pobačaja (31).

Uzroci proljeva tijekom trudnoće jednaki su uzrocima i prije ovog stanja, a mogu biti trovanje hranom, ili neke bolesti poput sindroma iritabilnog kolona. Dugotrajan proljev može trudnicu iscrpiti i dovesti do dehidracije, što može imati posljedice za oboje i majku i dijete. Preporuka je koristiti oralne rehidracijske soli. Lijek protiv proljeva, indapamid, preporuča se izbjegavati tijekom trudnoće budući da za njega postoje oprečni podatci o sigurnosti. Iako ga Američko društvo za gastronterologiju smatra sigurnim, postoje istraživanja koja ga povezuju s nižom porođajnom težinom kod novorođenčadi (49).

Promjena položaja crijeva tijekom trudnoće može izazvati nadutost i vjetrove, za što trudnice traže pomoć ljekarnika. Simetikon je smjesa polidimetilsiloksana i silikon dioksida koji mijenjanju površinsku napetost mjehurića plina u smjesi hrane i sluznici probavnog trakta. Mjehurići se razgrađuju i bivaju uklonjeni pomoću crijevne peristaltike. Djelovanje simetikona isključivo je fizikalno, nema sudjelovanja u kemijskim reakcijama i farmakološki su inertni. Stoga se negativni učinci tijekom trudnoće ne očekuju.

Opstipacija u trudnoći je česta zbog hormonskih promjena ali i direktnog pritiska na debelo crijevo. Volumni laksativi povećavaju volumen čvrstih ostataka koji se ne mogu apsorbirati. Time povećavaju peristaltiku crijeva i olakšavaju pražnjenje. Osmotski laksativi poput laktuloze smanjuju apsorpciju tekućine iz crijeva i povećavaju time sadržaj vode u stolici. Kod opstipacije preporuka je polietilenglikol 3350 jer ima minimalnu sistemsku resorpciju unatoč manjem broju dostupnih podataka o sigurnosti. Unatoč maloj vlastitoj resorpciji, mogu utjecati na resorpciju drugih lijekova te se savjetuje uzeti ih u razmaku od najmanje dva sata od druge terapije. Primjena većih doza laktuloze može uzrokovati pojačan gubitak kalija. Proizvodi koji sadrže bizmut ili mineralna ulja svakako treba izbjegavati jer su pokazali sličan negativan učinak acetilsalicilnoj kiselini (50).

1.7.4. Antihistaminici

Trudnice koriste antihistaminike za liječenje alergijskog rinitisa, no i protiv mučnina. Antihistaminici smanjuju alergijske simptome posredovane histaminom budući da su antagonisti histaminskih H1-receptora. Na našem je tržištu više antihistaminika druge generacije, na primjer loratadin, cetrizin, feksofenadin, iako se oni prve generacije smatraju sigurnim za korištenje tijekom trudnoće. Druga generacija antihistaminika još nije dovoljno istražena. Ipak dostupni podatci ne pokazuju veliko povećanje rizika od neželjenih učinaka. U jednoj je studiji prikazana neznatno povećana incidencija hipospadije u muške djece nakon izloženosti loratadinu tijekom trudnoće, no nije bila dokazana u drugim istraživanjima. Feksofenadin se povezivao sa spontanim pobačajima u ranoj trudnoći u istraživanjima rađenim na životinjama, no s obzirom da ista nisu provedena na ljudskom uzorku, povezanost se ne može potvrditi.

Podatci o sigurnosti primjene topiklanih antihistaminika poput klorpiramina ili dimetidindenmaleata nisu dostupni, iako se neželjeni učinci zbog vrlo niske sistemske resorpcije ne očekuju (51).

1.7.5. Topikalni antimikotici

Budući da su trudnice sklonije nastanku gljivičnih infekcija, često će potražiti brzi savjet u ljekarni u obliku topikalnih pripravaka. Posebno su podložne vaginalnim infekcijama čiji je uzročnik najčešće gljivica Candida albicans, no bilo gdje na koži, vlasištu ili noktima mogu se javiti i dermatomikoze. Podatci su dostupni za lijekove mikonazol, klotrimazol i nistatin koji su dobro istraženi i smatraju se sigurnim za korištenje tijekom trudnoće. Sistemska resorpcija mikonazola je 1 %, kod klotrimazola se povećava na 10 %, dok je kod nistatina zanemariva. Unatoč tome njihova je primjena u prva tri mjeseca trudnoće indicirana samo uz preporuku liječnika (52).

1.7.6. Dekongestivi

Prema istraživanju svaka četvrta trudnica u nekom će dijelu trudnoće patiti od začepljenog nosa bilo uslijed respiratorne infekcije, alergijskog rinitisa ili čestog fenomena u trudnoći zvanog trudnički rinitis. Progesteron pojačava prokrvljenost sluznice nosa uzrokujući njeno otjecanje. Ovo stanje može potrajati šest tjedana, ponekad i duže, često remeti kvalitetu spavanja trudnice, a postaje opasno ukoliko dovede do sindroma opstruktivne apneje u snu. Nadalje, povezuje se s gestacijskom hipertenzijom i zastojem rasta ploda.

Psedudoefedrin, dekongestiv koji se nalazi u mnogim kombiniranim bezreceptnim proizvodima, pokazao je povezanost s prirođenim anomalijama poput gastroshize, crijevne atrezije i karniofacijalnih poremećaja. Iako se ovdje radilo o studijama s malim uzorkom ispitanika, njegovo se korištenje tijekom trudnoće ne preporučuje. Prekomjerna doza ovog sistemskog dekongestiva može izazvati snažnu stimulaciju SŽS-a, kardiovaskularni kolaps i komu. Antacidi povećavaju njegovu apsorpciju.

Postoji samo nekoliko manjih studija s topikalnim (nazalnim) dekongestivima (nafazolin, oksimetazolin, ksilometazolin), koje nisu pokazale značajan rizik od razvoja prirođenih malformacija. Unatoč tome, preporuka je izbjegavati dekongestive tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Zbog rebound učinka - sekundarne vazodilatacije i pogoršanja kongestije, ovi lijekovi mogu kod pacijenata izazvati navikavanje. Stoga se duljina njihove primjene ograničava na maksimalno sedam dana. Kao pomoć pri olakšanju simptoma savjetuje se korištenje sprejeva za nos na bazi morske vode (53).

1.7.7. Antitusici, mukolitici i ekspektoransi

Za umirenje kašlja u bezreceptnom režimu izdavanja lijekova postoje antitusici s centralnim ili perifernim djelovanjem, mukolitici i ekspektoransi. Antitusici smiruju kašalj, no nemaju djelovanje na sam uzrok kašlja. Dekstrometorfan, opioidni antitusik s centralnim djelovanjem ima izravan učinak na dišni sustav. Umanjuje učestalost i intenzitet suhog, neproduktivnog kašlja. Tijekom trudnoće može se koristiti kratkotrajno budući da istraživanja nisu pokazala povezanost s nepovoljnim ishodima za plod uslijed izloženosti. Butamirat je sintetski antitusik također sa središnjim djelovanjem u centru za kašalj SŽS-a. Ovaj lijek spriječava suh i nadražujući kašalj, relaksira bronhalnu muskulaturu, no njegova primjena tijekom trudnoće nije dozvoljena posebno ne u prvom tromjesječju (54).

Mukolitici acetilcistein, bromheksin i ambroksol koriste se za olakšavanje iskašljavanja budući da djeluju sekretolitički i sekretomotorički. Acetilcistein i bromheksin mogu se koristiti tijekom trudnoće, dok se primjena ambroksola ne preporučuje, posebno ne u prvom tromjesečju. Međutim, ne preporučuje se istodobna primjena antitusicima budući da mogu uzrokovati zastoj sekreta. Acetilcistein valja uzeti u razmaku minimalno dva sata kod terapije na primjer, penicilinom jer može umanjiti antibiotski učinak.

Gvaifenazin je eskpektorans koji se koristi za liječenje produktivnog kašlja i nalazi se u kombiniranim pripravcima za liječenje simptoma prehlade. Budući da nema podataka o njegovom utjecaju na plod prilikom korištenja u trudnoći, korištenje se u tom periodu ne preporučuje (54).

Tablica 7. Bezreceptni lijekovi koji se koriste u trudnoći i njihova klasifikacija prema FDA. Prilagođeno prema Servey i Chang 2014. (55).

Djelatna tvar	**Skupina lijeka/Djelovanje**	**FDA kategorija**	**Preporuka/Komentar**
Paracetamol	Analgetik, antipiretik	B	Lijek izbora tijekom cijele trudnoće

Ibuprofen	NSAR analgetik	C u I. i II. tromjesečju, D u III. tromjesečju	Izbjegavati trajnu primjenu posebno u 3. tromjesečju
ASK	Analgetik	C u I. I II., D u III.	Izbjegavati, osim u posebnim indikacijama u dozama do 100mg/dan
Aluminijev hidroksid	Antacid	Nema podataka	Općenito siguran za kratkotrajno korištenje, oprez zbog moguće neurotoksičnosti
Kalcijev karbonat	Antacid	Nema podataka	Lijek izbora, kod veće doze rizik od mliječno-alkalnog sindroma
Magnezijev hidroksid, Magnazijev karbonat	Antacid	Nema podataka	Smatra se sigurnim tijekom trudnoće
Simetikon	Antiflatulant	C	Ograničeni podatci, smatra se sigurnim s obzirom da nema sistemske resorpcije
Ranitidin	Selektivni H_2 – receptor antagonist	B	Lijek izbora
Omeprazol	Inhibitor protonske pumpe	B/C	Samo u slučaju neuspjeha terapije s ranitidinom
Loperamid	Antidijaroik	C	Ograničeni podatci, liječenje maksimalno dva dana
Polietilenglikol 3350	Volumni laksativ	C	Lijek izbora, nema sistemske resorpcije

Laktuloza	Osmotski laksativ	B	Ograničeni podatci, korištenje uz preporuku liječnika
Loratadin	Antihistaminik	B	Ograničeni podatci na ljudskom uzorku
Nafazolin	Dekongestiv	C	Izbjegavati
Ksilometazolin	Dekongestiv	C	Ograničeni podatci, izbjegavati
Klotrimazol	Topikalni antimikotik	B	Ograničeni podatci, izbjegavati primjenu u I. tromjesečju
Dektrometorfan	Opiodini antitusik	A	Dozvoljeno kratkotrajno korištenje
Butamirat	Antitusik	C	Ne preporučuje se korištenje tijekom trudnoće
Acetilcistein	Mukolitik	B	Lijek izbora
Bromheksin	Mukolitik	B	Dozvoljeno kratkotrajno korištenje
Gvaifenazin	Ekspektorans	Nema podataka	Izbjegavati korištenje

1.8. Dodaci prehrani

Dodaci prehrani su pripravci iz koncentriranih izvora hranjivih ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom. Svrha im je dodatno obogatiti uobičajenu prehranu tvarima koje se ne unose u organizam u dovoljnoj količini s krajnjim ciljem održavanja ljudskog zdravlja. Oni, za razliku od lijekova, ne služe liječenju već isključivo pomažu u održavanju zdravlja. Hranjive i druge tvari koje čine dodatke prehrani su na primjer vitamini, minerali, bjelančevine, aminokiseline, masne kiseline, inulin, celuloza, bilje i ljekovito bilje te njihovi ekstrakti ili koncentrati, prirodni enzimi i koenzimi, žive kulture mikroorganizama, metaboliti žlijezda, pčelinji proizvodi i njihove mješavine i druge tvari (44).

Dodaci prehrani na tržište se stavljaju u obliku tableta, kapsula, praha, tekućine, čajeva, kapi, sirupa i slično. Na svojoj deklaraciji obavezno moraju nositi oznaku „dodatak prehrani“. Od uobičajene hrane

razlikuju se po činjenici da sadrže sastojke čija određena količina ima određeni utjecaj na zdravlje. Stoga je uz njih uobičajeno navođenje zdravstvenih tvrdnji. Na primjer, odobrena zdravstvena tvrdnja za alfa-linolensku kiselinu jest: „Alfa-linolenska kiselina doprinosi održavanju normalne razine kolesterola u krvi.“ Ova se tvrdnja smije koristiti samo uz hranu koja je izvor količine alfa-linolenske kiseline prema tvrdnji izvor omega-3 masnih kiselina a regulirano je Pravilnikom o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama. Nakon ulaska Hrvatske u Europsku uniju usvojen je europski zakonodavni okvir, odnosno sve uredbe i direktive o hrani i dodacima prehrani kojima se od tada reguliraju (56).

Kvaliteta dodatka prehrani i njegovi aktivni sastojci utječu na ukupnu zdravstvenu ispravnost tog proizvoda i nužno ih je kontrolirati. Kategorija dodataka prehrani u Republici Hrvatskoj regulirana je Zakonom o hrani iako je njihova učinkovitost, kao i farmaceutski oblik puno bliži lijekovima. Ponovno, važno je istaknuti kako njihova uloga nije liječiti, već održati zdravlje što ih zapravo razlikuje od samih lijekova (57).

1.8.1. Potrebe za makro i mikronutrijentima tijekom trudnoće

Tijekom trudnoće povećana je potreba za energijom kroz prehranu. Postoje matematički modeli koji preporučuju prosječnih 320 kcal više unesenih hranom u jednom danu tijekom drugog i trećeg tromjesečja. Prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA engl. European Food Safety Authority) povećane potrebe u prvom tromjesečju su za 70 kcal po danu, u drugom iznose dodatnih 260 kcal, a u posljednjem do 500 kcal više dnevno. Međutim, u praksi je kod većine žena to dodatnih 200 kcal po danu budući da je tjelesna aktivnost nešto smanjena, a lipoliza i skladištenje masti povećano. Pretjeran unos kalorija i makronutrijenata (proteini, masti, ugljikohidrati) zapravo može imati prilično negativan ishod, posebno u žena koje su prije trudnoće imale prekomjernu tjelesnu masu. Kod njih se povećava rizik od pobačaja, gestacijskog dijabetesa, preeklampsije i razvoja dijabetesa i pretilosti kod njihove djece u odrasloj dobi. Pothranjenost majke također se povezuje s negativnim ishodima. Kod majki koje su prije začeća imale BMI (engl. Body Mass Index, indeks tjelesne mase) manji od 18, povezuje se rizik od ograničenja rasta ploda, niske porođajne težine (<2500 g) i smanjenog rasta s obzirom na gestacijsku dob. Ovi rizični faktori pak mogu imati utjecaj na rast i razvoj djetata nakon rođenja pa i smrtnost (58). Unošenje samo potrebnih kalorija nije dovoljno za optimalnu opskrbu fetusa, budući da je kvaliteta prehrane zapravo najvažnija, kao i unos specifičnih nutrijenata tijekom određenih razvojih perioda.

Rizik od razvoja bolesti u odrasloj dobi djeteta određen kroz majčinu prehranu već u periodu prije začeća, tijekom trudnoće i u ranom djetinjstvu. Na primjer, zbog neprimjerene prehrane majke inzulinski odgovor djeteta na unešenu hranu se povećava što posljedično može uzrokovati umanjen rast mišića, uključujući srčani mišić te rast i razvoj nefrona i kostiju. Ukoliko se prehrana poboljša u

ranom djetinjstvu ovog djeteta, ono će dobivati na težini puno više nego u normalnim uvjetima i povećat će se rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma. U odrasloj dobi, s obzirom na smanjen broj nefrona i srčanih stanica, može doći do razvoja hipertenzije i zatajenja rada srca (59).

Skupinu s posebnim nutritivnim potrebama tijekom trudnoće čine adolescentice. Iako do danas nije potpuno razjašnjen pravi uzrok, trudnoće u adolescentica često završavaju prijevremenim rođenjem i niskom porođajnom težinom djeteta. Pokazalo se da uz biološku nezrelost, ulogu u razvoju komplikacija ima neprimjerena prehrana kao što je preskakanje doručka, neprikladne dijete, te energetski bogata hrana. Čak i uz normalno dobivanje na težini tijekom sva tri tromjesečja, majke tinejđerske dobi ne mogu primjereno skladištiti masnoće u organizmu koje su važne za pravilan razvoj ploda. Govori se o određenom „prehambenom natjecanju“ između ploda i mlade majke posebno radi hormonskih izmjena i povećane potrebe za makro i mikronutrijentima. U ovom slučaju malnutricija bi se mogla spriječiti dodacima prehrani koji sadrže dovoljno folne kiseline, željeza, cinka, vitamina C i vitamina D, no zbog neznanja mladih trudnica i činjenice da je većina ovih trudnoća neplanirana, to često nije moguće.

Majke s većim brojem trudnoća i komplikacijama u prijašnjim trudnoćama poput prijevremenog rođenja ili preeklampsije, također bi trebale obratiti pozornost na svoju prehranu i suplementaciju mikronutrijentima radi moguće prevencije. Prema rezultatima jedne švedske studije trudnoće majki koje su u prehrani imale veće količine svježeg voća i povrća, cjelovitih žitarica, ribe i dovoljnih količina vode imale su manji rizik od razvoja neželjenih događaja u odnosu na one majke koje se tijekom trudnoće nisu zdravo hranile (60).

1.8.1.1. Dobitak na težini tijekom trudnoće

Težina žene prije trudnoće može utjecati na plodnost, tijek trudnoće i sam porod, ali i zdravlje djeteta. Stoga bi žene trebale težiti tome da ostvare svoju najzdraviju težinu prije nego postanu trudne.

Prema amričkom Institutu za medicinu nacionalne akademije znanosti nastale su preporuke za zdravo dobivanje na težini tijekom trudnoće u odnosu na indeks tjelesne mase (BMI). Ove su preporuke opisane u tablici 7. Međutim, one se ne mogu primjeniti na žene s dijabetesom čiji broj u populaciji značajno raste. Preporuka za žene s dijabetesom je što manji dobitak na težini, čak i ispod najniže preporuke u tablici 7 budući da se pokazalo da vodi puno manjem broju štetnih ishoda trudnoće za majku i dijete. Poznata izreka „jesi za dvoje“ odavno je odbačena i preporuka je, kako je ranije već opisano, uzimati nutritivno kvalitetniju hranu umjesto unosa većih količina „praznih“ kalorija.

Pretjerani dobitak na težini tijekom trudnoće dovodi do morfoloških promjena posteljice i povećava se rizik od sistemskih upalnih procesa. Kod pretilih žena pokazalo se da gubitak na težni prije začeća

značajno utječe na smanjenje rizika od prekomjerene tjelesne težine novorođečeta i smrtnosti. Iako pretilost predstavlja navedene rizike, prehrana ovih majki mora biti raznolika i ne preporuča se unostiti manje od 1600 kcal u danu (61).

Tablica 8. Preporučeni dobitak na težini tijekom trudnoće. Prilagođeno prema Rasmussen i sur. 2009. (62).

Težina	**BMI prije trudnoće (kg/m^2)**	**Raspon preporučenog ukupnog dobitka na težini (kg)**		**Stopa preporučenog dobivanja na težini po tjednu u II. i III. tromjesečju (kg)**
		Jednoplodna trudnoća	**Blizanačka trudnoća**	
Pothranjenost	< 18,5	12,5 – 18	Nema preporuke	0,5
Normalna težina	18,5 – 24,9	11,5 – 16	16,8 – 24,5	0,4
Prekomjerna težina	25 – 29,9	7 – 11,5	14,1 – 22,7	0,3
Pretilost	≥ 30	5 – 9	11,4 – 18,1	0,2

1.8.2. Mikronutrijenti u dodacima prehrani tijekom trudnoće

Sukladno povećanju potrebe za energijom, povećava se i potreba za unosnom mikronutrijenata (vitamina i minerala) s obzirom da su prepoznate poveznice između nedostatka pojednih vitamina, minerala ili elemenata u tragovima i određenih razvojnih poremećaja.

Kvalitetna je prehrana ključna za unos dovoljno mikronutrijenta i ishod zdrave trudnoće, no danas se može složiti da to često nije slučaj. Stoga se trudnicama preporučuju dodaci prehrani koji sadrže preporučene količine vitamina, minerala ili elemenata u tragovima koji će zadovoljiti dnevne potrebe i osigurati povoljan učinak. Poznato je da se,na primjer, nadoknadom folne kiseline u obliku dodatka prehrani već u periodu prije trudnoće značajno može smanjiti rizik od oštećenja neuralne cijevi (6).

1.8.2.1. Željezo

Željezo koje je sastavnica hemoglobina, mioglobina i brojinih enzima ima važnu ulogu u mnogim biološkim procesima u organizmu. Tijekom trudnoće najvažnija uloga je u transportu kisika u tkiva do posteljice i fetusa. Također, zbog fizioloških promjena mora se nadokanditi broj crvenih krvnih stanica. Manjak željeza uzorkuje anemiju, jedan od najčešćih zdravstvenih problema u svijetu, a posebno u zemljama u razvoju. Iako se može unijeti hranom (zeleno lisnato povrće, mahunarke, meso i riba)

ponekad količine nisu dovoljne te se preporuča suplementacija željezom u dodacima prehrani. Većina željeza nije u hem obliku koji se bolje resorbira u organizmu, no njegova se resorpcija može pogoršati uz unos polifenola i fitata (soli fitične kiseline) pa se preporuča primjena uz vitamin C ili unos životinjskih bjelančevina (meso i riba).

Tijekom trudnoće potrebe za željezom rastu do trećeg mjeseca, usporedno s fetalnim tkivima. Prijenos do fetusa od majke regulirano je složenim mehanizmima koji uključuju otpuštanje željeza iz majčine jetre, u kojoj je skladišten kao feritin, u cirkulaciju u obliku Fe^{2+}, gdje prolazi kroz placentu i dolazi do fetusa uz pomoć transportnih proteina. Ovdje se odvija oksidacija do oblika Fe^{3+}, ponovno skladištenje u obliku feritina i prijenos do cirkulacije fetusa još uvijek povezanog uz trasferin.

Rizici manjka željeza tijekom trudnoće su smanjeni rast i razvoj ploda, prijevremeno rođenje, niska porođajna težina i krvarenja nakon poroda. Povezuje se i s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti potomka u odrasloj dobi. Međutim, prekomjerne količine željeza također mogu imati negativan utjecaj kao što je oksidativni stres zbog prekomjernog broja slobodnih radikala, lipidna peroksidacija koja dovodi do ošećenja lipidnih ovojnica i njihovih uništenja, poremećaji u metabolizmu glukoze i gestacijska hipertenzija. Nuspojave previsokog unosa željeza uključuju mučninu, zatvor, povraćanje i proljev.

Internacionalne preporuke za suplementaciju željezom tijekom trudnoće su između 27 i 30 mg po danu i obično se uvode od 12. tjedna gestacije. Savjetuje se individualno doziranje s obzirom na krvne nalaze. Suplementi željeza uglavnom se najbolje resorbiraju ukoliko se uzimaju na prazan želudac uz dodatak vitamina C. Visoke doze željeza koje se uzimaju na prazan želudac uz kombinaciju cinka blokiraju resorpciju cinka, pa se istovremena primjena ne preporučuje (63).

1.8.2.2. Jod

Jod je kao sastavnica tiroidnih hormona važan za održavanje njihove funkcije, uglavnom kod rasta i razvoja organa i tkiva, dalje u metabolizmu glukoze, proteina, lipida, kalcija, fosfora, te kod termogeneze. U organizmu jod se nalazi u svojem organskom obliku vezan uz tireoglobulin. Nedostatak joda posljedično uzrokuje manjak cirkulirajućih hormona štitnjače, povećanje TSH i na kraju hipertrofiju štitne žlijezde, odnosno gušavost (64).

