

Zdravila v času nosečnosti

Drugs in pregnancy

Mojca Kerec Kos

Povzetek: Za nobeno učinkovino ne moremo z gotovostjo trditi, da je njena uporaba med nosečnostjo varna, zato skušamo uporabo zdravil v tem obdobju čim bolj omejiti. V prispevku je predstavljena varnost uporabe zdravil pri nekaterih kroničnih in akutnih obolenjih, ki lahko brez zdravljenja predstavljajo veliko tveganje za zdravje nosečnice ter ploda.

Ključne besede: nosečnost, plod, zdravila, teratogenost

Abstract: None of drugs can be declared as absolutely safe during the pregnancy. Therefore, it is reasonable to limit the use of drugs during this period to the minimum possible. The present article reviews the safety of drugs used for selected acute and chronicle illnesses that have the potential to harm pregnant woman and fetus if left untreated.

Key words: pregnancy, fetus, drugs, teratogenesis

1 Uvod

Humana placenta omogoča direkten stik materine krvi s tkivom ploda. Poleg endokrine funkcije je njena glavna naloga prenos hranil in kisika iz krvnega obtoka matere v krvni obtok ploda ter odstranjevanje odpadnih produktov v obratni smeri (1, 2). Zdravilne učinkovine, prisotne v materinem krvnem obtoku, lahko prehajajo placento, pri čemer je njihov prehod v plodov krvni obtok različno hiter in obsežen (3). Transplacentarni transport omejuje placentalna membrana, katere debelina znaša v zgodnji nosečnosti 50-100 μm , v pozni nosečnosti, ko placenta raste in zori, pa se zmanjša na 3-5 μm (1, 3). Učinkovine prehajajo placento predvsem s pasivno difuzijo, deloma pa tudi z aktivnim transportom in olajšano difuzijo. S pasivno difuzijo najlažje prehajajo lipofilne učinkovine, ki so neionizirane in imajo molekulsko težo manjšo od 500 Da. Aktivni transport učinkovin poteka s pomočjo prenašalcev, ki se nahajajo na materini ali plodovi strani placentalne membrane. Z olajšano difuzijo pa prehajajo placento predvsem učinkovine, ki so strukturno podobne endogenim spojinam, kot so hormoni in nukleozidi (1, 3).

2 Varnost uporabe zdravil med nosečnostjo

Obstaja več klasifikacijskih sistemov, ki razvrščajo učinkovine v skupine, glede njihovega vpliva na reprodukcijo ter glede na tveganje za nastanek poškodb pri plodu. Pri delitvi v skupine se upošteva razmerje med koristjo in tveganjem terapije. Mednarodno priznani so klasifikacijski sistemi ameriške agencije FDA (Food and Drug Administration), sistem ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) ter FASS klasifikacijski sistem (Swedish Catalogue of Approved Drugs). Ti sistemi omogočajo hitro oceno varnosti uporabe posamezne učinkovine v nosečnosti (4-6).

Teratogena učinkovina lahko povzroči motnje v strukturi in/ali funkciji plodovih organov, posledice česar so lahko upočasnjena rast ali smrt ploda, nastanek in razvoj malignih novotvorb (karcinogeneza) ali pa nepravilnosti v razvoju organa (malformacija) (6-8). Na varnost uporabe zdravila med nosečnostjo vpliva tudi obdobje nosečnosti, ko zdravilo uporabimo, uporabljen odmerek, trajanje terapije ter druga sočasna obolenja. Med nosečnostjo se pojavijo fiziološke spremembe kardiovaskularnega, renalnega, gastrointestinalnega in endokrinega sistema, ki vplivajo na farmakokinetične procese učinkovin in s tem na odmerjanje zdravil pri nosečnici (9, 10).

3 Zdravila za zdravljenje diabetesa

Glavni cilj zdravljenja diabetesa pri nosečnici je vzdrževanje ustreznega nivoja glukoze v krvi, saj se s tem zmanjša verjetnost neželenih pojavov pri plodu in nosečnici. Poleg diabetesa tipa 1 je pri nosečnicah tudi v primeru diabetesa tipa 2 in gestacijskega diabetesa prva izbira pri zdravljenju insulin. V klinično relevantnih koncentracijah insulina zaradi velike molekulske mase dejansko ne prehaja placente in ni teratogen (12-14). Placento pa prehajajo insulinska protitelesa in sicer sorazmerno z njihovo koncentracijo v materini krvi. Insulinska protitelesa bi lahko olajšala prehod kompleksa insulin-protitelo preko placente, vendar se v raziskavah pojav neželenih učinkov pri plodu ni razlikoval pri nosečnicah z oz. brez insulinskih protiteles. Pri nosečnicah z gestacijskim diabetesom so pri uporabi insulina lispro v primerjavi s humanim insulinom ugotovili manjši pojav hipoglikemičnih epizod, podoben ali manjši nivo insulinskih protiteles ter enako tveganje za neželene izide zdravljenja. Uporaba preostalih insulinskih analogov (insulin aspart, glargin) med nosečnostjo je manj raziskana. Med nosečnostjo hormoni placente, zlasti humani placentalni laktogen, povečajo insulinsko rezistenco. Nosečnice tako pogosto potrebujejo