Potrebe za jodom tijekom trudnoće se znatno povećavaju s obzirom da se sinteza hormona štitnjače kod majke povećava za 50 % jer se fetalni TSH počinje proizvoditi tek nakon 12. tjedna gestacije, a sinteza hormona odvija se kod fetusa tek između 18. i 20. tjedna. Dodatno, povećan je gubitak joda urinom tijekom trudnoće (11). Stoga tijekom prve polovice trudnoće, plod ovisi isključivo o majci za dovoljne količine tiroidnih hormona. Ukoliko je unos joda majke nizak, posljedično je niska sinteza

hormona. Budući da su hormoni štitnjače potrebni za normalnu migraciju neurona, mijelinizaciju i sinaptički prijenos, manjak joda može uzrokovati ireverzibilne posljedice u mozgu djeteta. Značajan manjak joda uzrok je razvoja mentalne retardacije s padom IQ-a do 20 jedinica, povezan je s razvojem gušavosti i kretenizma kod djece, dok je mali do umjerni manjak povezan s razvojem hipotireodizma (11).

U općoj populaciji manjak joda moguće je preventirati konzumacijom jodirane soli. Međutim posljednjih godina predstavlja se mogući problem s obzirom na upozorenja za uzimanje što manjih količina soli, popularizaciju himalajske soli, te biljnog i organskog mlijeka (koje sadrži otprilike 40% manje joda nego komercijalno mlijeko u trgovinama). Prema podatcima postoji pad u unosu joda za čak 50% od 1970. do 1990. godine (62).

Trenutne su preporuke za sve trudnice za dnevni unos joda između 150 i 250 μg. Starijim trudnicama i onima s blizanačkim trudnoćama savjetuju se veći unos joda. Kao izvor joda savjetuje se kalij jodid, a ne kelp s obzirom da sadrži varijabilne količine joda i može sadržavati veće koncentracije teških metala. Soja može inhibirati apsorpciju joda i utjecati na sintezu hormona, no to je moguće izbjeći pravilnom suplementacijom (62).

Dakako, postoje podatci štetnog učinka nakon unosa prevelikih količina joda. Opisao ih je Connelly sa suradnicima 2012. godine. Majke su uzimale 12,5 mg dnevno joda iz različitih suplementata što je uzrokovalo razvoj kongentialne hipotireoze u tri slučaja. Dvoje djece je bilo liječeno levotiroksinom u trajanju od tri tjedna, a kod jednog je bila potrebna kronična terapija. Iako nije postavljena dijagnoza gušavosti, trajne posljedice nisu još poznate. Ovi su slučajevi još jednom naglasili potrebu za savjetovanjem zdravstvenih stručnjaka prema trudnicama o korištenju prenatalnih vitamina i minerala (64).

1.8.2.3. Folna kiselina

Folat je generički pojam koji se odnosi na prirodne folate prisutne u hrani (zeleno lisnato povrće, kupus, rajčica, naranče, cjelovite žitarice) i folnu kiselinu, sintetički oblik koji se nalazi u dodacima prehrani i obogaćenoj hrani. Folna kiselina ključna je u sintezi nukleinskih kiselina i aminokiselina metionina, cisteina, glicina i histidina, te u reakcijama metiliranja. Aktivni oblik folata je koenzim u prijenosu ugljikovih jedinica od jednoj spoja do drugog. Manjak folne kiseline može uzorkovati anemiju, leukopeniju i trombocitopeniju (65).

Na status folne kiseline utječu genetske promjene u metabolizmu folata, odnosno izmjene na genu enzima 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze (MTHFR, engl. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase). Česti polimorfizam na genu enzima MTHFR poznat i kao MTHFR c.677C>T polimorfizam,

rezultira termolabilnim enzimom i njegovom smanjenom aktivnošću. Ovisno o populaciji 20 do 53 % osoba može naslijediti jednu tiamin kopiju (677C/T genotip), odnosno 3 do 32 % osoba može naslijediti dvije kopije (677T/T genotip). MTHFR katalizira redukciju 5,10-metilentetrahidrofolata u fiziološki aktivan oblik 5-metil-tetrahidrofolat čime nastaje koenzim potreban za stvaranje metionina i homocisteina. Aktivnost MTHFR značajno se smanjuje kod heterozigota 677C/T (-30 %) i homozigota 677T/T (-65 %) u odnosu na osobe s genotipm 677C/C. Homozigoti za mutacije (677T/T) povezuju se s nižim koncentracijama folata u crvenim krvnim stanicama i većim koncentracijama homocisteina u krvi (66).

Primjena folne kiseline u dozi od najmanje 400 μg (kao jedan aktivni sastojak ili u kombiniranim proizvodima) pokazala je u brojnim studijama značajno smanjenje rizika od oštećenja neuralne cijevi. Folna kiselina potrebna je za razvoj mozga i leđne moždine. Neuralna cijev kod fetusa se zatvara do 28. dana gestacije, a ukoliko se ne zatvori potpuno, dolazi do spine bifide, a može doći i do vrlo ozbiljnih anomalija poput anecefalije (66). S obzirom na to, primjena folne kiseline savjetuje se već ranije, odnosno ženama koje tek planiraju trudnoću. Preporuka je dnevni unos 400 μg folne kiseline uz uravnoteženu prehranu barem dva mjeseca prije planirane trudnoće pa sve do kraja prvog tromjesječja trudnoće. Ukoliko se ovaj dodatak prehrani uvodi tek nakon začeća savjetuje se veća doza budući da je tako moguće brže postići učinkovite tkivne koncentracije folne kiseline za prevenciju štetnih događaja. Prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane najveći dnevni unos folne kiseline koji se smatra sigurnim je 1000 μg (65). Međutim, visoke doze folne kiseline nakon prvog tromjesečja povezuju se povećanim rizikom za razvoj astme i dermatitisa u djetinjstvu te se stoga preporuča savjet zdravstvenog stručnjaka u tom slučaju (66).

1.8.2.4. Kalcij

Kalcij, koji je nalazi 99 % u kostima i zubima, najzastupljeniji je mineral u tijelu. Važan je za dostizanje najveće gustoće kostiju u prvim desetljećima života, da bi održao tu gustoću kasnije u odrasloj dobi te usporio smanjenje u gustoći kostiju u starosti. Manjak kalcija može pogoršati nedovoljna fizička aktivnost, no utjecaj može biti geneteski i hormonski uvjetovan. Za metabolizam kalcija najvažniji je vitamin D, čiji je manjak često uzrokovan manjkom kalcija. Rezultat je u oba slučaja smanjena mineralizacija kostiju. Glavni izvor kalcija u prehrani je mlijeko i mliječni proizvodi iz čega ga dobivamo 50 %, a nešto manji udio nalazi se u žitaricama i povrću (11 % u jednom i drugom izvoru). Bioraspoloživost kalcija iz hrane je različita. Najveća je iz mlijeka i mliječnih proizvoda te mineralne vode, a najniža iz povrća bogatog vlaknima.

Kalcij je, kako je već ranije navedeno, vrlo važan za fetalni razvoj. Potrebe za kalcijem povećavaju se od 50 mg na dan sredinom trudnoće, sve do 330 mg dnevno što se trudnoća bliži kraju. Međutim, majčin organizam se prilagođava povećanim potrebama mobilizacijom kalcija iz kostiju, poboljšanom apsorpcijom i povećanom bubrežnom retencijom. Primjereni unos kalcija tijekom trudnoća doprinosi većoj porođajnoj težini djeteta, smanjnju rizika od prijevremenog porođaja i boljoj kontroli krvnog tlaka (67).

Preporuke za dodatke prehrani koji sadrže kacij za vrijeme trudnoće se razlikuju s obzirom da se određene količine klacija osiguravaju već prilagodbom ogranizma majke. Preporučeni dnevni unos je 1200 mg po danu, dok Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) savjetuje 1500 do 2000 mg dnevno od 20. tjedna gestacije do kraja trudnoće, posebno kod žena s rizikom od gestacijske hipertenzije budući da postoje podatci da unos kalcija može utjecati na smanjenje rizika razvoja visog krvnog tlaka (62). Međutim, previsoki unos kalcija povezuje se s povećanim rizikom razvoja HELLP sindroma.

1.8.2.5. Vitamin D

Vitamin D pripada skupini vitamina, iako prema svojoj strukturi i mehanizmu djelovanja spada u hormone te govorimo o prohomornu s više aktivnih metabolita. Dva su najdjelotvornija, koleklaciferol (vitamin D3, dobiven iz kolesterola proizvedenog u životnjskom organizmu) i ergolaciferola (vitamin D2, iz ergosterola koji se nalazi u biljkama).

Endogena sinteza vitamina D zahtjeva izloženost ultraljubičastom zračenju s valnim duljinama 290 i 315 nm, a utjecaj na nju imaju spol, fenotip i tjelesna težina, kao i ostali čimbenici poput godišnjeg doba, vremena provedenog na suncu, onešićenja, te korištenja proizvoda sa zaštitnim faktorima od sunčevog zračenja. Starenjem se sinteza vitamina D u epidermisu smanjuje, a utjecaj na manjak vitamina mogu imati i bolesti kao Crohnova bolest, cistična fibroza, ulcerozni kolitis, poremećaji rada jetre i bubrega koji smanjuju njegovu apsopciju.

Manjak vitamin D tijekom trudnoće povezan je s niskom porođajnom težinom, poremećajima u razvoju kostiju, pojavom respiratonih infekcija i alergijskih bolesti u ranom djetinjstvu. Veće količine ovog vitamina u hrani nalazimo u ulju jetre bakalara, masnoj ribi kao losos, a manje u jajima, svinjskoj jetri, maslacu i punomasnom siru.

Suplementacija vitaminom D tijekom trudnoće još uvijek je predmet rasprave. Američki studij ginekologije smatra da dodatna suplementacija nije potrebna, dok Medicinski institut SAD-a 2010. godine predlaže povišenje normalnih vrijednosti 25-(OH)-kolekaciferola s 10 na 20 ng/mL (50 nmol/L) koje su indikator zdravlja kostiju te uvodi novi preporučeni dnevni unos Vitamina D od 600 IU/dan (IU, engl. Interantional Unit, internacionalna jedinica), odnosno 15 μg/dan. Unatoč nedostaku konzenzusa,

suplementacija vitaminom D preporuča se kod potvrđenog manjka i predlaže se 1000 do 2000 IU/dan koje se smatraju sigurnim prema većini stručnjaka (68).

1.8.2.6. Vitamin A, E i C

Normalan status vitamina A kod majke je važan za zdravu trudnoću. Retinoidi, oblici ovog vitamina, sudjeluju u regulaciji genske ekspresije, proliferaciji i diferencijaciji stanica, rastu i razvoju, odražavanju zdravog imuniteta i osjetila vida. Retinoidi, retinol i retinoična kiselina kod fetusa važni su za razvoj srca, očiju, ušiju i udova. Kod majke se manjak vitamina A povezuje s noćnom sljepoćom, međutim dostupne studije nisu pružile dovoljno podataka.

Iako do sada nisu nađene značajne dobrobiti za majku i plod od suplementacije vitaminom A tijekom trudnoće, postoje podatci sa štetnim učincima previsokih doza (doze od 10 000 IU, odnosno 3000 μg što je otprilike 4 puta veće od preporučenih 770 μg) ovog vitamina na plod. Vitamin A iz β-karotena nije pokazao povećan rizik od štetnog učinka, no potrebno je napraviti još studija s većim dozama (69).

Poznati negativni učinak ima farmakološka upotreba retionida koja uzrokuje ozbiljne kongentialne anomalije koje su opisane ranije u ovom tekstu. Primjerna isotretinoina tijekom trudnoće je kontraindicirana. Također, postoje pravila prema kojima se ovaj lijek propisuje ženama reproduktivne dobi te je obavezno savjetovanje o kontracepciji i mogućoj trudnoći (23). Topikalna primjena retionida ima vrlo malu sistemsku resorpciju, no unatoč tome, primjena se tijekom trudnoće ne preporučuje.

S obzirom da oksidativni stres može imati utjecaj na razvoj preeklampsije, opravdava se dovoljna suplementacija antioksidansima vitaminima E i C, međutim nedostaju čvrsti podatci koji to bi poduprijeli.

Postoje ograničeni podatci koji bi opravdali suplementaciju vitaminom C kod trudnica koje su nastavile pušiti. Naime, pokazalo se da je doza od 500 mg dnevno u usporedbi s placebo skupinom utjecala na olakšanje otežanog disanja djece asmatičara izloženih duhanskim proizvodima u trudnoći tijekom njihove prve godine života. Budući da je vitamin C dostupan i relativno povoljan kao dodatak prehrani, može se sagledati kao jedan od načina prevencije štetnog učinka cigareta na respiratornom sustavu djeteta (70).

1.8.2.7. Vitamini B skupine

Već ranije spomenuti nedostatak B_{12} vitamina može utjecati na veće koncentracije homocisteina, te razvoja preeklampsije i niske porođajne težine djeteta. Nedostatak se mora nadopuniti dodacima prehrani posebno u trudnica na veganskoj prehrani.

Vitamin B_6 već se duže vrijeme (od 40-tih godina prošlog stoljeća) koristi za liječenje mučnine u trudnoći. Ranije studije pokazale su da 10 mg piridoksina (najčešće korišten oblik od tri oblika vitamina B_6) primijenjenog svakih 8 sati kroz 5 dana je smanjio subjektivan osjećaj mučine kod trudnica do 12. tjedna trudnoće. Istraživanje 2014. godine prikazalo je suplementaciju vitaminom B_6 učinkovitom kod smanjenja mučnine, no slabiji rezultati bili su kod smanjenja učestalosti povraćanja. Te iste godine FDA je odobrila kombinaciju antihistaminika doksilamina i piridoksina za liječenje mučnine tijekom trudnoće (71).

Tablica 9. Preporučeni dnevni unos najvažnijih vitamina i minerala tijekom trudnoće. Prilagođeno prema 72 i 73.

Mikronutrijent	**RDA**	**UL**
Željezo	27-30 mg	45 mg
Jod	220 µg	1100 µg
Kalcij	1000 – 1500 mg	2500 mg
Magnezij	350 mg	600 mg
Cink	11-15 mg	40 mg
Selen	60 µg	400 µg
Vitamin A	770 µg	3000 µg (10000 IU)
Vitamin D	15 µg (600 IU)	100 µg (4000 IU)
Vitamin E	15 mg (22,5 IU)	1000 mg (1500 IU)
Vitamin K	90 µg	Nije određeno
Vitamin C	85 mg	2000 mg
Tiamin (vitamin B_1)	1,4 mg	Nije određeno
Riboflavin (vitamin B_2)	1,4 mg	Nije određeno
Niacin (vitamin B_3)	18 mg	35 mg
Folna kiselina	600 mg	1000 mg
Vitamin B_6	1,9 mg	10 mg
Vitamin B_{12}	2,6 µg	9 µg

RDA (engl. Recommended Dietary Allowance, preporučeni dnevni unos); UL (engl. Upper Limit, gornja granica)

1.8.3. Omega masne kiseline u trudnoći

Najznačajnije nezasićene masne kiseline tijekom trudnoće su DHA i EPA. Budući da je DHA najvažnija masna kiselina u mozgu i mrežnici oka, nužna je za razvoj tih organa fetusa tijekom trudnoće. Ključna je i za psihomotorni razvoj tijekom prvih nekoliko mjeseci života djeteta kada je dijete dobiva putem

dojenja. Tijekom trudnoće literatura je potvrdila njezin značaj i u smanjenju rizika od prijevremenog rođenja i postporođajne depresije.

ALA (alfa-linolenska kiselina) iz biljnih ulja, koja je metabolički prekursor u sintezi DHA, nije se pokazala kvantitativno jednakom da bi osigurala dovoljne količine u tkivima kao DHA. Zbog ograničenih mogućnosti ogranizma da samostalno sintetizira ove dugolančane polinezasićene masne kiseline, potrebno ih je unositi hranom. Najviše se nalaze u masnoj ribi iz hladnih voda poput lososa, skuše i inćuna.

Prema preporukama Europske agencije za sigurnost hrane, količine od 100 do 200 mg DHA po danu potrebne su tijekom trudnoće i dojenja da bi osigurale pravilan kognitivan razvoj i razvoj vida (74).

1.8.4. Probiotici tijekom trudnoće

Svjetska zdravstvena organizacija definira probiotike kao žive mikrooragnizme koji kada se primijenjuju u primjenjenim količinama doprinose povoljnom učinku na zdravlje domaćina (75). Redovita primjena probiotika na povoljan način izmjenjuje crijevnu mikrobiotu. Različitost u kolonizaciji crijeva pokazalo je utjecaj na regulaciju glukoze, slabljenje upalnih procesa, regulaciju inzulina, odražavanje gastrointestinalne sluznice i bolje iskorištavanje nutrijenata ih prehrane domaćina. Tijekom trudnoće ovi podatci predlažu mogućnost za bolju regulaciju gestacijskog dijabetesa melitusa. 2017. godine Taylor je sa suradnicima proveo istraživanje i dobio rezultate da primjena probiotika tijekom trudnoće može utjecati na smanjenje inzulinske rezistencije, no nije bilo utjecaja na koncentracije glukoze u krvi izmjerene natašte (76).

Postoje podatci koji upućuju na mogućnost pozitivnog djelovanja probiotika kod smanjenja interuterinih infekcija i smanjenja rizika posljedičnog prijevremenog porođaja. Jarde je sa svojim suradnicima 2018. godine proveo veliku meta analizu gdje je pretraženo šest elektronskih baza podataka s uključenih 2574 publikacije. Nisu pronašli pozitivan rezulatat u korist probiotika. Probitoici i prebiotici nisu pokazali ni pozitivan ni negativan utjecaj na postavljenu tezu o smanjenju rizika od prijevremenog porođaja (77).

Probiotici su pokazali pozitivno djelovanje u liječenju dijareje te kao adjuvantna terapija bakterijske vaginoze i za ove se indikacije smatraju sigurnim za korištenje tijekom cijele trudnoće (78).

1.8.5. Biljni pripravci tijekom trudnoće

Biljni pripravci uključuju biljke i njhove dijelove, biljne mješavine, dodatke prehrani s biljnim sastojcima, čajeve, te gotove biljne lijekove koji sadrže standardizirane aktivne sastojke biljnog podrijetla u količini dovoljnoj da imaju terapijski učinak. Na tržište biljni pripravci dolaze u raznim oblicima, na primjer, kapsule, tablete, čajevi, sirupi, tinkture (vodene ili alkoholne) ili uljni macerati.

Veliki postotak svjetskog stanovništa koristi tradicionalnu medicinu i biljne pripravke za dijagnozu, prevenciju i liječenje bolesti ili poboljšanje općeg stanja.

U trudnoći mnoge će trudnice posezati za biljnim pripravcima zbog mišljenja da su sigurniji za korištenje od konvencionalnih lijekova, a ponekad i učinkovitiji. Međutim, za većinu biljnih pripravaka podatci o sigurnosti korištenja tijekom trudnoće nedostaju. Unatoč tome, prevalencija korištenja je sve veća i doseže opsege između 7 i 55 % ovisno o geografskom položaju, socijalnom i kulturološkom okruženju (79).

Neke biljke dobro su poznate da imaju nuspojave te ulaze u interakcije s drugim propisanim lijekovima ili dodacima prehrani, pa i određenom hranom. Na primjer, ginko može uzrokovati krvarenje jer pojačava učinak antikoagulansa, gospina trava stupa u interakciju velikim brojem lijekova poput ciklosporina, a efedra zbog interakcije s anesteticima može uzrokovati aritmije. Iz tog razloga biljni pripravci, dodaci prehrani koji sadrže biljne sastojke i biljni lijekovi moraju biti korišteni s oprezom i uvijek uz savjet i preporuku zdravstvenog stručnjaka. Njihova primjena u propisanim, umjerenim količinama i kratkotrajno može biti sigurna s vrlo rijetkim slučajevima opasnosti za plod. Ono što predstavlja problem je činjenica da se trudnice same odlučuju za primjenu na preporuku drugih osoba, na primjer obitelji ili prijatelja, bez znanja liječnika ili ljekarnika.

Postoji više studija o prevalenciji korištenja ovih pripravaka na globalnoj razini. Najčešće korištene biljke su metvica, đumbir, majčina dušica, kamilica, kadulja, brusnica i zeleni čaj. Najčešći simptomi za koje ih trudnice koriste su gastrointestinalne tegobe (mučnina, žgaravica, proljev, zatvor), simptomi prehlade i gripe. Većina žena koristi ih tijekom prvog tromjesečja vjerojatno radi činjenice da se većina tih simptoma javlja upravo tada, a koriste ih bez savjetovanja s liječnikom. Ostale tegobe radi kojih trudnice koriste biljne pripravke uključuju bolove u leđima, glavobolje, ali i depresiju, nervozu i nespavanje (80).

Podatci o djelotvornosti i sigurnosti za biljne pripravke tijekom trudnoće su ograničeni. Đumbir, *Zingiber officinale, Zingiberaceae*, poznat je kao biljka koja se koristi za liječenje mučnine i povraćanja. U dozi od 1 g dnevno kroz period od 4 dana pokazao je znajačno djelovanje u smanjenu mučnina i povraćanja kod trudnica bez rizika za majku i nerođeno dijete, što je potvrdila analiza dostupnih duplo slijepih randomiziranih studija 2018. godine (81).

Kamilica, s dvije podvrste *Matricaria chamomilla* (Njemačka kamilica) i *Chamaemelum nobile* (Rimska kamilica), *Asteraceae*, jedna je od najčešće upotrebljavanih biljaka. Tijekom trudnoće koristi se za liječenje mučnine, dispepsije, za umirenje i kod neispavanosti. S obzirom da je Rimska kamilica pokazala djelovanje na kontrakcije maternice i rizik od prijevremenog porođaja, preporuča se

izbjegavati primjenu tijekom trudnoće. Nedavne studije pokazale su korištenje kamilice kod induciranja poroda nakon termina s pozitivnim djelovanjem u više od 92 % slučajeva u odnosu na placebo skupinu (82).

Za liječnje i prevenciju urinarnih infekcija brusnica (*Vaccinium macrocarpon ,Ericaceae*) je jedna od najčešće korištenih biljaka. Brusnica, zbog svojih aktivnih sastojaka proantocijanidina, prema velikom broju ranijih studija spriječava prijanjanje uropatogene bakterije Escherichie coli uz stijenke mokraćnog mjehura. Sigurnost korištenja tijekom trudnoće istražena je u norverškoj kohortnoj studiji 2013. godine kod 919 trudnica. Primijena brusnice tijekom trudnoće nije bila povezana sa povećanim rizikom prijevremenog porođaja, male porođajne težine, niskog Apgar rezulatata (<7), mrtvorođenja ili smrti novorođenčeta. Pokazala je, međutim, poveznicu između brusnice i vaginanolg krvarenja, te su zbog toga potrebna daljnja istraživanja (83). Novije studije pokazuju bolju učinkovitost brusnice u prevenciji urinarnih infekcija zajedno s propolisom. Naime, 2018. godine Ranfaing je sa svojim suradnicima objavio istraživanje u kojem predstavio novu strategiju liječenja budući da su pronašli da brusnica sama nema utjecaj na sve sojeve E. Coli, ali da propolis potencira njezino antibakterijsko djelovanje utjecajem na motilitet i formiranje biofilma (84).

1.9. Društvene droge

Alkohol i pušenje najčešći su teratogeni koji uzrokuju različite poremećaje i njihova primjena tijekom godina, nažalost, raste, a zapravo ih moguće spriječiti. Zabrinjavajuća je činjenica da je većina trudnoća neplanirana, te da se konzumacija ovih teratogena odvija u najosjetljivijem periodu za plod, kada majka još nije svjesna trudnoće. Podizanje svjesnosti o rizicima i pravilno savjetovanje majki moglo bi doprinijeti smanjenju razvoja posljedica konzumacije alkohola i pušenja tijekom trudnoće.

1.9.1. Pušenje tijekom trudnoće

Iako mnogo žene nakon što saznaju za trudnoću potpuno prestanu ili barem djelomično smanje pušenje, još uvijek postoji određen postotak onih koje nastave puštiti bez obzira na rizik za nerođeno dijete. Posljedice pušenja tijekom trudnoće danas su dobro poznate, a uključuju spontani pobačaj, prijevremeni porod, nisku porođajnu težinu djeteta i nedovoljno razvijen gastrointestinalni sustav, odvajanje posteljice, placenta previa i mrtvorođenje. Ostali štetni rizici povezani s pušenjem u trudnoći su prirođene srčane mane, facijalne deformacije, a moguće su i deformacije mozga. Smatra se da je uzrok smrti novorođenčeta i spontanih pobačaja promijenjena oksigenacija maternice i posteljice u majki koje su pušile tijekom trudnoće.

Studija koja je proučavala osobine žena koje nastavljaju s pušenjem u trudnoći provedena je u 15 europskih zemalja 2012. godine. Od 8344 žena uključenih u studiju, 2944 je pušilo prije trudnoće, a 711 je nastavilo saznavši za trudnoću. 88 od tih žena pušilo je više od 10 cigareta dnevno. Hrvatska je

bila zemlja s najvećim postotkom žena koje su pušile prije trudnoće (50,0 %), a njih 18,9 % je nastavilo. Također, uočena je povezanost da žene koje su domaćice, s niskim stupnjem općeg i zdravstvenog obrazovanja, neplaniranim trudnoćama i koje ne uzimaju folnu kiselinu su bile te koje su pušenje tijekom trudnoće nastavile (85).

1.9.2. Konzumiranje alkohola tijekom trudnoće

Alkohol ima teratogena svojstva i njegovo konzumiranje tijekom trudnoće uzrokuje posljedice poput ograničenja rasta, poremećaje u radu središnjeg živčanog sustava te karakterističan razvoj kraniofacijalnih nepravilnosti. Rizik od spontanih pobačaja se gotovo udvostručuje u žena koje tijekom trudnoće piju alkohol, a porođajna težina djeteta puno je niža od normalne (86).

Fetalni alkoholni sindrom (FAS) je najozbiljnija posljedica unosa alkohola tijekom trudnoće. Incidencija pojave ovog sindroma na globalnoj razini je prema istraživanju objavljenom 2017. godine procijenjena na 7,7:1000 djece. Napravljena je meta analiza 24 jedinstvene studije u 76 zemalja s podatcima objavljenih istraživanja od 1973. do 2015. godine. U Hrvatskoj je prikazan zabrinjavajući rezultat, a to je 11:1000 populacije (87). FAS uključuje promjene rasta prije i nakon rođenja, novorođena djeca sitna su za gestacijsku dob, facijalne nepravilnosti, malu glavu, sitne oči, nabore na dlanovima i tabanima, srčane mane, te mantalnu retardaciju i nenormalni razvoj ponašanja (86).

O ozbiljnosti FAS poremećaja ovise zloupotreba alkohola, učestalost konzumiranja, kao i vrijeme izloženosti alkoholu tijekom fetalnog razvoja. Kronično svakodnevno ispijanje većih količina alkohola i učestalo pijenje može imati jednako toksične posljedice na plod kao i umjerena akutna konzumacija. Konzumacija velikih količina alkohola u jednom opijanju također utječe na velike koncentracije alkohola u krvi i može djelovati teratogeno. Ipak, najveći rizik za fetus prema istraživanjima ima kronično ispijanje alkohola što uključuje više od 6 alkoholnih pića na dan (88). Međutim, nema dokaza da su povremene male količine alkohola tijekom trudnoće beopasne te stoga alkohol valja u tom periodu potpuno izbjegavati.

2. Cilj istraživanja

Terapija bezreceptnim lijekovima i primjena dodatka prehrani zahtjeva poseban oprez i nadzor te prikladan savjet zdravstvenog stručnjaka. Ljekarnik u ovom procesu ima važnu ulogu budući da je u poziciji komunicirati s pacijenticom prilikom traženja odnosno izdavanja bezreceptnog lijeka ili dodatka prehrani.

Cilj ovog rada je pomoću strukturiranog upitnika prikupiti podatke o učestalosti i značajkama korištenja bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani. Također težilo se procijeniti znanja, stavove i informiranost trudnica o mogućim rizicima te važnosti korištenja istih.

Istraživanje o korištenju bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani u trudnoći za krajnji cilj ima podizanje svijesti o mogućim rizicima korištenja lijekova bez prethodnog savjetovanja sa zdravstvenim stručnjakom, ali i o nužnosti određene terapije za dobrobit majke i ploda. Uloga ljekarnika u stručnom savjetovanju trudnica o samoliječenju iznimno je važna.

3. Ispitanici i metode

Za potrebe ovog rada provedeno je opservacijsko istraživanje na trudnicama. Istraživanje je provedeno od početka lipnja 2018. godine do početka rujna 2018. godine. Ulazni kriterij za sudjelovanje u istraživanju bile su punoljetne trudnice bez obzira na trenutni stadij trudnoće. Istraživanje je provodeno u ljekranama Zdravstvene ustanove ljekarna Coner u Bjelovaru i Vrbovcu, te u privatnoj ginekološkoj ordinaciji Dr. Galkowski u Bjelovaru. Za provođenje ispitivanja zatražena je suglasnost Dr. Nikole Galkowskog.

Ovo istraživanje dobilo je odobrenje Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Uzorak ispitanica je bio 80 trudnica. Prije početka ispitivanja pojašnjen je cilj ovog istraživanja, a od ispitanica je zatražen informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju, koji su pročitale, potpisale i dobile osobni izvornik dokumenta. Sudjelovanje u ovom istraživanju bilo je dobrovoljno te ispitanice nisu za to dobile naknadu. Anketu su ispunjavale trudnice samostalno i kroz razgovor s ljekarnikom gdje su imale priliku dobiti odgovore na sva pitanja o istraživanju.

Za provedbu istraživanja korišten je strukturirani upitnik. Primjerak upitnika nalazi se u prilogu ovom radu na stranici 106. Upitnik se sastojao od ukupno 28 pitanja različito formuliranih i podijeljenih u nekoliko segmenata koji su uključivali pitanja s ponuđenim odgovorima na zaokruživanje, opisna pitanja te tablice za popunjavanje. Neka pitanja sadržavala su potpitanja. U rezultatima su prikazani odgovori upravo na onaj način na koji su ih upisivale ispitanice. Prikupljene su socijalno-demografske informacije o dobi, mjestu stanovanja, obrazovanju, zanimanju. Sljedeći dio sadržavao je pitanja o svjesnosti rizika od nepovoljnih ishoda trudnoće, o stadiju postojeće trudnoće te o prijašnjim trudnoćama i mogućim komplikacijama. Zatim dio o korištenju ksenobiotika (cigareta i alkohola) te trenutnom indeksu tjelesne mase i vrijednostima krvnog tlaka i glukoze u krvi. Nakon toga slijedio je dio o korištenju lijekova s pitanjima o kroničnim bolestima i korištenju lijekova za iste, mogućim simptomima nastalim tijekom trudnoće te metodama samoliječenja i konkretnim lijekovima i dodacima prehrani (među ostalim, prenatalni vitamini i minerali s naglaskom na folnu kiselinu, probiotici, biljni pripravci, omega tri masne kiseline) za tretiranje tih simptoma. Trudnice su navodile koje su lijekove koristile, za koju indikaciju (razlog uzimanja) te prema čijoj preporuci. Posljednji dio upitnika sadržavao je tvrdnje o lijekovima i dodacima prehrani prema kojima su prikupljene informacije o stavovima, znanjima i informiranosti trudnica.

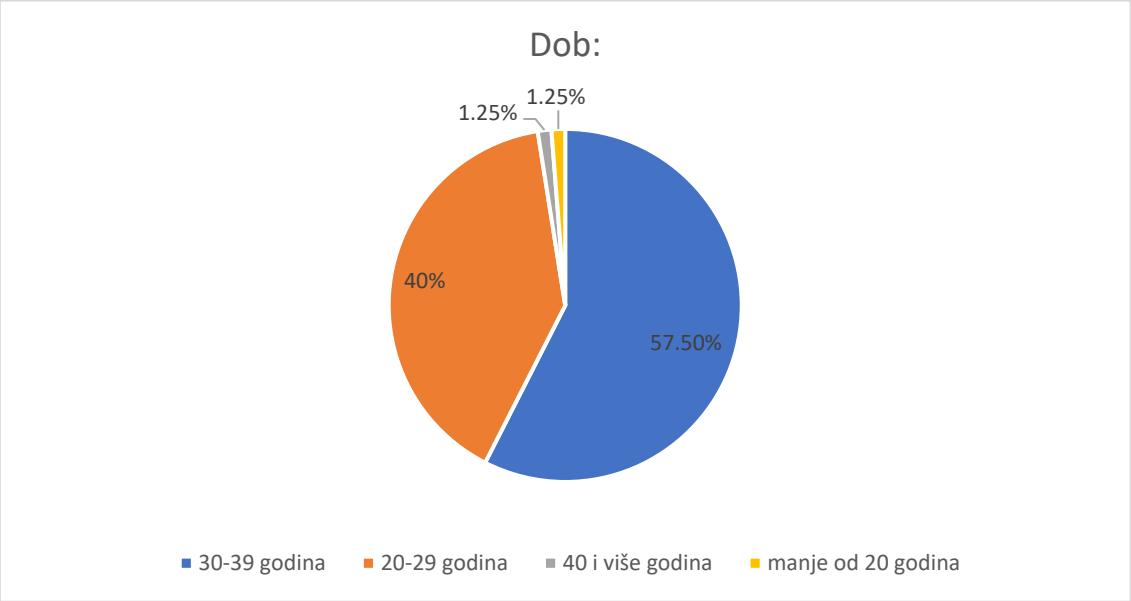
Istraživana je i povezanost odgovora na pojedina pitanja.

Sakupljeni podatci obrađeni su uz korištenje metoda deskriptivne statistike. Analizirani podatci su uspoređeni s preporučenim smjernicama za korištenje lijekova tijekom trudnoće te s dostupnim podatcima iz dosadašnjih istraživanja. Rezultati su izraženi u postotcima te prikazani u tablicama i histogramima.

4. Rezultati

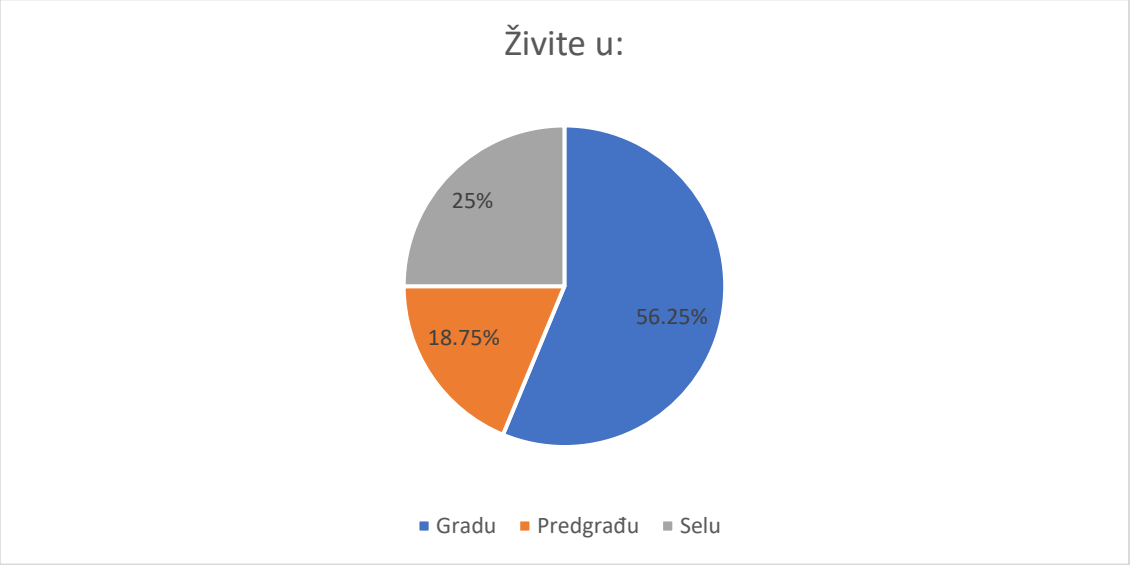
4.1. Socijalno demografski podatci

Prvi dio upitnika donosi opće karakteristike trudnica koje uključuju dob, mjesto stanovanja te stupanj obrazovanja. U istraživanju je sudjelovao najveći broj trudnica u dobi od 30 do 39 godina, njih 46 odnosno 57,5 %, 32 trudnice (40 %) su bile u dobi od 20 do 29 godina, dok je samo jedna bila mlađa od 20 godina i jedna je bila starija od 40 godina (svaki odgovor u postotku od 1,25; slika 6.)



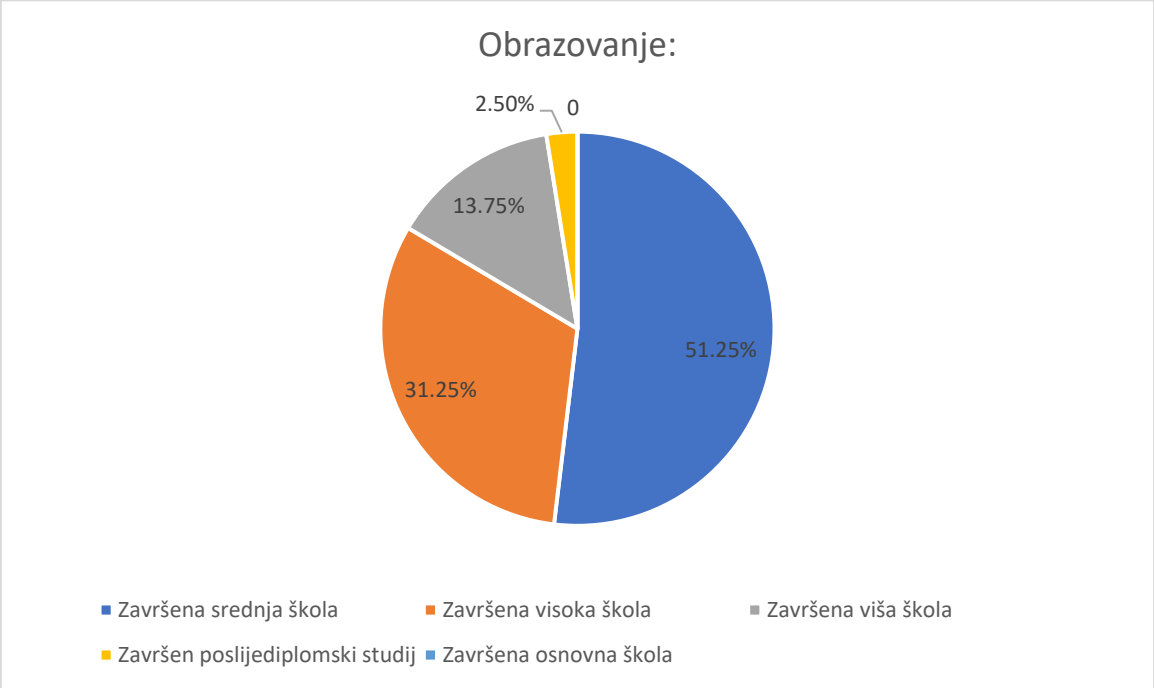
Slika 6. Udio ispitanica prema dobi.

56,25 % trudnica, odnosno njih 45 kao mjesto stanovanja navelo je grad, 25 % (20 odgovora) živi na selu, a 18,75 % (15 trudnica) stanuje u predgrađu (slika 7.)



Slika 7. Udio odgovora o mjestu stanovanja ispitanica u pitanju broj 2.

Od ukupno 80 trudnica u trenutku ispitivanja 51,25 % (41 odgovor) navodi da je završilo srednju školu, 31,25 % (25 odgovora) ima visokoškolsko obrazovanje, višu školu završilo je 11 trudnica (13,75 %), dvije trudnice imaju diplomu poslijediplomskog studija (2,5 %), a samo je jedna trudnica (1,25 %) imala osnovnoškolsko obrazovanje (slika 8).

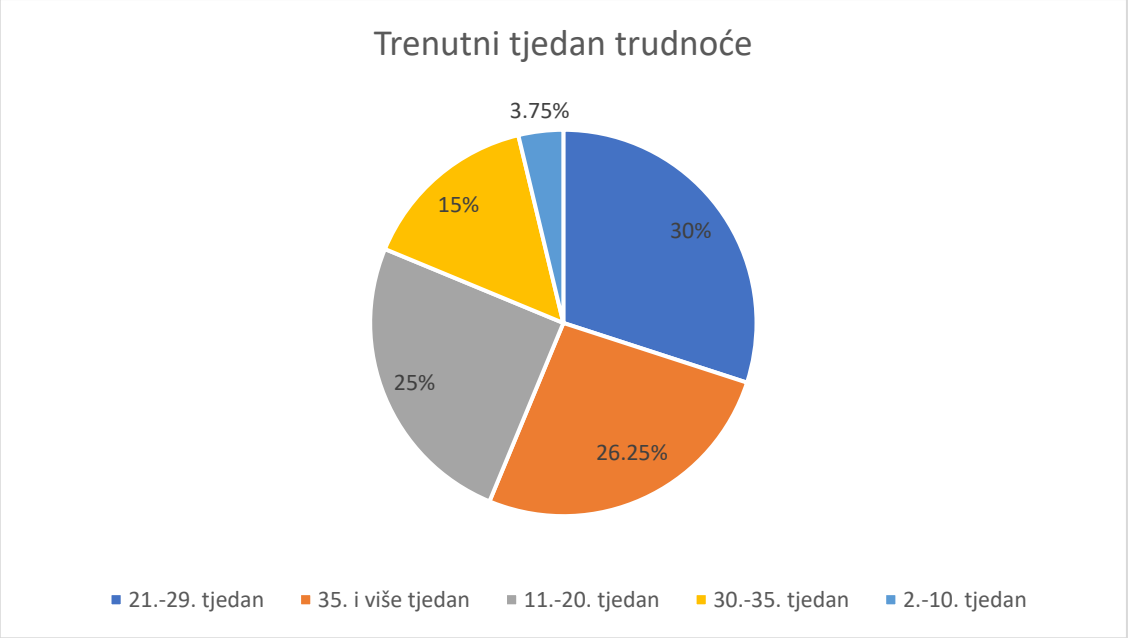


Slika 8. Udio odgovora o obrazovanju ispitanica u pitanju broj 3.

Sljedeće pitanje odnosilo se na vrstu zanimanja, odnosno ima li ispitanica zanimanje povezano sa zdravstvom ili neko drugo. 62 odgovora (77,5 %) je bilo drugo zanimanje, a 18 trudnica (22,5 %) ima zanimanje iz zdravstvenog sektora.

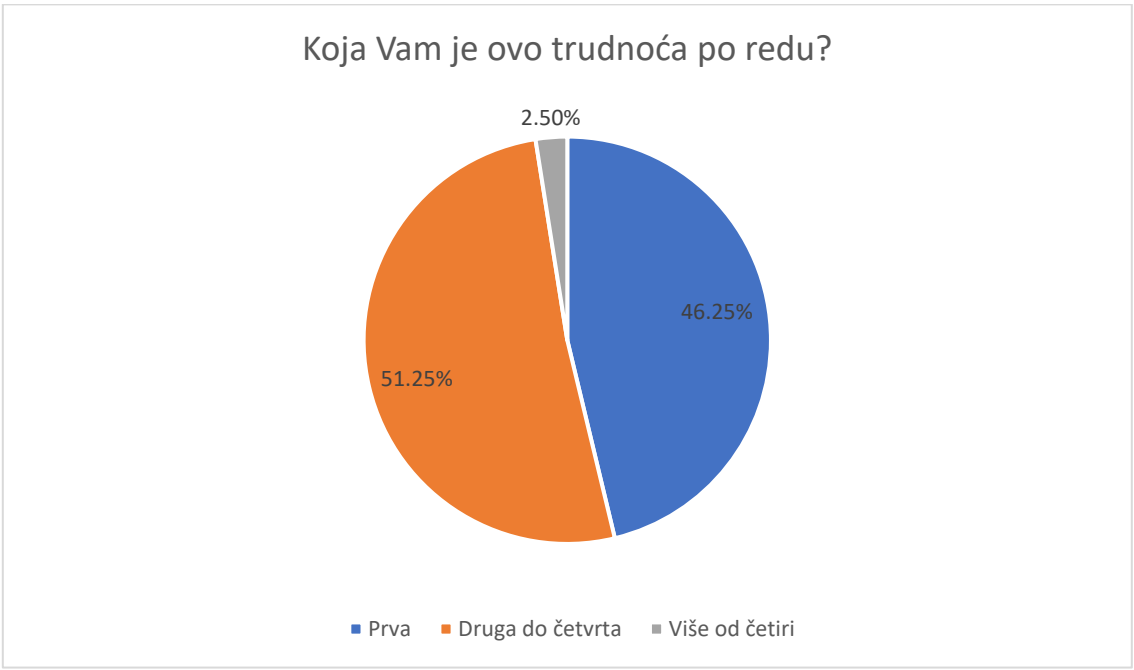
4.2. Svjesnost rizika od nepovoljnih ishoda trudnoće

Nakon toga slijedio je dio upitnika s pitanjima o trenutnoj trudnoći te prijašnjim trudnoćama i mogućim komplikacijama. Dobiveni rezultati ukazuju na podjednake podatke o tjednima trudnoće u kojima se trudnice nalaze u vremenu ispitivanja. Njih 24 (30 %) bilo je u 21. do 29. tjednu trudnoće, odnosno u drugom tromjesečju, 21 trudnica (26,25 %) bila je na kraju trećeg tromjesečja tj. u trudnoći iznad 35. tjedna, 20 trudnica (25 %) u periodu od 11. do 20. tjedna, 12 trudnica (15 %) u periodu od 30. do 35. tjedna trudnoće, a samo su tri trudnice (3.75 %) bile na samom početku trudnoće odnosno od 2. do 10. tjedna gestacije (slika 9).



Slika 9. Udio odgovora na pitanje 5: „U kojem ste trenutno tjednu trudnoće?“.