več aplikacij insulina dnevno, pri čemer postane vprašljivo z navodili skladno jemanje zdravila (14, 15).

Podatki o varnosti uporabe peroralnih antidiabetikov med nosečnostjo so skopi. Prva generacija sulfonamidnih antidiabetikov (klorpropamid) prehaja placenta in stimulira plodovo trebušno slinavko. S tem se poveča koncentracija insulina v krvnem obtoku ploda in nastane lahko huda neonatalna hipoglikemija, ki je lahko prisotna več dni. Pri drugi generaciji sulfonamidnih derivatov (glibenklamid, glipizid, gliklazid) so podatki o transplacentarnem prehodu nasprotujoči. Prav tako so različni rezultati študij o teratogenosti sulfonamidnih antidiabetikov. Intenzivna vezava na plazemske proteine ter kratka biološka razpolovna doba naj bi omejili transplacentarni prehod glibenklamida, a je njegova uporaba kljub temu smiselna le v situacijah, kjer je pravilna uporaba insulina problematična. V raziskavah so sicer ugotovili enako učinkovitost insulina in glibenklamida pri gestacijskem diabetesu glede uravnavanja krvnega sladkorja ter podobne perinatalne izide. A kljub temu se pred porodom priporoča zamenjava glibenklamida z insulinom, z namenom zmanjšati verjetnost za dolgotrajno hipoglikemijo pri novorojenčku. Metformin, akarboza in rosiglitazon so manj raziskani in je njihova uporaba v nosečnosti odsvetovana. V eni izmed raziskav je uporaba metformina pri nosečnicah povečala tveganje za preeklampsijo ter perinatalno umrljivost. Zanimivo je, da nekatere študije nakazujejo neustrezno kontrolo krvnega sladkorja pri nosečnicah kot bolj odločilno za perinatalno smrtnost ter za nastanek večjih malformacij pri plodu kot samo vrsto antidiabetične terapije v nosečnosti (12, 14).

4 Antiepileptiki

Med nosečnostjo je pomembno preprečiti generalizirane tonično-klonične napade, ki povzročijo hipoksijo in acidozo pri nosečnici in plodu, kar lahko vodi do znotrajlobanjskih krvavitev pri plodu, splava ali mrtvorjenosti. Priporočljivo je preprečiti tudi druge vrste epileptičnih napadov, saj so dokazali povezavo med številom napadov ter kognitivnimi okvarami ploda. Obenem pa za skoraj vse antiepileptike obstajajo dokazi o njihovi teratogenosti. Izjema so novejša učinkovina, kot sta lamotrigin in gabapentin, pri katerih študije na živalih niso ugotovile teratogenosti, a so zaradi relativno kratke uporabe v klinični praksi podatki o varnosti njihove uporabe med nosečnostjo omejeni. Uporaba antiepileptikov med nosečnostjo poveča tveganje za smrt novorojenčka, za večje malformacije ploda (srčne in urogenitalne okvare, okvare nevrnalne cevi, zajčja ustnica, volčje žrelo, mikrocefalija, znotrajmaternični zastoj rasti, zastoj v intelektualnem razvoju otroka) ter za manjše nepravilnosti kot je npr. hipertelorizem. Različne kombinacije zgoraj navedenih okvar se kot »fetalni antiepileptični sindrom« omenjajo pri vseh antiepileptikih. Cilj zdravljenja z antiepileptiki je dosega optimalnega razmerja med minimalno izpostavljenostjo ploda škodljivim učinkom antiepileptikov in epileptičnih napadov. Verjetnost malformacij je sorazmerno številu antiepileptikov, ki jim je plod izpostavljen, pri nekaterih antiepileptikih pa narašča tudi z večanjem dnevnega odmerka oz. maksimalne plazemske koncentracije učinkovine. Pri nosečnicah se zato priporoča monoterapija z najmanjšim učinkovitim odmerkom antiepileptika. Zdravila s podaljšanim sproščanjem učinkovine ali pogostejše jemanje manjših odmerkov antiepileptikov lahko zmanjšajo tveganje za okvare ploda (10, 16, 17).