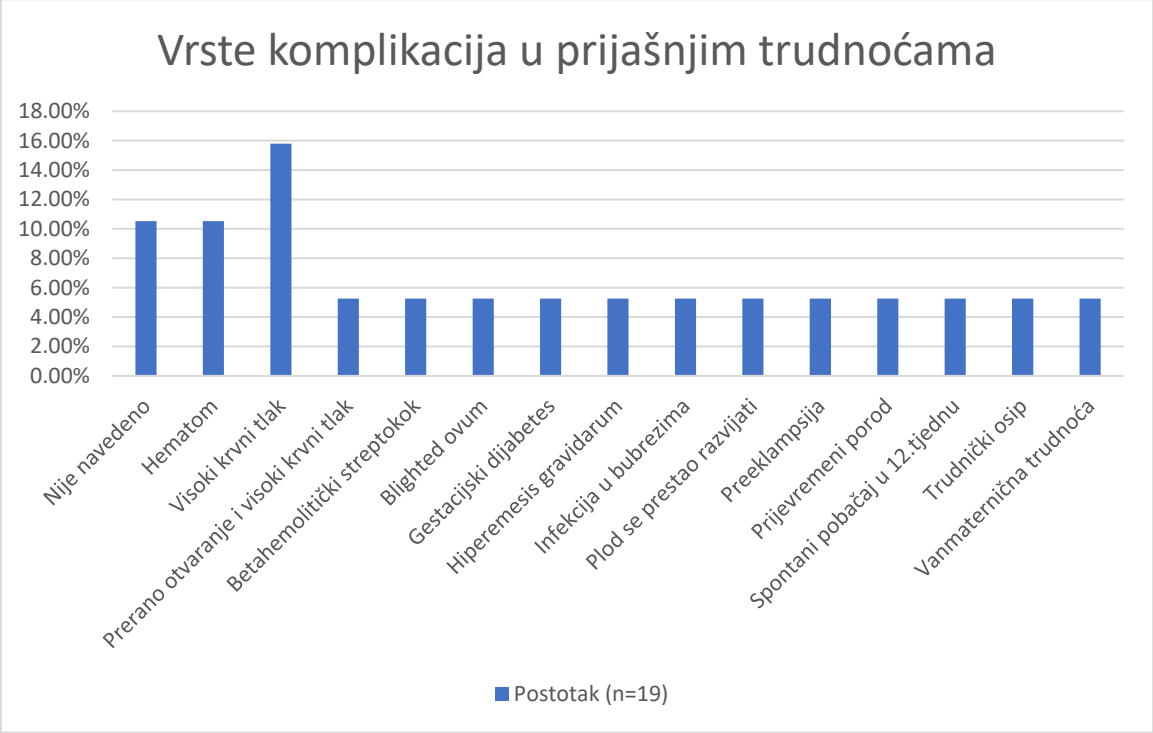
37 trudnica (46,25 %; n=80) odgovorilo je da im je ova trudnoća prva, 41 trudnica (51,25 %) već bilo ranije u drugom stanju i sada su trudne drugi do četvrti puta, a dvije trudnice (2,5 %) imalo je više od 4 trudnoće (slika 10).



Slika 10. Udio odgovora na pitanje broj 6: „Koja Vam je ovo trudnoća po redu?“.

Sljedeća pitanja ispunjavale su ispitanice kojima ovo nije bila prva trudnoća kako bi se dobile informacije o mogućim komplikacijama u prijašnjim trudnoćama. Od ukupno 44 odgovora 25 trudnica (56,82 %) nisu imale komplikacija, dok je 19 trudnica (43,18 %) na ovo pitanje odgovorilo potvrdno. U

nastavku trudnice su bile zamoljene navesti vrstu komplikacija koja se razvila. S obzirom na uzorak, odgovori su bili dosta različiti. Od 19 odgovora dvije trudnice nisu navele vrstu komplikacije, 2 (10,53 %) su imale hematome, ukupno 4 ispitanice (21,05 %) navele su visoki krvni tlak od čega je kod jedne bilo potrebno i CTG testiranje otkucaja srca kod ploda, a kod druge je došlo do preranog otvaranja vrata maternice. Ostale navedene komplikacije su bile redom po jedan odgovor (5,26 %), betahemolitički streptokok, gestacijski dijabetes, preeklampsija, hiperemesis gravidarum, infekcija u bubrezima, prestanak razvijanja ploda, prijevremeni porod, spontani pobačaj u 12. tjednu trudnoće, odumrlo jajašce (blighted ovum), trudnički osip i vanmaternična trudnoća (slika 11).

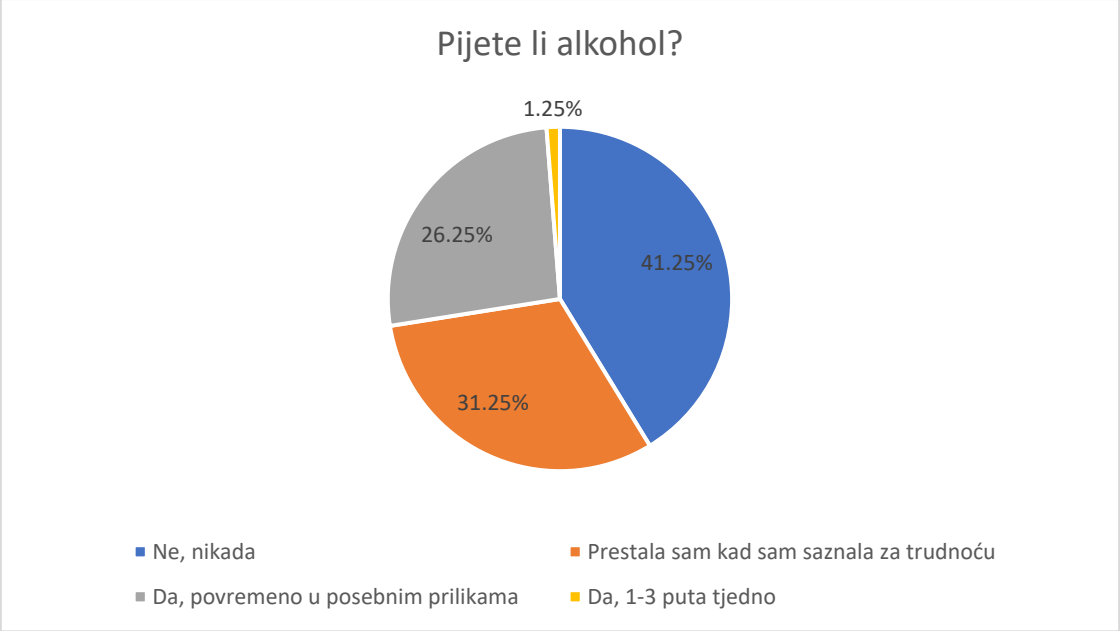


Slika 11. Udio odgovora o vrstama komplikacija u prijašnjim trudnoćama iz pitanja 7.

Spontani prekid prijašnje trudnoće imalo je 14 ispitanih trudnica (17,5 %), a 82,5 % (66 odgovora, n=80) odgovorilo je negativno na ovo pitanje.

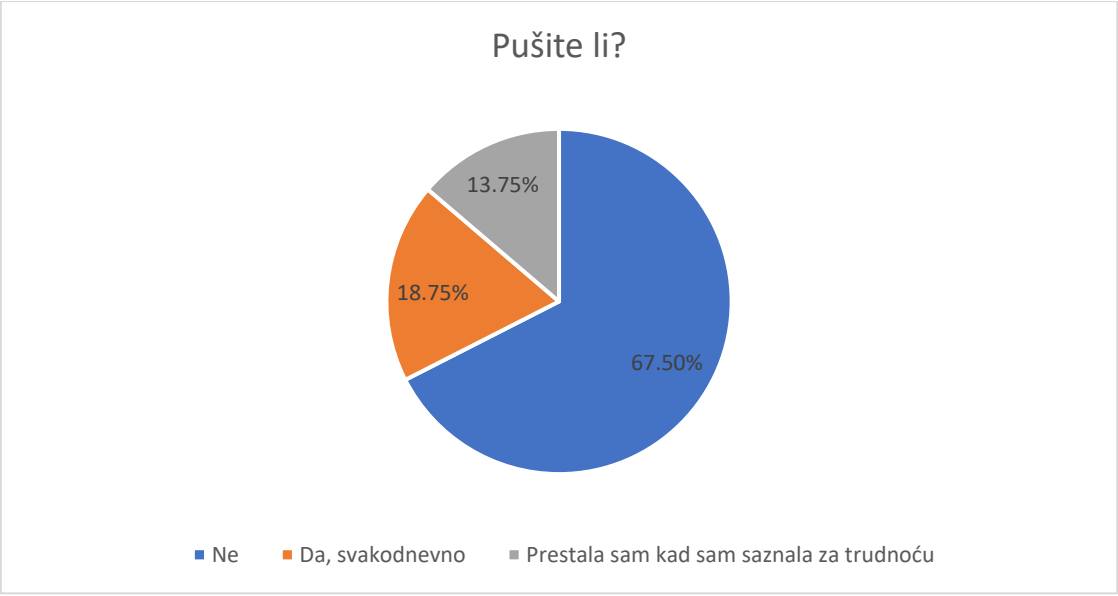
4.3. Korištenje ksenobitika, indeks tjelesne mase te vrijednosti krvnog tlaka i GUK

Sljedeći dio upitnika sadržavao je pitanja o stilu života trudnica, konzumiranju alkohola i pušenju te o tjelesnoj težini, vrijednostima krvnog tlaka i GUK. Na pitanje o tome konzumiraju li alkohol u trudnoći 41,25 % (33 odgovora) je odgovorilo s ne, a 26,25 % (21 odgovor) je odgovorilo da to čini samo u posebnim prilikama. 25 (31,25 %) je trudnica odgovorilo da je prestalo piti alkohol kad su saznale za trudnoću, a samo je jedna odgovorila da pije alkoholna pića od 1 do 3 puta tjedno. Ostali mogući odgovori bili su konzumiranje alkohola većinu dana u tjednu i svakodnevno na što nije odgovorila niti jedna ispitanica (slika 12).



Slika 12. Udio odgovora na pitanje 9: „Pijete li alkohol?“.

Na pitanje o pušenju duhanskih proizvoda 11 ispitanica (13,75 %) odgovorilo je da su prestale kad su saznale za trudnoću, velik dio 67,5 % (54 odgovora, n=80) odgovorilo je da nije pušilo ni prije niti tijekom trudnoće dok je 15 ispitanica (18,75 %) navelo da puši cigarete svakodnevno. Zadnji ponuđeni odgovor o konzumiranju e-cigareta nije zaokružila niti jedna trudnica (slika 13).

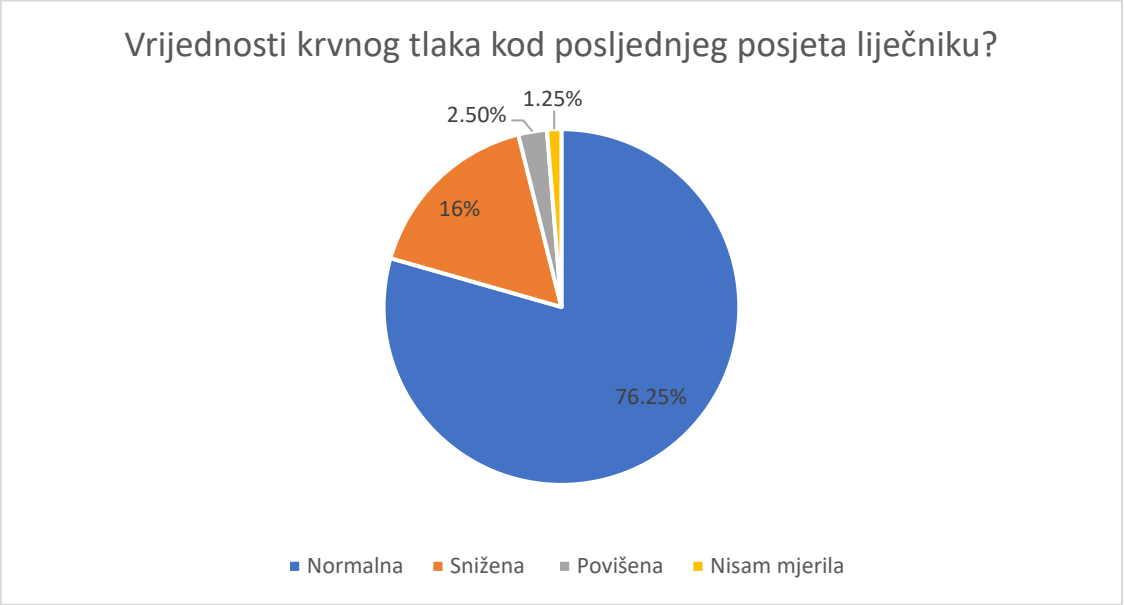


Slika 13. Udio odgovora na pitanje broj 10: „Pušite li?“.

15 ispitanica koje su navele da još uvijek puše tijekom trudnoće, odgovorile su na pitanje koliko cigareta dnevno konzumiraju. 7 od 15 ispitanica (što je 46,7 %) zaokružilo je da dnevno puše manje od pola kutije cigareta. 6 trudnica (40 %) puši pola kutije dnevno, a 2 (13,3 %) su navele da u danu konzumiraju više od jedne kutije cigareta.

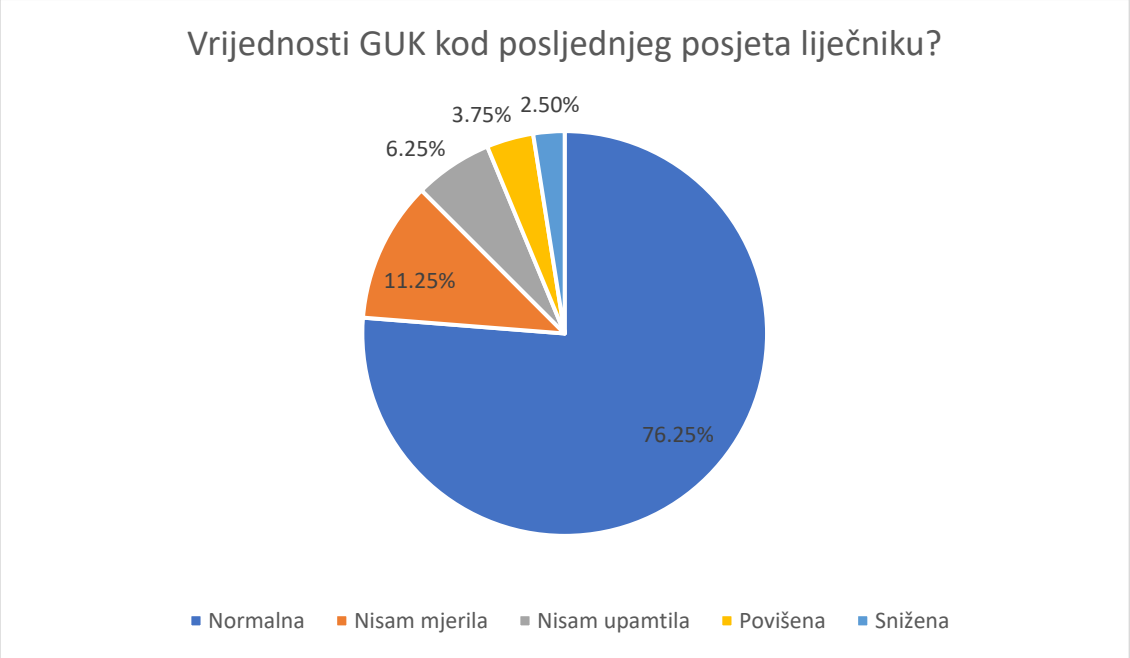
Sljedeće pitanje je bilo o trenutnoj tjelesnoj težini trudnice. Najveći dio trudnica, njih 85 % (68 odgovora; n=80) imalo je idealnu tjelesnu težinu prema mišljenju liječnika. 11 ispitanica (13,75 %) imalo je prekomjernu tjelesnu masu dok je samo jedna (1,25 %) imala prenisku težinu.

Drugo mjerenje koje se provodi kod redovnog posjeta liječniku ginekologu za vrijeme trajanja trudnoće je mjerenje krvnog tlaka. 61 ispitanica (76,25 %) na ovo je pitanje zakružila odgovor da je krvni tlak kod posljednjeg posjeta liječniku bio u normalnim referentnim vrijednostima, 16 trudnica (20 %) imalo je snižen krvni tlak, dvije (2,5 %) su imale povišene vrijednosti. Jedna je trudnica (1,25 %) zaokružila odgovor da nije mjerila krvni tlak prilikom posljednjeg posjeta svom ginekologu (slika 14).



Slika 14. Udio odgovora na pitanje 13: „Kolika je bila izmjerena vrijednost krvnog tlaka kod posljednjeg posjeta liječniku?“.

Glukoza u krvi također je važan parametar koji se određuje tijekom trudnoće. Normalne vrijednosti GUK potvrdila je 61 trudnica (76,25 %), njih 9 (11,25 %) navodi da nije mjerilo šećer u krvi, 5 (6,25 %) nije upamtilo izmjerenu vrijednost. 2 trudnice (2,5 %) imale su snižene vrijednosti GUK, a tri (3,75 %) su navele povišene vrijednosti (slika 15).

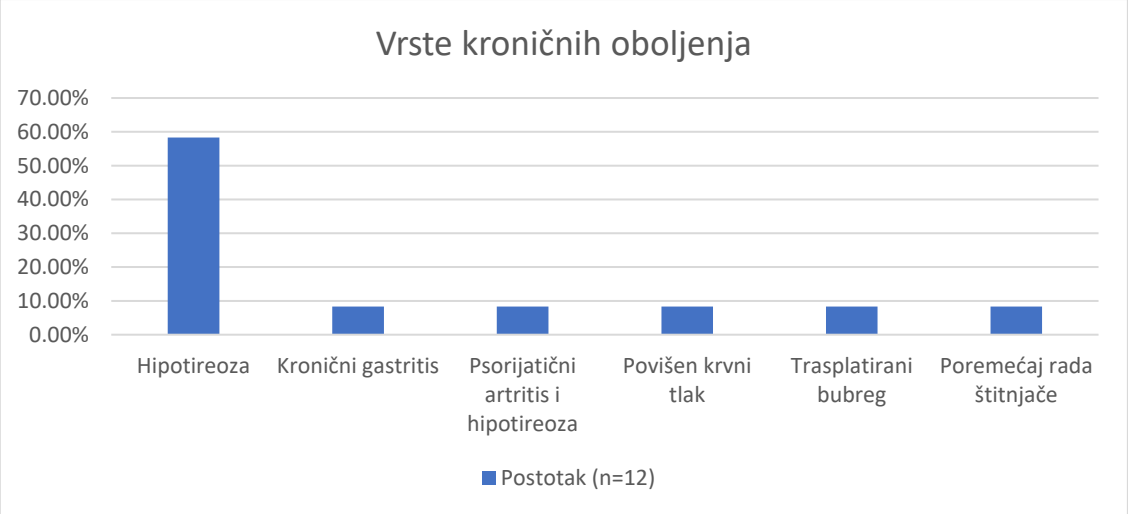


Slika 15. Udio odgovora na pitanje 14: „Kolika je bila izmjerena vrijednost GUK (glukoze u krvi) kod posljednjeg posjeta liječniku?“.

4.4. Korištenje lijekova i samoliječenje

Sljedeći dio upitnika sadržavao je pitanja o kroničnim bolestima, simptomima, odnosno tegobama koje su imale nedavno ili ih osjećaju trenutno. Zatim su slijedila pitanja o korištenju lijekova na recept, bezreceptnih lijekova, dodataka prehrani te biljnih pripravaka. 12 ispitanica (15 %) navelo je da boluje od neke kronične bolesti, a 85 % (n=80; 68 odgovora) odgovorilo je negativno na ovo pitanje.

Kao sljedeći odgovor trudnice su navodile vrste kroničnih oboljenja koje imaju. Odgovore je napisalo 12 trudnica. Navedene bolesti su bile po jedna kod svake trudnice (8,3 %): kronični gastritis, poremećaj rada štitnjače gdje nije bilo specificirano radi li se o hipo ili hipertireozi, hipertenzija, transplatirani bubreg. Sedam trudnica (58,3 %) navelo je hipertireozu kao kroničnu bolest, od čega je jedna (8,3 %) navela uz to i psorijatični artritis (slika 16).



Slika 16. Udio dogovora o vrstama kroničnih oboljenja kod trudnica koje su potvrdno odgovorile na pitanje broj 15.

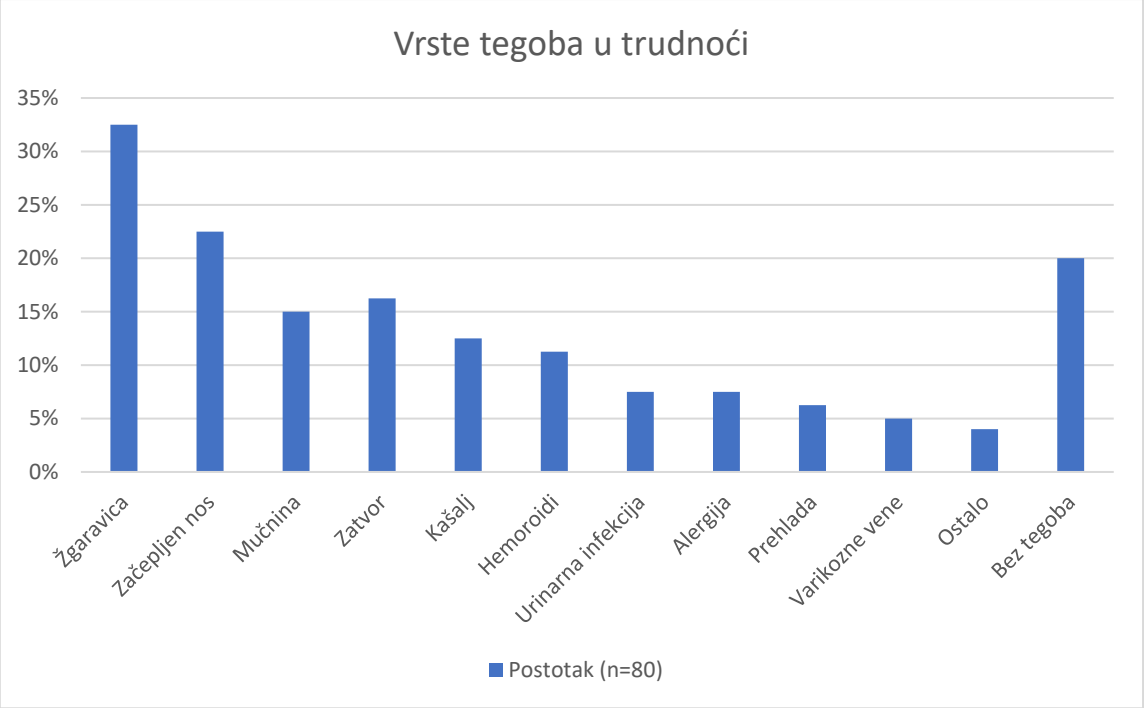
Lijekove na recept koristilo je 36,3 % trudnica (29 odgovora; n=80), a negativno na ovo pitanje odgovorilo je 63,7 % ispitanica (51 odgovor).

Vrste lijekova na recept navelo je 27 trudnica od 29 koje su potvrdno odgovorile na prethodno pitanje. Dvije ispitanice (6,9 %) nisu navele ništa. Najviše trudnica (37,9 %), odnosno njih ukupno 11 navelo je lijek Heferol® (željezov(II) fumarat), od čega su dvije trudnice uz Heferol® koristile i druge lijekove. Jedna je koristila Heferol® i Utrogestan®(progesteron)(3,45 %), a druga je koristila više lijekova propisanih na recept Sandimmun Neoral®(ciklosporin), Decortin®(prednison), Imuran®(azatioprin) i Heferol®. Sljedeći najčešći odgovor bio je lijek Euthyrox®(levotiroksin) koji je koristilo 8 trudnica (27,6 %). Utrogestan® su uz, prethodno navedeni podatak, koristile još dvije trudnice (ukupno 3 odgovora; 10,3 %). Metildopu koristile su dvije trudnice (6,9 %), po jedna trudnica koristila je Ketonal®(ketoprofen) i Folacin®(folna kiselina)(svaki odgovor 3,45 %). Po dva lijeka navele su još dvije trudnice. Kod jedne je odgovor bio Duphaston®(progesteron) i Normabel®(diazepam), a kod druge Normabel® i Xanax®(alprazolam)(svaki odgovor 3,45 %; slika 17).



Slika 17. Udio odgovora o vrstama lijekova na recept koje su trudnice koristile u trudnoći u pitanju 16.

Na sljedeće pitanje bilo je potrebno navesti neke tegobe koje trudnice trenutno osjećaju ili su ih osjećale nedavno. 20 % ispitanica (n=80; 16 ispitanica) nije ništa navelo u ovom pitanju, dakle nije imalo nikakvih tegoba. Najveći broj odgovora, njih 26 (32,5 %) bilo je žgaravica, nakon toga začepljen nos kod 18 ispitanica (22,5 %), zatvor je imalo 13 trudnica (16,25 %), mučninu je osjećalo njih 12 (15 %). Kašalj je navelo 10 trudnica (12,5 %), od hemoroida je patilo 9 trudnica (11,25 %), po 6 trudnica (svaki odgovor 7,5 %) navelo je urinarnu infekciju ili alergiju kao tegobu. Prehladu je imalo 5 trudnica (6,25 %), a 4 ispitanice (5 %) navelo je varikozne vene kao problem u trudnoći. Četiri odgovora (5 %) koje su trudnice navodile pod druge simptome bili su redom ubrzan rad srca, bolna leđa, otečene noge i umor (slika 18).

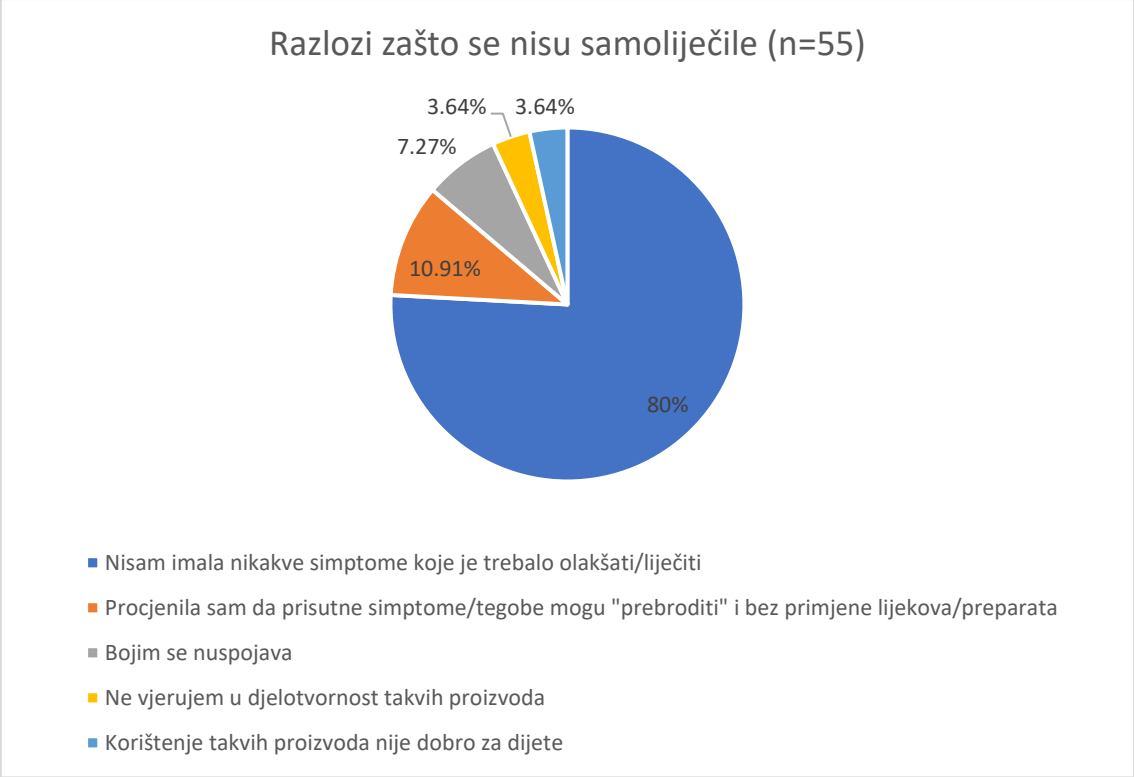


Slika 18. Udio odgovora o vrstama tegoba na pitanje 17: „Osjećate li trenutno neke tegobe ili ste ih imali nedavno?“.

Sljedeća pitanja odnosila su se na samoliječenje, odnosno upotrebu lijekova, dodataka prehrani, biljnih preparata i medicinskih proizvoda prije i tijekom trudnoće. Prije trudnoće samoliječilo se 25 ispitanica (31,3 %), a njih 55 (68,7 %) odgovorilo je negativno na ovo pitanje.

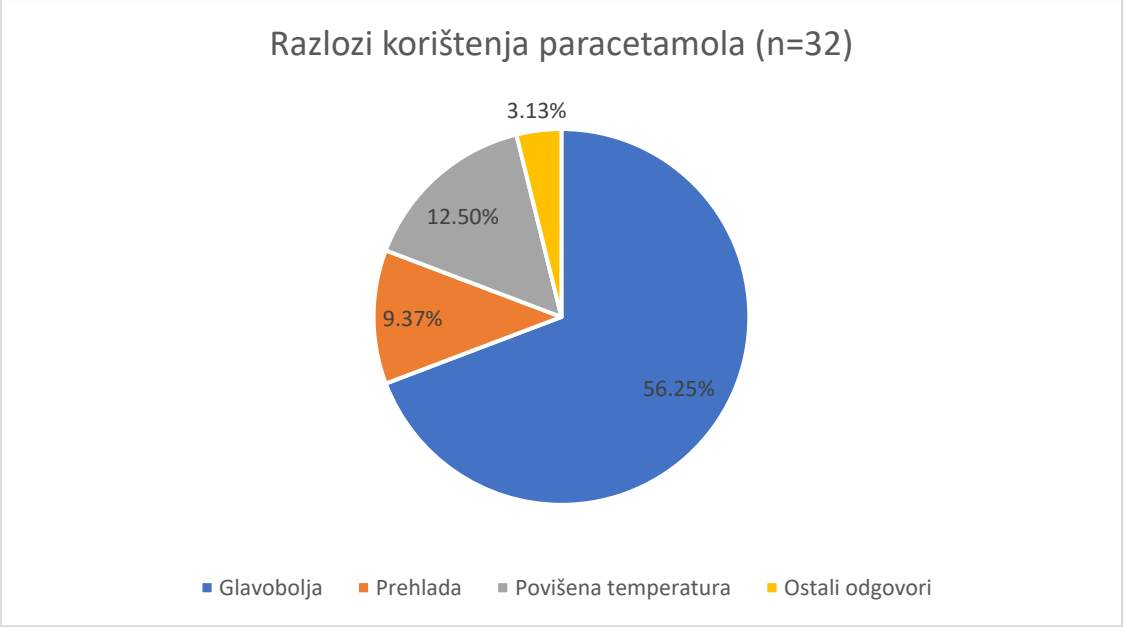
Tijekom trudnoće samoliječilo se 29 trudnica (36,3 %), a 51 trudnica nije (63,7 %).

Na sljedeće pitanje ispitanice koje su odgovorile da se nisu samoliječile prije i tijekom trudnoće mogle su navesti više razloga zašto to nisu činile. Na pitanje je bilo moguće odabrati više odgovora, a odgovorilo je ukupno 55 ispitanica. Najčešći razlog zbog kojeg se nisu samoliječile bio je da nisu imale simptome koje je trebalo olakšati odnosno liječiti, što je odgovorilo 44 ispitanice (80 %). Sljedeći razlog bio je da su procjenile da prisutne simptome, odnosno tegobe i stanja mogu „prebroditi“ i bez primjene nekog lijeka ili preparata, što je odgovorilo 6 ispitanica (odnosno 10,9 %). Nuspojava se boji 4 ispitanice (7,3 %), a po dvije (3,6 %) odgovorile su da ne vjeruju u djelotvornost proizvoda koje nije preporučio liječnik, odnosno da korištenje takvih proizvoda nije dobro za dijete (slika 19).



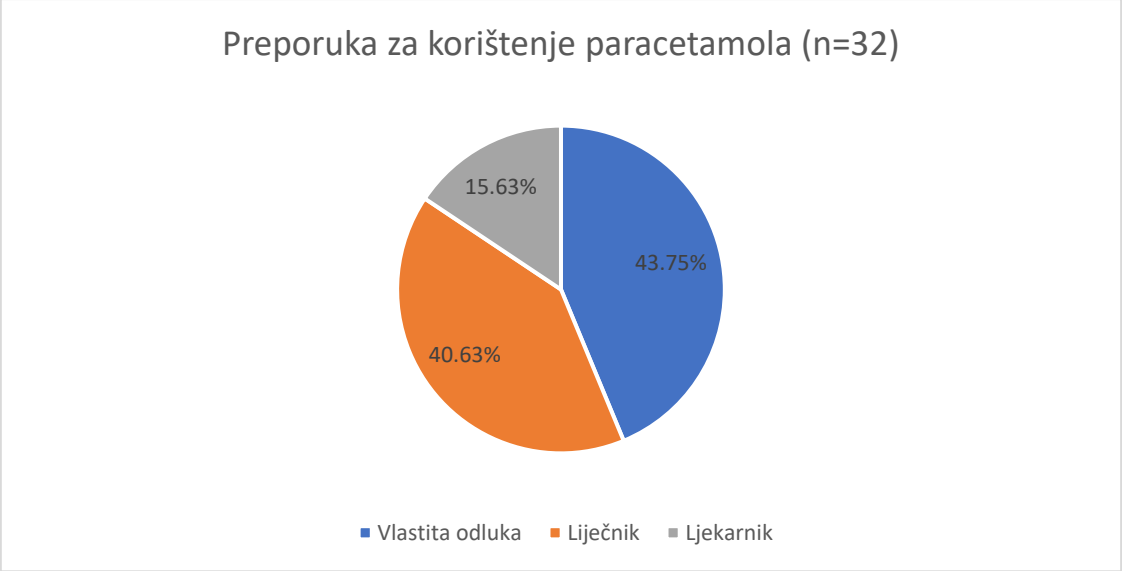
Slika 19. Udio odgovora na pitanje broj 20: „Ukoliko ste na 18. ili 19. pitanje odgovorili s NE, navedite razloge/stav zašto niste koristili.“.

Sljedeće pitanje odnosilo se na upotrabu lijekova odnosno drugih preparata na koje su trudnice same navodile naziv, razlog uzimanja te prema čijoj preporuci. Kako bi se ispitanicama olakšalo odgovaranje pitanje je bilo postavljeno s ponuđenim nazivima bezreceptnih lijekova i generičkim nazivom te razvrstanim po njihovom djelovanju, odnosno vrsti djelatne tvari. Odgovori su bili raznoliki i rezultati su prikazani prema broju odgovora u grafikonima odnosno u tablicama. Najčešći odgovor je svakako bio lijek paracetamol s 32 odgovora, odnosno koristilo ga je 40 % (n=80) ispitanih trudnica. Razlozi uzimanja lijeka bili su protiv glavobolje s 18 odgovora (odnosno 56,25 %), zatim za snižavanje povišene temperature sa 4 odgovora (12,5 %) te protiv prehlade s tri odgovora (9,4 %). Ostali odgovori su bili pojedinačni (odnosno svaki po 3,13 %) za bolove u jajnicima, bolove u leđima, protiv simptoma gripe, protiv grobolje te išijasa i ukliještenja živaca (slika 20).



Slika 20. Udio odgovora o razlozima korištenja paracetamola u trudnoći u pitanju 21.

Preporuke prema kojima su trudnice uzimale lijek bile podjednako od liječnika (40,6 %; 13 odgovora) te nešto više vlastitom odlukom (43,75 %; 14 odgovora). Od ljekarnika je preporuku dobilo 5 trudnica (15,6 %). Od 14 trudnica koje su koristile paracetamol tijekom trudnoće 7 je imalo zanimanje povezano sa zdravstvom (slika 21).



Slika 21. Udio odgovora o preporukama za korištenju paracetamola u pitanju 21.

Nakon toga najčešći odgovor (10 odgovora; 12,5 % trudnica; n=80) koji su trudnice upisale bilo je lijek klotrimazol koji se koristi topikalno također s bezreceptnim režimom izdavanja. Razlog korištenja ovog lijeka bio je kod 9 trudnica gljivična infekcija (90 %), a jedna je trudnica upisala svrbež i naotečenost (10 %). Ginekolog je preporučio korištenje kod 5 trudnica (50 %), tri su upisale da je bila preporuka

liječnika (30 %), jedna je upisala da je koristila lijek prema vlastitoj odluci, no nakon dogovora s liječnikom, a jedna je sama odlučila (svaki odgovor 10 %; tablica 10). Obje trudnice imale su drugo zanimanje koje nije povezano sa zdravstvom.

Tablica 10. Odgovori o korištenju klotrimazola u pitanju 21.

Naziv lijeka	**Razlog korištenja**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=10)**	**Preporuka**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=10)**
Klotrimazol	Gljivična infekcija	9	90 %	Ginekolog	5	50 %
	Svrbež, naotečenost	1	10 %	Liječnik	3	30 %
				Vlastita odluka	1	10 %
				Vlastita odluka, no u dogovoru s liječnikom	1	10 %

Sljedeći lijek s najviše odgovora bio je ibuprofen (7,5%, n=80). Ukupno 6 trudnica odgovorilo je da je uzimalo ibuprofen protiv glavobolje. Na vlastitu odluku to je ih činilo 5 (83,3 %), od čega su dvije trudnice imale zanimanje povezano sa zdravstvom. Na preporuku ljekarnika ibuprofen je koristila jedna trudnica (16,7 %; tablica 11).

Tablica 11. Odgovori o korištenju ibuprofena u pitanju 21.

Naziv lijeka	**Razlog korištenja**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=6)**	**Preporuka**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=6)**
Ibuprofen	Glavobolja	6	100 %	Vlastita odluka	5	83,3 %
				Ljekarnik	1	16,7 %

Antacide je koristilo 4 trudnice (n=80; 5 %). Razlog uzimanja bio je kod svih trudnica olakšanje simptoma žgaravice. Dvije su trudnice (50 %) same odlučile koristiti ovaj lijek, od kojih je jedna imala zanimanje povezano sa zdravstvom. Jednoj trudnici preporuku je pružio liječnik, a posljednjoj je antacide protiv žgaravice savjetovao ljekarnik (svaki odgovor po 25 %; tablica 12).

Tablica 12. Odgovori o korištenju antacida u pitanju 21.

Naziv lijeka	Razlog korištenja	Broj odgovora	Postotak (n=4)	Preporuka	Broj odgovora	Postotak (n=4)
Antacidi	Žgaravica	4	100 %	Vlastita	2	50 %
				Liječnik	1	25 %
				Ljekarnik	1	25 %

Probiotike, u ovom slučaju bezreceptni lijek Linex®, koristile su dvije trudnice (2,5 %; n=80). Razlog uzimanja je bio kod obje proljev izazvan crijevnom virozom. Jedna trudnica odlučila je uzeti ovaj lijek prema vlastitom nahođenju a imala je zanimanje povezano sa zdravstvom, dok je drugoj primjenu probiotika savjetovao ljekarnik (svaki odgovor 50 %).

Tri su trudnice (3,75 %, n=80) koristile lijekove protiv kašlja u obiliku sirupa koji se nalaze u bezreceptom režimu izdavanja. U ovom slučaju dvije su koristile lijek Prospan®(suhi ekstrakt bršljanovog lista) i jedna je koristila Bisolex®(bromheksin). Kod sve tri razlog uzimanja bio je kašalj. Jednoj je ljekarnik savjetovao Prospan®, druga je sama odlučila koristiti Bisolex®, dok je treća, koja je imala zanimanje povezano sa zdravstvom prema vlastitoj odluci koristila Prospan® (svaki odgovor 33,33 %).

Acetilsalicilnu kiselinu u dozi od 100 mg koristile su dvije trudnice (2,5 %; n=80), obje prema preporuci ginekologa, a razlog uzimanja jedna je navela bolja prokrvljenost, dok je druga upisala razrjeđivanje krvi (svaki odgovor 50 %).

Jedna je trudnica (1,25 %; n=80) koristila nazalne dekongestive protiv prehlade prema vlastitoj odluci. Ova ispitanica nije imala zanimanje povezano sa zdravstvom. Jedna je trudnica navela korištenje simetikona protiv nadutosti, a preporuku je dobila od ljekarnika.

Pastile za grlo, u ovom slučaju Strepsils® (amilmetakrezol, 2,4-diklorobenzilni alkohol) i Septolete Duo® (benzidaminklorid i cetilpiridinijev klorid), koristile su dvije trudnice (2,5 %; n=80). Razlog uzimanja bila je prehlada i grlobolja i obje su ih uzele prema vlastitoj odluci. Niti jedna nije imala zanimanje povezano sa zdravstvom.

Kod ostalih ponuđenih naziva lijekova niti jedna trudnica nije navela korištenje. Među njima su bili kombinirani analgetici poput Caffetina®(paracetamol, propifenazon, kofein i kodeinfosfat, seskvihidrat) i Plivadona®(paracetamol, propifenazon, kodeinfosfat hemihidrat i kofein), zatim kombinirani lijekovi za liječenje simptoma gripe i prehlade poput Max Flu®, Lupocet Flu Forte® ili

Coldrex®, ranitidin (Peptoran Max®, Ulocodyn®), antihistaminici (Rinolan Alerg®, Claritnine® ili Belodin A®, loratadin) te PPI u bezreceptnom režimu izdavanja (Acipan S® ili Controloc Control®, pantoprazol).

Zatim su trudnice upisivale same odgovore pod ostali lijekovi ukoliko u ponuđenim nazivima nisu pronašle korišteni lijek odnosno pripravak. Dobiveni podatci su različiti i sadrže dodatke prehrani, lijekove na recept i bezreceptne lijekove te navedene razloge korištenja upravo onako kako su ispitanice upisivale. Rezultati su prikazani u tablici 13.

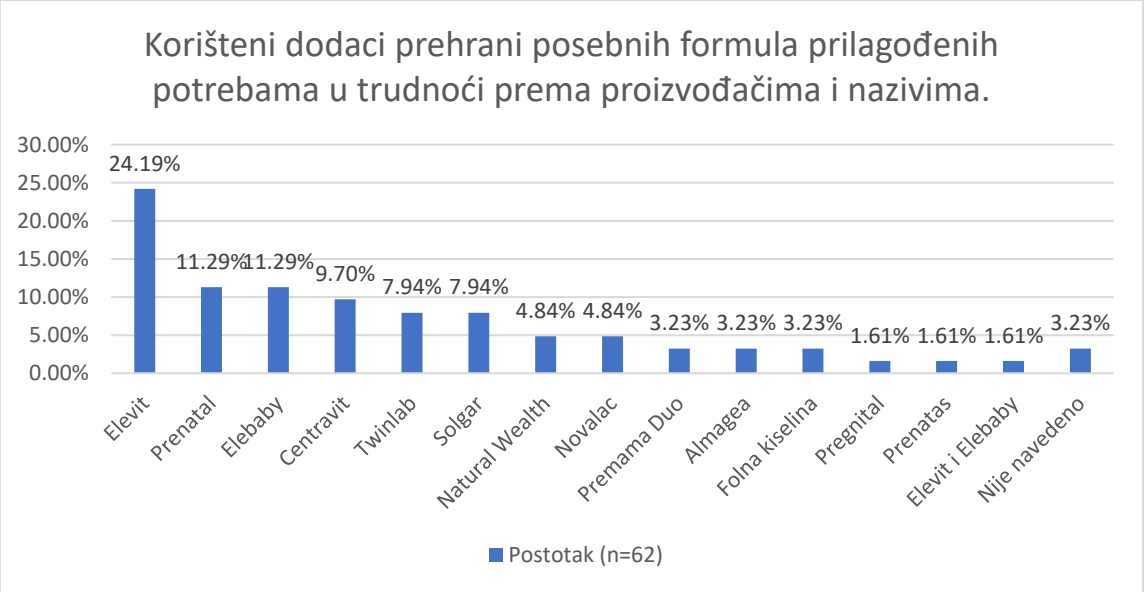
Tablica 13. Udio odgovora o ostalim lijekovima i preparatima u pitanju 21.

Naziv	**Razlog uzimanja**	**Preporuka**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=80)**
Folacin	Razvoj ploda, Nije navedeno (4)	Liječnik, ginekolog	7	8,75 %
Antibiotik	Upala rodnice	Ginekolog	1	1,25 %
Apipol sirup	Kašalj	Ljekarnik	1	1,25 %
Centravit	Prenatalna formula	Ljekarnik	1	1,25 %
Duphaston	Kratkotrajno krvarenje, hematom	Liječnik, ginekolog	4	5 %
Ekstrakt brusnice	Upala	Liječnik obiteljske medicine	1	1,25 %
Euthyrox	Povišen TSH	Liječnik	1	1,25 %
Ketonal	Glavobolja	Neurolog	1	1,25 %
Lioton Gel	Vene	Liječnik	1	1,25 %
Magnezij	Grčevi	Ginekolog i druge trudnice	1	1,25 %
Reglan	Mučnina	Liječnik	2	2,5 %
Tantum verde pastile	Grlobolja	Ljekarnik	1	1,25 %
Utrogestan	Kratkotrajno krvarenje	Ginekolog	2	2,5 %
Vizol kapi za oči	Alergija	Ljekarnik	1	1,25 %
Bronchostop pastile	Grlobolja	Vlastita odluka	1	1,25 %
Heferol	Nisko željezo	Liječnik	2	2,5 %

Aqua Maris Strong	Prehlada	Ljekarnik	1	1,25 %
Reflustat	Žgaravica	Ljekarnik	1	1,25 %

Sljedeće je pitanje bilo koriste li ispitanice neki od proizvoda s posebnom prentalnom formulom vitamina i minerala. 62 trudnice odgovorile su potvrdno (77,5 %; n=80), a 18 je odgovorilo da ne koristi takve proizvode (22,5 %).

One koje su odgovorile s da, navodile su koje nazive tih proizvoda. Najviše odgovora (15 od ukupno 62 odgovora (24,2 %) imao je Elevit Pronatal® proizvođača Bayer koji je registriran kao lijek u Republici Hrvatskoj. Nakon toga slijedili su Prenatal i Elebaby® sa 7 odgovora pa Centravit Prenatal® sa 6, Twinlabov® i Solgarov Prenatal® imali su oba po 5 odgovora pa Novalac Prenatal® i Natural Wealth Prenatal® s po 3 odgovora. Po dva odgovora bili su Premama Duo®, Almagea Prenatal® i samostalno folna kiselina u jednom dodatku prehrani. Jedan odgovor bio je za Pregnital® i Prenatas®. Jedna je trudnica navela Elevit® i Elebaby® da koristi zajedno, a dvije trudnice nisu navele svoje prentalne formule koje koriste. Svi rezultati prikazani su na slici 22.



Slika 22. Udio i vrsta korištenih dodataka prehrani specijalnih formula prilagođenih potrebama i korištenju tijekom trudnoće za potvrdno odgovoreno pitanje broj 22.

Na pitanje koriste li druge dodatke prehrani (na primjer probiotike, vitamine, minerale, omega 3 masne kiseline) s ne je odgovorilo 52 trudnice (65 %), a s odgovorom da njih 28 (35 %).

28 trudnica u sljedećem je odgovoru navodilo koje dodatke prehrani koriste. Najčešći odgovori bili su magnezij s ukupno 11 odgovora (39,3 %; n=28) od čega je 5 trudnica koristilo samo magnezij, a 6

magnezij i još neke druge dodatke prehrani, zatim željezo s ukupno 6 odgovora (21,4 %; n=28) od čega su dvije trudnice koristile samo željezo, a njih 4 imalo je upisano željezo uz još neke dodatke prehrani, te vitamin C s ukupno 4 odgovora od 28 (14,3 %) od čega je jedna trudnica koristila samo vitamin c, a tri su imale u kombinaciji druge dodatke prehrani. Jedna trudnica od 28 (3,6 %) nije navela ništa pod ovim pitanjem iako je potvrdno odgovorila na pitanje o korištenju ostalih dodataka prehrani. Dvije (7,1 %; n=28) su trudnice navele korištenje tri različita dodatka prehrani, a njih 7 (25 %; n=28) koristilo je po dva dodatka prehrani. Svi navedeni dodaci prehrani navedeni su u tablici 14.

Tablica 14. Udio odgovora o korištenim dodatcima prehrani ukoliko je pitanje 23 bilo potvrdno odgovoreno.

Dodatak prehrani	**Broj odgovora**	**Postotak (n=28)**
Magnezij	5	17,9 %
Folna kiselina	4	14,3 %
Omega 3 masne kiseline	3	10,7 %
Željezo	2	7,1 %
Multivitamini	1	3,6 %
Probiotik	1	3,6 %
Vitamin C	1	3,6 %
Nije navedeno	1	3,6 %
Željezo i vitamin C	2	7,1 %
Magnezij i cink	1	3,6 %
Multivitamini i magnezij	1	3,6 %
Vitamin C i brusnica	1	3,6 %
Vitamin C, magnezij i željezo	1	3,6 %
Omega, magnezij i željezo	1	3,6 %
Kalcij i magnezij	1	3,6 %
Magnezij i željezo	1	3,6 %
Acidosalus forte i D-manoza	1	3,6 %

Sljedeće pitanje odnosilo se na korištenje biljnih pripravaka (na primjer čajeva, tinktura, eteričnih ulja, biljnih lijekova i slično). Da ih uopće ne koristi odgovorilo je 87,5 % trudnica (70 odgovora), a njih 10 je potvrdilo korištenje (12,5 %).

10 trudnica koje su potvrdno odgovorile na pitanje koriste li kakve biljne pripravke u sljedećem je pitanju navodilo vrste tih pripravaka. Odgovori su prikazani u tablici 15.

Tablica 15. Dobiveni podatci o biljnim pripravcima na potvrdno odgovoreno pitanje 24.

Pripravak	Broj odgovora	Postotak (n=10)
Biljni čaj	2	20 %
Brusnica	1	10 %
Čaj lista maline	1	10 %
Čaj od brusnice, đumbira i mješavina od limuna, korijena peršina i meda	1	10 %
Čaj od kadulje i kamilice	1	10 %
Čaj od koprive	1	10 %
Čaj od sljeza, Hipp čaj za trudnice	1	10 %
Đumbir	1	10 %
Nije navedeno	1	10 %

4.5. Stavovi, znanje i informiranost trudnica o korištenju lijekova i samoliječenju tijekom trudnoće

Na pitanje iz kojeg izvora najradije potraže informacije i savjete trudnice su mogle odabrati tri odgovora: najčešće, ponekad ili nikad za ukupno 9 izvora. Najčešće su savjet i informacije o primjeni lijekova, dodataka prehrani, medicinskih proizvoda i biljnih pripravaka tražile od ginekologa (50 odgovora, 62,5 %; n=80), zatim od ljekarnika s 25 odgovora (31,25 %) od liječnika opće prakse s 22 odgovora (27,5 %). Nikad savjete trudnice ne traže u specijaliziranim časopisima za trudnoću i roditeljstvo s ukupno 65 odgovora (81,25 %) te na društvenim mrežama (63 odgovora, 78,75 %). Svi odgovori prikazani su u tablici 16.

Tablica 16. Udio odgovora na pitanje 25: „Informacije i savjete o primjeni lijekova, dodataka prehrani, lijekova bez recepta, medicinskih proizvoda, biljnih pripravaka najradije potražite kod kojeg izvora?“

Izvor	Najčešće		Ponekad		Nikad	
	Broj odgovora	Postotak (n=80)	Broj odgovora	Postotak (n=80)	Broj odgovora	Postotak (n=80)
Liječnik opće prakse	22	27,5 %	27	33,75 %	31	38,75 %
Ginekolog	50	62,5 %	16	20 %	14	17,5 %
Ljekarnik	25	31,25 %	34	42,5 %	21	26,25 %
Član obitelji	5	6,25 %	33	41,25 %	42	52,5 %

Prijatelji	3	3,75 %	32	40 %	45	56,25%
Internetski forumi	7	8,75 %	19	23,75%	54	67,5 %
Društvene mreže	2	2,5 %	15	18,75 %	63	78,75 %
Specijalizirani časopisi	0	0 %	15	18,75 %	65	81,25 %
Specijalizirani internetski portali za trudnoću i roditeljstvo	9	11,25 %	23	28,75 %	48	60 %

Sljedeće je pitanje nudilo tvrdnje o lijekovima, dodacima prehrani i njihovom korištenju tijekom trudnoće na što su trudnice mogle odgovoriti sa slažem se, ne slažem se ili nisam sigurna. Ovim pitanjem pokušalo se utvrditi znanje trudnica o korištenju lijekova onih na recept kao i bezreceptnih, dodatka prehrani i biljnih pripravaka tijekom trudnoće te dobiti uvid u njihove stavove o istima. Dobiveni rezultati su prikazani u tablici 17.

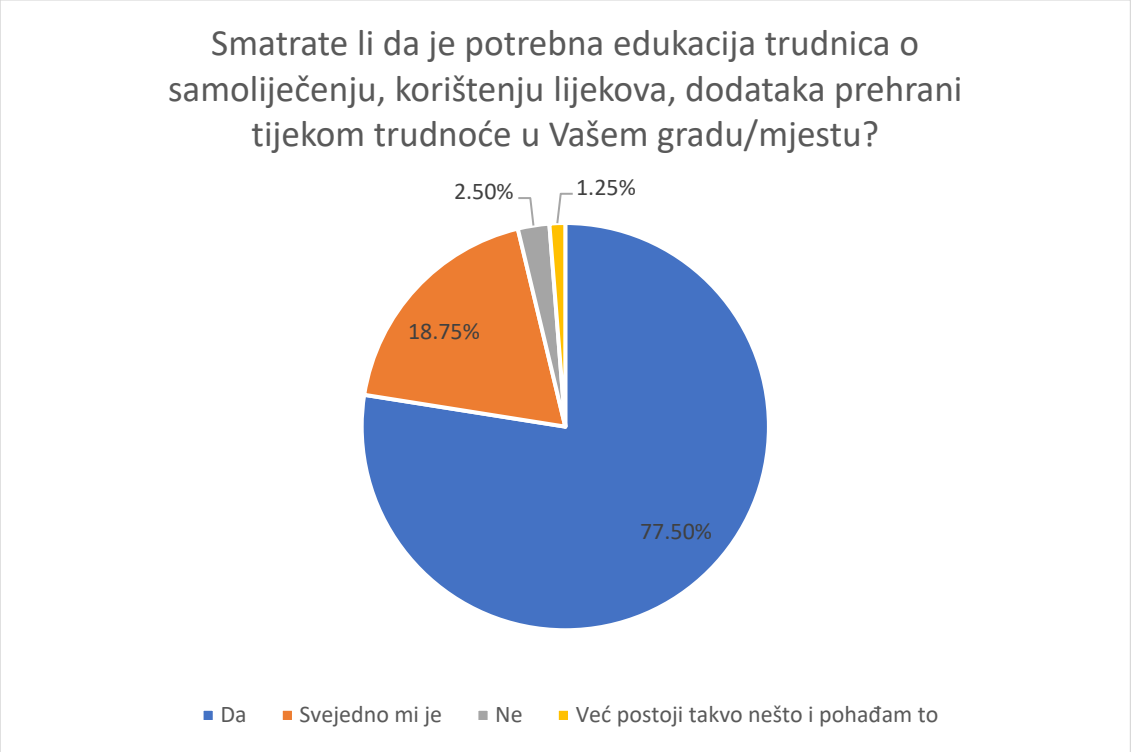
Tablica 17. Udio odgovora na pitanje broj 26.

Tvrdnja	**Slažem se**		**Ne slažem se**		**Nisam sigurna**	
	Broj odgovora	**Postotak (n=80)**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=80)**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=80)**
Lijekove tijekom trudnoće treba potpuno izbjegavati	26	32,5 %	34	42,5 %	20	25 %
Najrizičnije razdoblje za primjenu lijekova je prvo tromjesečje	65	81,25 %	4	5 %	11	13,75 %
Mislim da je bolje da ne koristim nikakve lijekove ni dodatke prehrani tijekom trudnoće	11	13,75 %	54	67,5 %	15	18,75 %
Bolje je za plod da koristim lijekove i ozdravim nego da ne liječim bolest tijekom trudnoće	55	68,75 %	6	7,5 %	19	23,75 %

Prirodne metode i biljni lijekovi bez straha se mogu koristiti tijekom trudnoće	15	18,75 %	23	28,75 %	42	52,5 %
Trudnice bi trebale koristiti samo biljne pripravke	11	13,75 %	29	32,25 %	40	50 %
Prenatalne formule ne trebam uzimati jer sasvim dovoljno vitamina dobivam iz svakodnevne prehrane	5	6,25 %	59	73,75 %	16	20 %
Trudnice bi se trebale posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom prije upotrebe biljnih pripravaka	74	92,5 %	3	3,75 %	3	3,75 %
Ljekarnik ima dovoljno znanja da me može savjetovati o sigurnoj primjeni lijekova, dodataka prehrani i dermokozmetike tijekom trudnoće	46	57,5 %	8	10 %	26	32,5 %
Tijekom cijele trudnoće može se sasvim sigurno koristiti ibuprofen	6	7,5 %	48	60 %	26	32,5 %
Tijekom cijele trudnoće može se sasvim sigurno koristiti paracetamol	35	43,75 %	16	20 %	29	36,25 %
Svaka trudnica trebala bi koristiti folnu kiselinu	55	68,75 %	13	16,25 %	12	15 %
Primjena omega tri masnih kiselina potrebna je za pravilni razvoj ploda	40	50 %	12	15 %	28	35 %

Predzadnje i zadnje pitanje u upitniku bio je o održavanju edukacija za samoliječenje za trudnice. Prvo o tome smatraju li da je takva edukacija potrebna te bi li je posjetile. Od 80 ispitanica njih 62

(77,5 %) smatra da je takva edukacija potrebna u njihovom gradu odnosno mjestu, 15 trudnica (18,75 %) označilo je odgovor da mi je svejedno, samo su dvije označile odgovor ne (2,5 %), a jedna već pohađa sličnu edukaciju (1,25 %; slika 23).



Slika 23. Udio odgovora na pitanje 27: „Smatrate li da je potrebna edukacija trudnica o samoliječenju, korištenju lijekova, dodataka prehrani tijekom trudnoće u Vašem gradu/mjestu?“.

Na posljednje pitanje u anketnom upitniku bi li posjetile takvo predavanje potvrdno je odgovorilo 62 trudnice (77,5 %), a s odgovorom ne njih 18 (22,5 %).

Tablica 18. Osnovna socijalno-demografska obilježja ispitanica, uključujući informacije o ovoj i prijašnjim trudnoćama, kroničnim bolestima, konzumaciji cigareta i alkohola te prevalencija samoliječenja tijekom trudnoće.

Obilježje	**Broj odgovora**	**Postotak (n=80)**	**Samoliječenje tijekom trudnoće**			
			DA		**NE**	
			Broj odgovora	**Postotak (n=80)**	**Broj odgovora**	**Postotak (n=80)**
Dob						
<20 godina	1	1,25 %	1	1,25 %		
20-29 godina	32	40 %	8	10 %	24	30 %
30-39 godina	46	57,5 %	20	25 %	26	32,5 %
>40 godina	1	1,25 %			1	1,25 %

Stanovanje						
Grad	45	56,25 %	20	25 %	25	31,25 %
Predgrađe	15	18,75 %	2	2,5 %	13	16,25 %
Selo	20	25 %	7	8,75 %	13	16,25 %
Obrazovanje						
Osnovna škola	1	1,25 %			1	1,25 %
Srednja škola	41	51,25 %	10	12,50 %	31	38,75 %
Viša škola	11	13,75%	4	5 %	7	8,75 %
Visoka škola	25	31,25 %	14	17,5 %	11	13,75 %
Poslijediplomski studij	2	2,5 %	1	1,25 %	1	1,25 %
Zanimanje						
Zdravstvo	18	22,5 %	9	11,25 %	9	11,25 %
Drugo zanimanje	62	77,5 %	20	25 %	42	52,5 %
Trudnoća po redu						
Prva	37	46,25 %	15	18,75 %	22	27,5 %
Druga do četvrta	41	51,25 %	13	16,25 %	28	35 %
Više od četiri	2	2,5 %	1	1,25 %	1	1,25 %
Tjedan trudnoće						
2.-10. tjedan	3	3,75 %			3	3,75 %
11.-20. tjedan	20	25 %	5	6,25 %	15	18,75 %
21.-29. tjedan	24	30 %	11	13,75 %	13	16,75 %
30.-35. tjedan	12	15 %	8	10 %	4	5 %
>35. tjedan	21	26,25 %	5	6,25%	16	20 %
Komplikacije u prijašnjim trudnoćama (n=44)*						
Da	19	43,2 %	6	13,6 %	13	29,5 %
Ne	25	56,8 %	8	18,2 %	17	38,7 %
Alkohol						
Da	22	27,5 %	10	12,5 %	12	15 %
Ne	58	72,5 %	19	25,75 %	39	48,75 %
Cigarete						

Da	15	18,75 %	6	7,5 %	9	11,25 %
Ne	65	81,25 %	23	28,75 %	42	52,5 %
Kronično oboljenje						
Da	12	15 %	6	7,5 %	6	7,50 %
Ne	68	85 %	23	28,75 %	45	56,25 %

5. Rasprava

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi prevalenciju korištenja bezreceptnih lijekova, dodataka prehrani i biljnih preparata tijekom trudnoće. Dobiveni rezultati pokazuju da se prije trudnoće samoliječilo 31,3 % ispitanica, a tijekom trudnoće taj se postotak povećao na 36,3 %. Ovaj podatak može se usporediti s dostupnim podatcima iz istraživanja rađenih u svijetu. Prevalencija korištenja OTC lijekova i samoliječenja tijekom trudnoće je na svjetskoj razini od 30 do 70 % (27, 28, 46, 89). Rezulati ovise o geografskom položaju mjesta istraživanja te o socijalnom i kulturološkom okuženju.

Činjenica jest da trudnoća donosi brojne fiziološke promjene u tijelu žene, a s time i tegobe odnosno stanja koja trudnica osjeća da je potrebno olakšati, ublažiti ili liječiti nekim od dostupnih bezreceptnih lijekova, dodataka prehrani ili biljnih preparata, što objašnjava povećani postotak samoliječenja tijekom trudnoće u odnosu na rezulate prije trudnoće. Često će trudnice radije izbjeći čekaonice kod liječnika i prvo u ljekarni potražiti djelotvoran preparat. Stoga je iznimno važno da ljekarnik bude pravilno educiran da sa samopouzdanjem sigurno savjetuje trudnice o primjeni bezreceptnih lijekova ili dodataka prehrani tijekom trudnoće.

Tegobe koje su trudnice navodile da su osjećale tijekom trudnoće, u vrijeme odnosno nedavno prije ispitivanja, najčešće su bile žgaravica (33 %), začepljen nos (23 %), zatvor (16 %) te mučnina (15 %), kašalj (13 %) i hemoroidi (11 %). Uz to su još bile navedene urinarne infekcije, alergija i prehlada (po 8 %). S obzirom da niti jedna trudnoća ne prođe bez ijedne tegobe, ove podatke podržavaju mnoga prijašnja istraživanja (27). Najčešće korišteni bezreceptni lijek bio je paracetamol, a koristilo ga je 40 % trudnica. Sličan podatak dobile su i druge studije (27). Najčešći razlog uzimanja ovog lijeka bila je glavobolja u 56 % slučajeva. Ostali odgovori bili su prehlada i snižavanje povišene tjelesne temperature. Više od 40 % trudnica ovaj je lijek koristilo prema vlastitoj odluci od čega je polovica tih ispitanica imalo zanimanje povezano sa zdravstvom te je moguće pretpostaviti da su poznavale rizik, odnosno sigurnost njegove primjene. Ostalih 40 % trudnica koje su ovaj lijek koristile prije su se o tome posavjetovale s liječnikom.

Sljedeći OTC lijek koji je najčešće korišten bio ibuprofen. Jedini razlog korištenja bila je glavobolja, a preporuku je od ljekarnika dobila samo jedna trudnica koja je bila na početku trudnoće. Ostalih 5 trudnica uzelo je lijek prema vlastitoj odluci od čega tri nisu imale zanimanje povezano sa zdravstvom. Dvije trudnice koje su imale zanimanje povezano sa zdravstvom bile u trudne od 11.-20. tjedana, a tri trudnice s drugim zanimanjem od 30. tjedna nadalje. Opasnost primjene NSAR lijekova upravo je u drugom i trećem tromjesečju zbog rizika prijevremenog zatvaranja duktusa arteriozusa (30). Ovi slučajevi prikazuju povećan rizik korištenja lijekova u trudnoći bez prethodnog savjetovanja sa zdravstvenim stručnjakom.

Ostali često korišteni bezreceptni lijekovi bili su klotrimazol za topiklanu primjenu, probiotici (Linex®), simetikon protiv nadutosti, ASK prema preporuci liječnika u dva slučaja, sirupi protiv kašlja, pastile za grlo te nazalni dekongestivi u obliku spreja. Antacidi protiv žgaravice bili su korišteni samo u četiri slučaja, iako je žgaravica bila upisana kao najčešća tegoba kod 26 trudnica. Kod 6 trudnica koje su upisale alergiju kao tegobu niti jedna nije koristila antihistaminike. Samo je jedna upisala korištenje hipertonične otopine morske vode u spreju prema preporuci ljekarnika za tu indikaciju.

U ovom dijelu upitnika 7 je trudnica upisalo korištenje folata (Folacin®), lijeka na recept. Gotovo sve su bile na početku trudnoće, odnosno do 20.tjedna trudnoće. Jedna je trudnica navela korištenje antibiotika kod bakterijske upale rodnice, ali nije upisala vrstu lijeka. Ona se nalazila u drugom tromjesečju trudnoće.

Prema rezultatima ostalih studija, gdje je sudjelovala i Hrvatska, prevalencija korištenja OTC lijekova bila je oko 67 % tijekom trudnoće. Prevalencija korištenja OTC lijekova u Hrvatskoj prema ovoj studiji bila je 39,2 %, u susjednoj Srbiji je 45,5 %, a u Sloveniji 52,3 %. Najčešće korišteni lijekovi su bili protiv boli, žgaravice, mučnine i infekcije gornjeg dišnog sustava (28).

Velik broj trudnica u ovom je istraživanju naveo korištenje neke od prenatalnih formula u obliku dodatka prehrani i to njih 77,5 %. Najveći broj odgovora bio je Elevit Pronatal® proizvođača Bayer koji je u Hrvatskoj registriran kao bezreceptni lijek. Sadrži 12 vitamina i 7 minerala i elemenata u tragovima. Koristilo ga je 25 % trudnica.

Djelatne tvari u jednoj filmom obloženoj tableti Elevit Pronatala® su:

12 vitamina:

- vitamin A 3600 IU
- vitamin B1 1,55 mg
- vitamin B2 1,8 mg
- vitamin B6 2,6 mg
- vitamin B12 4,0 µg
- vitamin C 100,0 mg
- vitamin D3 500 IU
- vitamin E 15 IU
- kalcijev pantotenat 10,0 mg
- biotin 0,2 mg
- folatna kiselina 0,8 mg
- nikotinamid 19,0 mg

7 minerala i elemenata u tragovima:

- željezo 60,0 mg
- kalcij 125,0 mg
- bakar 1,0 mg
- magnezij 100,0 mg
- mangan 1,0 mg
- fosfor 125,0 mg
- cink 7,5 mg

Drugi najčešće korišteni dodatak prehrani s posebnom formulom namijenjenom korištenju tijekom trudnoće bio je Elebaby®, koji se preporuča od 13. tjedna trudnoće s obzirom da sadrži omega 3 masne kiseline DHA koje doprinose pravilanom razvoju očiju i mozga djeteta (74).

1 kapsula Elebaby® sadržava:

- Vitamin C 85 mg (106 PU)
- Niacin 18 mg (113 PU)
- Vitamin E 10 mg (83 PU)
- Pantotenska kiselina 6 mg (100 PU)
- Vitamin B6 1,9 mg (136 PU)
- Tiamin 1,4 mg (127 PU)
- Riboflavin 1,4 mg (100 PU)
- Vitamin A 771 µg (96 PU)
- Folna kiselina; pteroilmonoglutaminska kiselina kalcijev-L-metilfolat 400 µg (200 PU)
- Biotin 30 µg (60 PU)
- Vitamin D 5 µg (100 PU)
- Vitamin B12 2,6 µg (104 PU)
- Magnezij 57 mg (15 PU)
- Željezo 14 mg (100 PU)
- Cink 10 mg (100 PU)
- Bakar 1 mg (100 PU)
- Jod 150 µg (100 PU)
- Selen 60 µg (109 PU)
- DHA 200 mg (-)
- EPA 80 mg (-)

Jedna je trudnica navela korištenje dvaju proizvoda s prenatalnim formulama, no uz napomenu da je prvi koristila u prvom tromjesečju, a drugi nakon njega. Korištenje ovih dodataka prehrani objašnjava manji broj odgovora na pitanje koriste li ostale dodatke prehrani, budući da većina prenatalnih formula sadrži preporučene dnevne količine vitamina, minerala i elemenata u tragovima pilagođene potrebama u trudnoći. Da ne uzima prenatalne vitamine upisalo je ukupno 18 trudnica. Od tih 18 trudnica tri su navele da koriste druge dodatke prehrani. Jedna je trudnica upisala da koristi probiotike, druga je pila magnezij, a treća je uzimala željezo i vitamin C. Ostalih 25 odgovora bilo je raznoliko. Najveći postotak imao je dodatak prehrani magnezij, zatim željezo i vitamin C, a ostali odgovori uključivali su probiotike i D-manozu, kalcij i omega tri masne kiseline.

Informacije i savjete o lijekovima, bezreceptnim lijekovima, dodacima prehrani, medicinskim proizvodima i biljnim pripravcima trudnice najčešće traže kod svojeg ginekologa (62,5 %). Odmah nakon njega najčešći odabir je ljekarnik (31,3 %) gdje je, isto tako, 43 % trudnica upisalo da ponekad traži savjet. Ispitanice u ovom istraživanju rijetko se oslanjaju na savjete kod člana obitelji ili prijatelja gdje je kao odgovor ponekad odabralo po 40 % trudnica. Preko 80 % trudnica nikad savjete neće potražiti u specijaliziranim časopisima, što može poduprijeti činjenica da je digitalni izvor informacija zamjenio tiskani, no niti na društvenim mrežama ili internetskim forumima nikad neće savjet tražiti 70 % trudnica. Budući da informacije na društvenim mrežama ili internetskim forumima mogu pisati stručne, ali i osobe koje nisu zdravstveno obrazovane ovaj podatak je prihvatljiv. Slična istraživanja pokazala su veći postotak savjetodavne uloge prijatelja ili člana obitelji. Međutim, ona ovisi o kulturološkom i socijalnom okruženju, odnosno o ulozi obitelji u pojedinom društvu (89).

Uz prevalenciju samoliječenja ovo je istraživanje promatralo i podatke o primjeni lijekova na recept tijekom trudnoće radi usporedbe. S obzirom na kronična oboljenja kod 15 % trudnica bila je očekivana i primjena lijekova na recept, što je činilo 36,3 % trudnica. Najveći postotak među navedenim vrstama bolesti imala je hipotireoza, što je odgovorilo ukupno 8 trudnica, a isti broj trudnica kao lijek na recept koji koriste navele su levotiroksin (Euthyrox®). Ostale bolesti bile su hipertenzija, gastritis, a jedna je trudnica navela transplatirani bubreg te kao takva zaslužuje posebnu pozornost i oprez ljekarnika prilikom izdavanja lijekova na recept i savjetovanja o samoliječenju. Najčešći lijek koji su trudnice navele da koriste na recept bio je željezov(II) fumarat (Heferol®). Sve trudnice (njih 11) koje su navele da koriste ovaj lijek u trenutku ispitivanja bile su u drugom tromjesječju trudnoće (odnosno do 21. tjedna gestacije na dalje). Prema smjernicama željezo se preporuča uvesti u tom periodu (odnosno od 12. tjedna gestacije) kako bi se spriječio potencijalni razvoj anemije s obzirom na pojačane potrebe (63). Metildopu koristile su dvije trudnice koje su kao kroničnu bolest navele hipertenziju. U vrijeme ispitivanja obje su bile u 21.-29. tjednu trudnoće, što je rizično razdoblje za razvoj preeklampsije ukoliko hipertenzija tijekom trudnoće nije liječena (34). Metildopa lijek je izbora za liječenje

hipertenzije u trudnoći (35). Jedna je trudnica kao lijek koji koristi navela ketoprofen (Ketonal®) koji je dobila prema preporuci neurologa za liječenje glavobolje, moguće još prije trudnoće. Budući da se ova trudnica u trenutku ispitivanja nalazila u kritičnom razdoblju trudnoće (21.-29. tjedan) za primjenu NSAR lijekova, nužno je pravilno je savjetovati te prema mogućnosti obavjestiti liječnika o mogućoj promjeni terapije s obzirom na stadij trudnoće te učestalost i jačinu glavobolja (30). Folnu kiselinu (Folacin®) koristila je jedna trudnica u 11.-20. tjednu trudnoće što odgovara preporukama za primjenu folata u svrhu spriječavanja razvoja oštećenja neuralne cijevi kod plod. Savjet ljekarnika povoljan je i kod ove trudnice budući da previsoke doze folne kiseline u zadnjem tromjesječju mogu biti povezane s rizikom od nepovoljnih učinaka poput razvoja astme ili dermatitisa kod novorođenčeta (66). Trudnica koja se nalazila u vrlo ranoj trudnoći, točnije u 2.-10. tjednu gestacije kao lijekove koje koristi navela je diazepam (Normabel®) i alprazolam (Xanax®), čak dva lijeka iz skupine benzodiazepina čija je primjena u navedenom, najkritičnijem razdoblju vrlo rizična (23).

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je i utvrditi znanja i stavove trudnica o korištenju lijekova, OTC lijekova, dodataka prehrani i bezreceptnih lijekova te procjeniti njihovu svjesnost rizika od štetnih ishoda kod nesmotrene primjene lijekova. Istraživana je i prevalencija pušenja, konzumacije alkohola, te pretilosti odnosno pothranjenosti, kao i rizici za razvoj komplikacija zbog povišenih vrijednosti GUK ili krvnog tlaka.

Na pitanje u upitniku o konzumaciji alkohola tijekom trudnoće više od 40 % ispitanica odgovorilo je da nikada ne pije, njih 31 % zaokružilo je odgovor da su prestale kad su saznale za trudnoću, dok je 26 % navelo da alkohol prije povemeno u posebnim prilikama. Samo je jedna trudnica navela da alkohol konzumira 1 do tri puta tjedno. Prema Nacionalnoj zdravstvenoj službi iz Velike Britanije (engl. NHS, National Health Service) kod muškaraca je prihvatljiva konzumacija 3-4 jedinice alkohola u danu, dok je to kod žena 2-3 jedinice.

Konzumacija alkohola nekoliko puta tjedno smatra se prihvatljivom, međutim konzumacija većinu dana u tjednu i svakodnevno smatra se alkoholizmom (90). Tijekom trudnoće nema definirane količine alkohola koja je neškodljiva. U ovom istraživanju 4 trudnice koje su navele da povremeno u posebnim prilikama konzumiraju alkohol, također su navele da su imale spontani pobačaj u ranijim trudnoćama. Isto toliko trudnica koje su upisale da se nakon saznanja o trudnoći prekinule svaku konzumaciju alkohola, navelo je spontani prekid trudnoće u prošlosti. Iako se povremeno konzumiranje alkohola u malim količinama ne može povezati s negativnim ishodima, opća je preporuka izbjegavati alkohol u bilo kakvim količinama tijekom trudnoće (86).

Sljedeće je pitanje bilo o konzumaciji cigareta na koje je 67 % trudnica odgovorilo da ne puši, a 14 % da je prestalo kad su saznale za trudnoću, što je zabilježeno i u drugim istraživanjima poput onog

provedenog 2012. godine u koje je bila uključena i Hrvatska. Naime, prije trudnoće u Hrvatskoj je pušilo 50 % ispitanih trudnica, a 18,9 % ih je nastavilo pušiti tijekom trudnoće (85). Posljedice pušenja tijekom trudnoće dobro su poznate i uključuju malu porođaju težinu, prijevremeni porod i spontani pobačaj. U ovom istraživanju zabilježen je značajan podatak. Od ukupno 15 trudnica koje su označile da su nastavile pušiti tijekom trudnoće te da puše svakodnevno 5 trudnica navelo je da je imalo spontani pobačaj u prijašnjim trudnoćama. Količina cigareta koju su konzumirale dnevno je varirala. Jedna je trudnica navela da je pušila pola kutije cigareta dnevno, dok su po dvije navele manje od pola kutije i više od jedne kutije na dan. Istih 5 ispitanica navelo je i komplikacije u prijašnjim trudnoćama: krvarenje, prijevremeno otvaranje, visoki krvni tlak i vanmaterničnu trudnoću. Jedna je trudnica koja je navela da je prestala pušiti kad je saznala za trudnoću u prijašnjim trudnoćama navela komplikaciju gdje se plod prestao razvijati. Ljekarnik može biti ključna osoba u savjetovanju žena o odvikavanju od pušenja prije planirane trudnoće ili već tijekom postojeće te na taj način utjecati na smanjenje rizika od nepovoljnih ishoda.

Povišene vrijednosti GUK tijekom trudnoće mogu ukazivati na razvoj gestacijskog dijabetesa. Neliječeni gestacijski dijabetes povećava rizik od kongentalnih malformacija, sponatnih pobačaja, prijevremenog poroda ili preeklampsije (31). Stoga se trudnice podliježu testu probira odnosno OGTT testu u razdoblju do 24. do 28. tjedna trudnoće. Od svih ispitanica u ovom istraživanju 61 trudnica imala je normalne vrijednosti GUK, 9 je označilo da nije mjerilo, 5 ih nije upamtilo, 2 su imale snižene vrijednosti, a tri su imale povišene. Od tri trudnice s povišenim GUK vrijednostima jedna je bila u 21.-29. tjednu trudnoće, a dvije su bile na kraju zadnjeg tromjesečja odnosno 35 i više tjedana od gestacije.

Nekontrolirani visoki krvni tlak tijekom trudnoće može povećati rizik razvoja preeklampsije i drugih komplikacija poput poremećaja u razvoju ploda ili prijevemenog rođenja djeteta (34). U ovom istraživanju 76 % trudnica imalo je normalan krvni tlak, 20 % je imalo snižen, a samo su dvije trudnice navele povišeni krvni tlak. Od te dvije trudnice jedna je imala povišeni krvni tlak u prijašnjoj trudnoći, a druga je kao komplikaciju u prijašnjim trudnoćama navela razvoj gestacijskog dijabetesa. Ona je također imala i prekomjernu tjelesnu težinu. Obje trudnice su bile na antihipertenzivnoj terapiji metildopom. Jedna je trudnica navela izmjerene preniske vrijednosti krvnog tlaka, a u isto je vrijeme imala i prenisku tjelesnu težinu te je bila na početku trudnoće odnosno u 2.-10. tjednu. 4 trudnice od 16 koje su navele snižene vrijednosti krvnog tlaka bile su na kraju prvog tromjesečja trudnoće kada je uobičajeno da su snižene.

Kontrola vrijednosti krvnog tlaka kao i GUK mogu se svakodnevno i besplatno provesti u ljekarnama uz primjereno stručno savjetovanje ljekarnika. Redovitom kontrolom moguće je na vrijeme utjecati na promjene, prema potrebi obavjestiti liječnika i time umanjiti rizik.

S obzirom da je veći postotak trudnica koje se nisu samoliječile tijekom trudnoće (63,7 %) postavljeno je pitanje da pojasne razloge izbjegavanja lijekova. Najveći postotak (80 %) bio je kod odgovora da nisu imale nikakve simptome koje je trebalo liječiti ili olakšati primjenom lijekova odnosno dodataka prehrani. Sljedeći odgovor bio je da su procjenile da pristune simptome mogu „prebroditi“ i bez samoliječenja. Četiri trudnice odgovorile su da se boje nuspojave lijekova te ih stoga izbjegavaju. Po dvije trudnice smatrale su takvi proizvodi nisu djelotvorni, odnosno da korištenje istih nije dobro za dijete. Slični podatci dobiveni su u ranijim studijama. Rezultati prijašnjih istraživanja potvrđuju da su rizici od primjene lijekova često precijenjeni od strane trudnica, što posljedično dovodi do smanjenja primjene lijekova ili potpunog izbjegavanja čak i kod trudnica kod kojih je korist primjene veća od potencijalnog rizika za plod (91, 92). Međutim, u ovom istraživanju dobiveni su rezultati koji mogu potvrditi da se svjesnost o rizicima kao i informiranost trudnica mijenja. Ovu tvrdnju može potkrijepiti činjenica da je danas puno brže i jednostvanije doći do željenih informacija. Iako se u 32,5 % trudnica slaže s tvrdnjom da lijekove tijekom trudnoće treba potpuno izbjegavati, veći postotak (42,5 %) označio je da se s tim ne slaže. Također, gotovo 82 % ispitanih trudnica smatra da je najrizičnije razdoblje za primjenu lijekova prvo tromjesečje trudnoće. Sljedeći podatak koji može potvrditi promjenu stava o riziku jest da se 67,5 % ispitanih trudnica ne slaže s tvrdnjom da je bolje ne koristiti nikakve lijekove ni dodatke prehrani tijekom trudnoće, te njih gotovo 69 % smatra da je bolje za plod da koriste lijekove i ozdrave nego da ne liječe bolest tijekom trudnoće. 92 % trudnica u ovom istraživanju svjesno je da iz svakodnevne prehrane ne dobiva dovoljne količine vitamina i minerala za pravilan razvoj ploda te da se prenatalne formule u obliku dodatka prehrane preporučuju. Ovaj je podatak povrdio i odgovor 77,5 % trudnica koje tijekom trudnoće koriste neki od prenatalnih dodataka prehrani. Gotovo 69 % trudnica smatra da bi trudnice trebale koristiti folnu kiselinu s obzirom na moguće rizike od razvoja oštećenja neuralne cijevi.

Na tvrdnje o primjeni konkretnih lijekova tijekom trudnoće dobiveni su nešto drugačiji rezultati. U ove odgovore većina trudnica nije bila sigurna. 43 % trudnica smatra da je sasvim sigurno koristiti paracetamol tijekom cijele trudnoće, ali 36 % nije sigurno. Za ibuprofen 60 % ispitanica ne slaže se s tvrdnjom da se može koristiti tijekom cijele trudnoće bez sumnje na rizik, a 32 % trudnica nije sigurno u odgovor.

Ipak, najveća nesigurnost još uvijek je povezana s primjenom biljnih preparata. Više od 50 % trudnica nije sigurno u tvrdnju da se prirodne metode i biljni lijekovi bez straha mogu koristiti tijekom cijele trudnoće, a preko 92 % trudnica se slaže s tvrdnjom da se prije primjene biljnih preparata valja posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom. U ovom je istraživanju samo 12,5 % trudnica odgovorilo potvrdno na pitanje koriste li tijekom trudnoće biljne pripravkee što su uglavnom bili samo biljni čajevi od kadulje, kamilice, sljeza ili preparati brusnice i đumbira koji su nisu pokazali povećan rizik od

nepovoljnih ishoda nakon primijene tijekom trudnoće (81, 84). Podatci iz literature u svijetu pokazuju puno veću prevalenciju primjene biljnih pripravaka tijekom trudnoće. Nedavna studija u Turskoj provedena na uzorku od 366 trudnica 2017. godine prikazuje korištenje takvih pripravaka kod gotovo polovice ispitanica. Također, više od pola ispitanih trudnica navelo je da je biljne pripravke koristilo na svoju odluku, odnosno bez savjetovanja sa zdrvastvenim stručnjakom (93). Istraživanja su pokazala da veći stupanj obrazovanja umanjuje prevalenciju korištenja biljnih pripravaka (94). Budući da je u ovom istraživanju sudjelovalo najveći broj ispitanica u dobi od 20-29 godina (40 %) i 30-39 godina (58 %) koje su imale završeno srednjoškolsko obrazovanje i visokoškolsko obrazovanje, rezultatima se može poduprijeti ovaj podatak.

Nadalje, 57 % trudnica smatra da ljekarnik ima dovoljno znanja da može stručno savjetovati o primjeni lijekova, dodataka prehrani i dermokozmetici tijekom trudnoće, a gotovo 78 % trudnica rado bi posjetilo predavanje o samoliječenju. Ovo su podatci koji trebaju ohrabriti ljekarničku struku na češće savjetovanje trudnica te, prema mogućnostima, organiziranje edukacija.

Savjetodavna uloga ljekarnika izuzetno je važna. Ljekarnik je posljednji član zdravstvenog tima s kojim se bolesnik susreće prije nego što će koristiti neki lijek, a pacijentu je najdostupniji zdravstveni djelatnik. Stoga je ljekarnik u najboljem položaju za stručno savjetovanje pacijenta. Edukacija zdrvastvenog stručnjaka temeljena na dokazima i otvoreni razgovor s liječnikom ili u ovom slučaju ljekarnikom je najučinkovitija metoda sprječavanja mogućih zdravstvenih rizika za majku i dijete ili neželjenih ishoda prilikom liječenja ili samoliječanja u trudnoći. Prije savjetovanja trudnice, ljekarnik stoga mora dobro poznavati baze podataka s kojih preuzima informacije o lijekovima i potencijalnim rizicima. Nadalje, mora pažljivo razmotriti faktore poput razvojnog doba ploda (tjedan trudnoće), doze lijeka, trajanja liječenja, odnosa rizika i koristi kao i promjene u farmakodinamici i farmakokinetici tijekom trudnoće. Ljekarnici su obučeni u području farmakoterapije, no i vještinama za provođenje javnozdravstvenih edukativnih projekata te onima za upravljanje i kontrolu kroničnih bolesti. Pretraživanjem dostupnih podataka mogu pridonijeti sprječavanju mogućih medikacijskih pogrešaka poput pogrešne doze, pogrešnog lijeka, interakcija među lijekovima, ali i interakcija s hranom, dodacima prehrani ili biljnim pripravcima tijekom trudnoće (95).

6. Zaključak

Trudnoća zahtjeva poseban oprez svih zdravstvenih djelatnika koji su uključeni u perinatalnu srb. Samoliječenje bez prethodnog savjetovanja sa zdravstvenim stručnjakom predstavlja potencijalni problem za trudnicu i plod. Pokazalo se da je primjena bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani tijekom trudnoće uobičajena. Prevalencija samoliječenja prema ovom istraživanju je više od 30 %. Najčešće korišteni bezreceptni lijekovi su paracetamol (kod 40 % ispitanih trudnica), klotrimazol topikalno (12,5 % trudnica) te ibuprofen (7,5 %) i antacidi (kod 5 % trudnica). Velika je prevalencija korištenja dodataka prehrani tijekom trudnoće u obliku posebnih prenatalnih formula. Gotovo 78 % ispitanih trudnica je navelo da koristi takve dodatke prehrani. Njihovom primjenom trudnice unose najvažnije mikronutrijente prilagođene potrebama tijekom trudnoće. Moguće je da se zbog veće i brže dostupnosti informacija, odnosno bolje informiranosti trudnica percepcija rizika od korištenja lijekova tijekom trudnoće mjenja u odnosu na dosadašnje rezultate istraživanja. Preporuke i savjete trudnice puno češće traže od ginekologa (više od 62 % trudnica) i ljekarnika (31 % trudnica), a vrlo rijetko na društvenim mrežama i internetskim forumima. Više od 40 % ispitanica ne slaže se s tvrdnjom da lijekove tijekom trudnoće treba potpuno izbjegavati, a njih 69 % smatra da je bolje za plod da koriste lijekove i ozdrave nego ne liječe bolest.

Prikladno savjetovanje zdravstvenog stručnjaka o odnosu rizika i koristi samoliječenja tijekom trudnoće snažno je preporučeno. U ovom radu se pokazalo da postoje rizična ponašanja trudnica gdje su tri ispitanice u posljednjem tromjesečju na vlastitu odluku koristile bezreceptni lijek ibuprofen. S obzirom na opasnost prijevremenog zatvaranja ductusa arteriozusa, savjet ljekarnika je u ovom slučaju ključan.

Ispitanice su u ovom istraživanju pokazale volju za educiranjem o samoliječenju tijekom trudnoće i povjerenje prema ljekarnicima kao zdravstvenim stručnjacima. Stoga smatram da bi ljekarnici trebali pristupiti savjetovanju o samoliječenju tijekom trudnoće s više samopouzdanja i sigurnosti.

Glavno ograničenje ovog istraživanja je relativno mali uzorak i mali dio regije na kojem je istraživanje provedeno. Da bi se prikupili značajniji rezultati slično je istraživanje potrebno provesti na nacionalnoj razini, moguće i putem online upitnika budući da su žene reproduktivne dobi najaktivnije kod služenja internetom. Time bi se podigla svijest o korištenju bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani tijekom trudnoće i potaknula rasprava o većem broju javnozdravstvenih akcija u vidu informiranja trudnica o samoliječenju.

7. Popis skraćenica

ACTH Adrenokortikotropni hormon

ALA alfa-linolenska kiselina

ALT Alanin-aminotransferaza

ASK acetilsalicilne kiseline

AST Aspartat-aminotransferaza

ATP adenozin trifosfa

BMI (engl. Body Mass Index, indeks tjelesne mase)

CASI (engl. Croatian Association of self-medication industry) Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih proizvoda

CBG (engl. corticosteroid-binding globulin) kortikosteroid-vezujući globulin

CYP citokrom P450

DHA dokosaheksaenoična kiselina

EFSA Europska agencija za sigurnost hrane (engl. European Food Safety Authority)

EPA eikosapentaenoična kiselina

EURAP (engl. European Register of Anti-epileptic Drugs and Pregnancy) Europski registar antiepileptika

EUROCAT (engl. European Registry of Congenital Anomalies and Twins)

FAS Fetalni alkoholni sindrom

FDA američka Udruga za hranu i lijekove

FSH folikulostimulirajući hormon

GERB Gastroezofagealna refluksna bolest

GERB Gastroezofagealna refluksna bolest

GF Glomelularna filtracija

GGT Gama-glutamil-transferaza

HALMED Hrvatska Agencija za lijekove i medicineske proizvode

hcG humani korionski gonadotropin)

HDL kolesterol (engl. High Density Lipoprotein)

IU, (engl. Interantional Unit, internacionalna jedinica)

LDL kolesterol (engl. Low Density Lipoprotein)

LH Luteinizirajući hormon

MAO inhibitori (inhibitori monoamino oksidaze)

MSH melanocit stimulirajući hormon

MTHFR 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaze (engl. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase)

NHBPEP (engl. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension in Pregnancy)

NHS (engl. National Health Service)

NSAR Nesteroidni antireumatici

OGTT oralni test za toleranciju na glukozu

OTC eng. Over The Counter, bezreceptno

pKa Konstanta disocijacije kiselina

PPS Poslijediplomski specijalistički studij

RAA- Sustav Renin-angiotensin-aldosteronski sustav

RDA (engl, Recommended Dietary Allowance, preporučeni dnevni unos)

SSRI (engl. Selective serotonin reuptake inhibitors) Inhibitori ponovne pohrane serotonina

T3 trijodtironin

T4 tiroksin

TBG tiroid vezujući globulin

TSH Tiroidni stimulirajući hormon

UL (engl, Upper Limit, gornja granica)

V_D volumen distribucije

8. Literatura

1. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C,Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016; 27(2): 89–94.

2. MSD Manual; Ausgabe für medicinishe Fachkreise; Haywood L. Brown, F. Bayard Carter Physiologie der Schwangerschaft. Dostupno na https://www.msdmanuals.com/de/profi/gyn%C3%A4kologie-und-geburtshilfe/die-schwangere-frau-und-schwangerenvorsorge/physiologie-der-schwangerschaft. Pristupljeno 12. srpnja, 2018.

3. Hall, Michael E., Eric M. George, and Joey P. Granger. The Heart During Pregnancy. Revista espanola de cardiologia 2011;(64.11) 1045–1050.

4. Maged.M. Costantine. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Front Pharmacol. 2014; 5: 65.

5. Rodger M, Sheppard D, Gandara E, Tinmouth A. Haematological problems in obstetrics. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(5):671–684.

6. J A Greenberg, S J Bell, Y Guan, Y Yu. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. Rev Obstet Gynecol. 2011 Summer; 4(2): 52–59.

7. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(3):209–214.

8. Ulkumen B, Ulkumen BA, Pala HG, Celik O, Sahin N, Karaca G, Demirdag M. Pregnancy rhinitis in Turkish women: Do gestational week, BMI and parity affect nasal congestion? Pak J Med Sci. 2016; 32(4):950-4.

9. Koch KL. Gastrointestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(5 Suppl Understanding): S 198–203.

10. Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. World J Gastroenterol. 2013;19(43):7630-8.

11. M. Medici, T. I.M. Korevaar, W. E. Visser, T. J. Visser, R. P. Peeters. Thyroid Function in Pregnancy: What Is Normal? Clin Chem. 2015;61(5):704-13

12. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:66–71

13. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B. et al. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015;64:327–334.

14. R. V. Vora, R. Gupta, M. J. Mehta, A. H. Chaudhari, A. P. Pilani, and N. Patel. Pregnancy and Skin. J Family Med Prim Care. 2014; 3(4): 318–324.

15. Ceović R, Lipozencić J, Pasić A, Kostović K. Psoriasis in pregnancy: A review of most important literature data. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17:193–7.

16. Claudia Dellas. Crashkurs Pharmakologie. 3., überarbeitete Auflage, Urban und Fischer, Elsevier GmbH München, 2011. 1-10.

17. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol. 2015;39(7):512-9.

18. Hyunyoung Jeong. Altered drug metabolism during pregnancy: Hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010; 6(6): 689–699.

19. R. Bowen Placental Structure and Classification 2011. Dostupno na http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/reprod/placenta/structure.html Pristupljeno srpanj 28., 2018.

20. S. K. Griffiths, J. P. Campbell. Placental structure, function and drug transfer. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 15, Issue 2, 2015. 84–89

21. Desforges M, Sibley CP. Placental nutrient supply and fetal growth, Int J Dev Biol , 2010. 377-90

22. Webster W, Freeman J. Prescription drugs and pregnancy. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(6):949-61.

23. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013;18(3):247-58.

24. Barišić i sur. EUROCAT - važnost epidemiološkog praćenja prirođenih mana. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 210-219

25. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labeling. Fed Regist. 2014;79(233):72064–72103.

26. TEMMING LA, CAHILL AG, RILEY LE. Clinical Opinion Clinical Management of Medications in Pregnancy and Lactation. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;214(6):698-702.

27. Mitchell AA1, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):51.e1-8

28. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME i sur. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. BMJ Open. 2014;4(2):e004365.

29. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes Int J Epidemiol 2009383706–14. Epub 2009. 30.

30. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis Ann Pharmacother 2006405824–9. Epub 2006.

31. Dağlı Ü, Kalkan İH. Treatment of reflux disease during pregnancy and lactation. Turk J Gastroenterol. 2017 Dec;28(Suppl 1):S53-S56.

32. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:654–656.

33. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.

34. Umans JG. Hypertension in pregnancy. In: lip GYH,hall JE, eds. New York: Mosby Elsevier; 2007. p. 667-9.

35. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016.(142):431-437.

36. Zetstra-van der Woude PA, Vroegop JS, Bos HJ, et al. A population analysis of prescriptions for asthma medications during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 711–717.

37. Browne ML, Rasmussen SA, Hoyt AT, Waller DK, Druschel CM, Caton AR i sur. Maternal thyroid disease, thyroid medication use, and selected birth defects in the National Birth Defects Prevention Study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(7):621-8

38. Anzivino E, Fioriti D, Mischitelli M, et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. Virology Journal. 2009;6(6, article 40)

39. E. R. Norwitz, J. A Greenberg. Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? Rev Obstet Gynecol. 2009 Summer; 2(3): 135–136.

40. L. M. Borgelt, F. M. Hart J. L Bainbridge. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. Int J Womens Health. 2016; 8: 505–517

41. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. Medicus [Internet]. 26.07.2017. Pristupljeno 19.08.2018.;26(1 Farmakovigilancija):23-36. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/185267

42. O'Keane V, Marsh M. Depression during pregnancy. BMJ. 2007;334:1003–5.

43. Yonkers KA., Wisner KL., Stewart DE., et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Gen Hosp Psychiatry. 2009;31:403–413

44. Grupa autora, Priručnik za samoliječenje. Hrvatska uduruga proizvođača bezreceptnih proizvoda (CASI, engl. Croatian Association of self-medication industry), Zagreb, 2017., 16-35.

45. www.halmed.hr HALMED, Bezreceptni lijekovi. Dostupno na http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bezreceptni-OTC-lijekovi/ pristupljeno 16. kolovoza, 2018.

46. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005;193 (3 pt 1):771–777.

47. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, Botto LD. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. Obstet Gynecol. 2010;115(1):109–115.

48. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. JAMA Pediatr. 2014;168(4):313–320.

49. Law R, Maltepe C, Bozzo P, Einarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. Can Fam Physician. 2010;56(2):143–144.

50. Cullen G, O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(5):807–818.

51. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medications during early pregnancy and isolated major malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(2):137–150.

52. Patel VM, Schwartz RA, Lambert WC. Topical antiviral and antifungal medications in pregnancy: a review of safety profiles. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017. (9):1440-1446

53. E. Ellegard. Pregnancy rhinitis. Immunol Allergy Clin N Am, (26) 2006., pp. 119-135

54. Grupa autora, Priručnik za samoliječenje. Hrvatska uduruga proizvođača bezreceptnih proizvoda (CASI, engl. Croatian Association of self-medication industry), Zagreb, 2017., 92-106.

55. Servey J, Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. Am Fam Physician. 2014 15;90(8):548-55.

56. Vranešić Bender D., Zdravstvene tvrdnje: nova regulativa i tendovi, 2013., Medix, Vol. 19 No. 104/105, 74-75

57. Pollak L. Dodaci prehrani i hrana za posebne prehrambene potrebe, 2008., Medicus. Vol. 17, No. 1, 47-55

58. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific opinion on dietary reference values for energy. EFSA J. 2013;11:3005–3016.

59. Barker DJ. Human growth and cardiovascular disease. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2008;61:21–38

60. Englund-Ögge L., Brantsæter A.L., Sengpiel V., Haugen M., Birgisdottir B.E., Myhre R., Meltzer H.M., Jacobsson B. Maternal dietary patterns and preterm delivery: Results from large prospective cohort study. Br. Med. J. 2014 doi: 10.1136/bmj.g1446.

61. Bodnar L.M., Siminerio L.L., Himes K.P., Hutcheon J.A., Lash T.L., Parisi S.M., Abrams B. Maternal obesity and gestational weight gain are risk factors for infant death. Obesity. 2016;24:490–498.

62. Rasmussen KM, Yaktine AL, Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.

63. Alwan N.A., Cade J.E., McArdle H.J., Greenwood D.C., Hayes H.E., Simpson N.A. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: Insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. Br. J. Nutr. 2015;113:1985–1992.

64. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies) Scientific opinion on dietary reference values for iodine. EFSA J. 2014;12:3660–3716.

65. Hoey L., McNulty H., Duffy M.E., Hughes C.F., Strain J.J. EURRECA-Estimating folate requirements for deriving dietary reference values. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2013;53:1041–1050.

66. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, et al. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. Am J Epidemiol. 2009;170:1486–1493.

67. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N., Duley L., Torloni M.R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst. Rev. 2014

68. US Department of Agriculture, US Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans. 8th ed 2015. objavljeno na health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines.

69. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin A. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:82-161

70. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014:311:2074–2082.

71. Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis(R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. Paediatr Drugs. 2014;16(3):199-211.

72. Micronutrient needs during pregnancy and lactation. Oregon State University, Dostupno na: https://lpi.oregonstate.edu/mic/life-stages/pregnancy-lactation, Pristupljeno 27. kolovoza 2018.

73. Dietary Reference Values for nutrients Summary report, European Food Safety Authority (EFSA), Approved: 4 December 2017, Dostupno na https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2017_09_DRVs_summary_report.pdf, Pristupljeno 26. kolovoza 2018.

74. Lauritzen L., Carlson S.E. Maternal fatty acid status during pregnancy and lactation and relation to newborn and infant status. Matern. Child Nutr. 2011;7:S41–S58

75. Sanders M.E. Probiotics: Definition, sources, selection, and uses. Clin. Infect. Dis. 2008;46:S58–S61.

76. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, Kellow NJ. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2017;9(5). pii: E461.

77. Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):14.

78. Elias J, Bozzo P, Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? Can Fam Physician. 2011;57(3):299-301.

79. Dugoua JJ. Herbal medicines and pregnancy. J Popul Ther Clin Pharmacol 2010;17(3):e370-e378.

80. D.A Kennedy, A. Lupattelli, G. Koren,H. Nordeng. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational study. BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 355.

81. J. Stanisiere, P. Mousset, S. Lafay. How Safe Is Ginger Rhizome for Decreasing Nausea and Vomiting in Women during Early Pregnancy? Foods. 2018; 7(4): 50.

82. Gholami, N. Samani, Kashanian, Naseri, Hosseini, H. Nejad. Onset of Labor in Post-Term Pregnancy by Chamomile. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(11):e19871.

83. K. Heitmann, H. Nordeng, L. Holst. Pregnancy outcome after use of cranberry in pregnancy – the Norwegian mother and child cohort study. BMC Complement Altern Med. 2013; 13: 345.

84. Ranfaing, Dunyach-Remy, L. Sotto, Propolis potentiates the effect of cranberry (Vaccinium macrocarpon) in reducing the motility and the biofilm formation of uropathogenic Escherichia coli. PLoS One. 2018;13(8):e0202609

85. Janne Smedberg, Angela Lupattelli, Ann-Charlotte Mårdby, Hedvig Nordeng Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14: 213.

86. Flak AL, Su S, Bertrand J, Denny CH, Kesmodel US, Cogswell ME. The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 2014; 38 (01) 214-226.

87. S. Lange, C. Probst, G. Gmel i sur. Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth. JAMA Pediatr. 2017;171(10):948-956.

88. Popova S., Lange S., Probst C., Gmel G., Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Health. 2017;5:e290–e299.

89. Frawley J., Adams J., Steel A., Broom A., Gallois C., Sibbritt D. Women's Use and Self-Prescription of Herbal Medicine during Pregnancy: An Examination of 1,835 Pregnant Women. Womens Health Issues. 2015;25(4):396-402.

90. NHS: Alcohol support. Dostupno na: https://www.nhs.uk/live-well/alcohol-support/calculating-alcohol-units/ Pristupljeno 15. rujna 2018.

91. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. Int J Clin Pharm 2014;36:145–53.

92. Petersen I, McCrea RL, Lupattelli A, et al. Women's perception of risks of adverse fetal pregnancy outcomes: a large-scale multinational survey. BMJ Open. 2015;5:e007390.

93. Kıssal A, Çevik Güner Ü, Batkın Ertürk D. Use of herbal product among pregnant women in Turkey. Complement Ther Med. 2017;30:54-60.

94. Mothupi M.C. Use of herbal medicine during pregnancy among women with access to public healthcare in Nairobi, Kenya: a cross-sectional survey. BMC Complem. Altern. Med. 2014;14:432–439.

95. Alrabiah Z, Al-Arifi MN, Alghadeer SM, et al. Knowledge of community pharmacists about the risks of medication use during pregnancy in central region of Saudi Arabia. Saudi Pharmaceutical Journal : SPJ. 2017;25(7):1093-1096.

9. Popis slika

Slika 1. Farmakokinetika lijekova. Prilagođeno prema Feghali i sur. 2015. (17) 13
Slika 2. Prikaz posteljice. Prilagođeno prema Anatomy & Physiology, Connexions Web site. http://cnx.org/content/col11496/1.6/ 17
Slika 3. Prijenos hranjivih tvari putem posteljice. Prilagođeno prema Lager 2012. (20). 18
Slika 4. Mehanizmi prijenosa lijekova putem placente. A jednostvna difuzija; B olakšana difuzija; C aktivni trasport uz ATP (adenozin trifosfat); D pinocitoza; BM membrana sinciciotrofoblasta; MVM mikrovilusna membrana sinciciotrofoblasta. Prilagođeno prema 21. 19
Slika 5. Molekula paracetamola. Preuzeto s https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=53b3ed76-db40-4aa8-8c55-21991d557b42&type=display 20
Slika 6. Udio ispitanica prema dobi. 58
Slika 7. Udio odgovora o mjestu stanovanja ispitanica u pitanju broj 2. 58
Slika 8. Udio odgovora o obrazovanju ispitanica u pitanju broj 3. 59
Slika 9. Udio odgovora na pitanje 5: „U kojem ste trenutno tjednu trudnoće?“. 60
Slika 10. Udio odgovora na pitanje broj 6: „Koja Vam je ovo trudnoća po redu?“. 60
Slika 11. Udio odgovora o vrstama komplikacija u prijašnjim trudnoćama iz pitanja 7. 61
Slika 12. Udio odgovora na pitanje 9: „Pijete li alkohol?“. 62
Slika 13. Udio odgovora na pitanje broj 10: „Pušite li?“. 62
Slika 14. Udio odgovora na pitanje 13: „Kolika je bila izmjerena vrijednost krvnog tlaka kod posljednjeg posjeta liječniku?“. 63
Slika 15. Udio odgovora na pitanje 14: „Kolika je bila izmjerena vrijednost GUK (glukoze u krvi) kod posljednjeg posjeta liječniku?“. 64
Slika 16. Udio dogovora o vrstama kroničnih oboljenja kod trudnica koje su potvrdno odgovorile na pitanje broj 15. 65
Slika 17. Udio odgovora o vrstama lijekova na recept koje su trudnice koristile u trudnoći u pitanju 16. 66
Slika 18. Udio odgovora o vrstama tegoba na pitanje 17: „Osjećate li trenutno neke tegobe ili ste ih imali nedavno?“. 67
Slika 19. Udio odgovora na pitanje broj 20: „Ukoliko ste na 18. ili 19. pitanje odgovorili s NE, navedite razloge/stav zašto niste koristili.“. 68
Slika 20. Udio odgovora o razlozima korištenja paracetamola u trudnoći u pitanju 21. 69
Slika 21. Udio odgovora o preporukama za korištenju paracetamola u pitanju 21. 69

Slika 22. Udio i vrsta korištenih dodataka prehrani specijalnih formula prilagođenih potrebama i korištenju tijekom trudnoće za potvrdno odgovoreno pitanje broj 22. 73
Slika 23. Udio odgovora na pitanje 27: „Smatrate li da je potrebna edukacija trudnica o samoliječenju, korištenju lijekova, dodataka prehrani tijekom trudnoće u Vašem gradu/mjestu?“... 78

10. Popis tablica

Tablica 1. Promjene u kardiovaskularnom sustavu tijekom trudnoće. Prilagođeno prema Maged M.C. (4). 5
Tablica 2. Utjecaj fizioloških promjena u trudnoći na nalaze pretraga jetrene funkcije. Prilagođeno prema Almashhrawi i sur. (10). 9
Tablica 3. Promjene u metabolizmu lijekova u trudnoći. Prilagođeno prema (18). 15
Tablica 4. Čimbenici koji utječu na prijenos lijekova putem posteljice. Prilagođeno prema Griffiths i Campbell 2015. (20). 19
Tablica 5. Teratogeni s potvrđenim negativnim učinkom. Prilagođeno prema Burkey i Holmes 2013. (23). 21
Tablica 6. Kategorizacija lijekova u trudnoći prema američkoj Upravi za hranu i lijekove (FDA) 23
Tablica 7. Bezreceptni lijekovi koji se koriste u trudnoći i njihova klasifikacija prema FDA. Prilagođeno prema Servey i Chang 2014. (55). 39
Tablica 8. Preporučeni dobitak na težini tijekom trudnoće. Prilagođeno prema Rasmussen i sur. 2009. (62). 44
Tablica 9. Preporučeni dnevni unos najvažnijih vitamina i minerala tijekom trudnoće. Prilagođeno prema 72 i 73. 50
Tablica 10. Odgovori o korištenju klotrimazola u pitanju 21. 70
Tablica 11. Odgovori o korištenju ibuprofena u pitanju 21. 70
Tablica 12. Odgovori o korištenju antacida u pitanju 21. 71
Tablica 13. Udio odgovora o ostalim lijekovima i preparatima u pitanju 21. 72
Tablica 14. Udio odgovora o korištenim dodatcima prehrani ukoliko je pitanje 23 bilo potvrdno odgovoreno. 74
Tablica 15. Dobiveni podatci o biljnim pripravcima na potvrdno odgovoreno pitanje 24. 75
Tablica 16. Udio odgovora na pitanje 25: „Informacije i savjete o primjeni lijekova, dodataka prehrani, lijekova bez recepta, medicinskih proizvoda, biljnih pripravaka najradije potražite kod kojeg izvora?“ 75
Tablica 17. Udio odgovora na pitanje broj 26. 76
Tablica 18. Osnovna socijalno-demografska obilježja ispitanica, uključujući informacije o ovoj i prijašnjim trudnoćama, kroničnim bolestima, konzumaciji cigareta i alkohola te prevalencija samoliječenja tijekom trudnoće. 78

12. Prilozi

Anonimni anketni upitnik u svrhu izrade specijalističkog rada pod naslovom:

„Značajke korištenja lijekova i dodataka prehrani u trudnoći“

1. Dob:
    - <20 godina
    - 20-29 godina
    - 30-39 godina
    - >40 godina
2. Živite u:
    - Gradu
    - Predgrađu
    - Selu
3. Obrazovanje:
    - Završena osovna škola
    - Završena srednja škola
    - Završena viša škola
    - Završena visoka škola
    - Završen poslijediplomski studij
4. Zanimanje:
    - Zanimanje povezano sa zdravstvom
    - Drugo zanimanje
5. U kojem ste tjednu trudnoće trenutno:
    - 2.- 10. tjedan
    - 11.-20. tjedan
    - 21.-29. tjedan
    - 30.-35. tjedan
    - >35.tjedan
6. Koja Vam je ovo trudnoća po redu?
    - Prva
    - Druga do četvrta

- Više od četri

7. Ako vam ovo nije prva trudnoća, jesu li se javile komplikacije u prijašnjim trudnoćama?

- Da
- Ne

Ako ste odgovorili s **DA**, navedite koje.....

8. Jeste li do sada imali spontani prekid trudnoće? (spontani pobačaj)

- Da
- Ne

9. Pijete li alkohol?

- Da, povremeno u posebnim prilikama
- Da, 1-3 puta tjedno
- Da, većinu dana u tjednu
- Da, svakodnevno
- Ne, nikada
- Prestala sam kad sam saznala za trudnoću

10. Pušite li?

- Da, e cigarete
- Da, cigarete svakodnevno
- Ne pušim
- Prestala sam kad sam saznala za trudnoću

11. Ako ste na pitanje 10 odgovorili s **DA**, koliko cigareta pušite dnevno?

- < ½ kutije
- ½ kutije
- > 1 kutije

12. Prema mišljenju Vašeg liječnika, Vaša trenutna tjelesna težina jest:

- Idealna
- Prekomjerna
- Preniska

13. Kolika je bila izmjerena vrijednost krvnog tlaka kod posljednjeg posjeta liječniku?

- Povišena
- Snižena
- Normalna

- Nisam mjerila tlak
- Nisam upamtila

14. Kolika je bila izmjerena vrijednost GUK (glukoza u krvi) kod posljednjeg posjeta liječniku?

- Povišena
- Snižena
- Normalna
- Nisam upamtila
- Nisam mjerila šećer

15. Bolujete li od neke kronične bolesti? (na primjer, dijabetes, povišen krvni tlak, poremećaj rada štitnjače)

- Da
- Ne

Ako ste odgovorili s **DA**, navedite bolest.....

16. Koristite li trenutno neke lijekove koje je propisao liječnik na recept?

- Da
- Ne

Ako **DA**, navedite koje.....

17. Osjećate li trenutno neke tegobe ili ste ih imali nedavno? (moguće je označiti više odgovora)

- Prehlada
- Kašalj
- Začepljen nos
- Alergija
- Zatvor
- Proljev
- Žgaravica
- Urinarna infekcija
- Mučnina
- Hemoroidi
- Varikozne vene
- Drugo (navedite).....

18. Jeste li koristili lijekove, dodatke prehani, biljne lijekove, medicinske proizvode koje **NIJE** propisao liječnik na recept **PRIJE** trudnoće

- Da
- Ne

19. Jeste li koristili lijekove, dodatke prehrani, biljne lijekove, med. proizvode koje **NIJE** propisao liječnik na recept **TIJEKOM** trudnoće

- Da
- Ne

20. Ako ste odgovorili na 18. pitanje s odgovorom **NE**, navedite razloge/stav zašto niste koristili? (moguće je odgovoriti s više odgovora)

- Nisam imala nikakve simptome koje je trebalo olakšati/liječiti
- Procijenila sam da prisutne simptome/tegobe/stanja mogu „prebroditi „ i bez primjene bilo kojeg lijeka/preparata
- Ne vjerujem u djelotvornost takvih proizvoda
- Bojim se nuspojava
- Korištenje takvih proizvoda nije dobro za dijete

21. Navedite koje ste lijekove/pripravke uzimali za vrijeme trudnoće, tegobu/stanje/bolest zbog kojeg ste ih koristili te po čijoj preporuci.

Npr. **Lijek:** Lekadol **Razlog:** glavobolja **Preporuka:** vlastita odluka

Lijek	**Razlog uzimanja**	**Na čiju preporuku**
Lekadol/Lupocet/Panadol/(paracetamol)		
Caffetin/Plivadon		
Max Flu/ Lupocet Flu Forte/Coldrex		
Neofen/Rapidol S/Ibuxin/Brufen/Nurofen/Blokmax(ibuprofen)		
Gastal/Rennie/Rupurut		
Linex		
Peptoran MAX/Peptoran75mg/Ulcodyn 75mg		
Canesten/Plimycol		
Prospan/Hederan/Bisolex		
Andol/Aspirin		
Rinolan Alerg/Claritine/Belodin A		
Espumisan		
Olynth/Operil/Meralys/Septonazal/ MaxiRino		
Strepsils/Septolete/Neo Angin		
Acipan S, Controloc Control		
Ostali lijekovi (Upišite sami)		

22. Koristite li prenatalne vitamine i minerale (specijalne formule s pojačanom dozom folne kiseline) tijekom trudnoće?

- Da
- Ne

Ako **DA**, navedite koje.....

23. Koristite li neke druge dodatke prehrani (na primjer, probiotike, vitamine, minerale, omega 3 masne kiseline)?

- Da
- Ne

Ako **DA,** navedite koje.....

24. Koristite li kakve biljne pripravke (poput čajeva, tinktura, eteričnih ulja, ...)?

- Da
- Ne

Ako **DA**, navedite koje .....

25. Informacije i savjete o primjeni lijekova, dodatka prehrani, lijekova bez recepta, medicinskih proizvoda, biljnih pripravaka najradije potražite kod kojeg izvora? Označite samo jedan odgovor za svaki izvor informacija.

Izvor	**Najčešće**	**Ponekad**	**Nikad**
Od liječnika opće prakse			
Od liječnika ginekologa			
Od ljekarnika			
Od članova obitelji			
Od prijatelja			
Na internetskim forumima			
Na društvenim mrežama			
U specijaliziranim časopisima			
Na specijaliziranim internetskim portalima za trudnoću i roditeljstvo			

26. Na sljedeće tvrdnje odgovorite sa slažem se, ne slažem se ili nisam sigurna (označite samo jedan odgovor za svaku tvrdnju).

Tvrdnja	**Slažem se**	**Ne slažem se**	**Nisam sigurna**
Lijekove tijekom trudnoće treba potpuno izbjegavati			
Najrizičnije razdoblje za primjenu lijekova je prvo tromjesečje			
Mislim da je bolje da ne koristim nikakve lijekove ni dodatke prehrani tijekom trudnoće			
Bolje je za plod da koristim lijekove i ozdravim nego da ne liječim bolest tijekom trudnoće			
Prirodne metode i biljni lijekovi bez straha se mogu koristiti tijekom trudnoće			
Trudnice bi trebale koristiti samo biljne pripravke			
Prenatalne formule ne trebam uzimati jer sasvim dovoljno vitamina dobivam iz svakodnevne prehrane			

Trudnice bi se trebale posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom prije upotrebe biljnih pripravaka			
Ljekarnik ima dovoljno znanja da me može savjetovati o sigurnoj primjeni lijekova, dodataka prehrani i dermokozmetike tijekom trudnoće			
Tijekom cijele trudnoće može se sasvim sigurno koristiti ibuprofen			
Tijekom cijele trudnoće može se sasvim sigurno koristiti paracetamol			
Svaka trudnica trebala bi koristiti folnu kiselinu			
Primjena omega tri masnih kiselina potrebna je za pravilni razvoj ploda			

27. Smatrate li da je potrebna edukacija trudnica o samoliječenju, korištenju lijekova, dodatka prehrani tijekom trudnoće u Vašem gradu/mjestu?

- Da
- Ne
- Svejedno mi je
- Već postoji takvo nešto i pohađam to

28. Biste li posjetili predavanje o samoliječenju tijekom trudnoće?

- Da
- Ne