Starejši antiepileptiki hitro in obsežno prehajajo placento. Ob porodu so koncentracije nevezanega fenitoina, karbamazepina ter fenobarbitala v plazmi popkovnice podobne kot v materini plazmi, koncentracija valprojske kisline pa je v plazmi popkovnice celo višja. Valprojska kislina predstavlja zaradi tega tudi nekoliko večje tveganje za okvare ploda v primerjavi z ostalimi antiepileptiki. Tudi pri novejših antiepileptikih (lamotrigin, topiramet) je transplacentarni prehod obsežen (3, 10, 16).

Pri manjšem deležu nosečnic se število epileptičnih napadov med nosečnostjo poveča, na kar pomembno vpliva spremenjena farmakokinetika antiepileptikov med nosečnostjo. Ob uporabi enakih ali celo večjih odmerkov so plazemske koncentracije antiepileptikov pri nosečnicah pogosto manjše kot pred nosečnostjo. Številne fiziološke spremembe, ki se pojavijo med nosečnostjo, spremenijo absorpcijo, distribucijo in eliminacijo učinkovin v organizmu. Novejše smernice zdravljenja epilepsije med nosečnostjo priporočajo, da se za vsako posameznico še pred zanositvijo vzpostavi idealen režim odmerjanja antiepileptika, nato pa se vsako tromesečje ter zadnji mesec nosečnosti spremljajo njegove plazemske koncentracije. V primeru fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina, primidona in valprojske kisline je potrebno meriti koncentracije proste in ne celokupne učinkovine v plazmi. Pri uporabi lamotrigina, katerega očistek se med nosečnostjo še posebej izrazito poveča, nekateri priporočajo kontrolo plazemske koncentracije enkrat na mesec (17, 18).

Eden od vzrokov teratogenosti antiepileptikov naj bi bil moten metabolizem folne kisline. Pri nosečnicah, ki jemljejo fenobarbiton ali fenitoin, so izmerili zmanjšane plazemske koncentracije folne kisline. Ker je folna kislina bistvena za normalen razvoj ploda, se pred zanositvijo in v prvem tromesečju nosečnosti priporoča sočasno jemanje 0,5 mg folne kisline. Bistveno višji odmerki folne kisline niso smiselni, saj lahko preko indukcije jetrnih encimov zmanjšajo koncentracije antiepileptikov v plazmi, hkrati pa ni dokazano, da bi zmanjšali tveganje za okvare nevrnalne cevi (10, 17, 19).

Fenobarbital, fenitoin in karbamazepin po prehodu placente inducirajo plodove mikrosomalne encime. To bi lahko pospešilo razgradnjo vitamina K in povzročilo krvavitve pri novorojenčku v prvem dnevu življenja. Rezultati raziskav niso potrdili večje nevarnosti krvavitev pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale omenjene antiepileptike, zato je preventivna peroralna aplikacije vitamina K v zadnjem mesecu nosečnosti smiselna le pri nosečnicah, ki jemljejo te antidepresive in jim grozi prezgodnji porod (19, 20).

5 Antihipertenzivi

Zaradi fiziološkega znižanja krvnega tlaka v prvem in drugem tromesečju nosečnosti je pri nosečnicah z blago obliko kronične hipertenzije možno opustiti zdravljenje z zdravili, seveda ob skrbni kontroli krvnega tlaka. Poleg tega so rezultati raziskav o koristi in tveganju uporabe antihipertenzivnih zdravil pri nosečnicah z blagim do zmernim povečanjem krvnega tlaka precej nasprotujoči. Pri nosečnicah s hudo kronično hipertenzijo je uporaba antihipertenzivnih zdravil nujna, saj visok krvni tlak predstavlja tveganje za nosečnico, hkrati pa je lahko tudi vzrok za perinatalne komplikacije kot so odločitev placente, povečana perinatalna smrtnost ter znotrajmaternični zastoj rasti (9, 21, 22).

Zaradi dolgoletnih pozitivnih izkušenj je zdravilo prvega izbora za zdravljenje kronične hipertenzije v nosečnosti centralno delujoči α -2 adrenergični agonist metildopa (9, 10, 21-25). Med nosečnostjo se uporabljajo zaviralci adrenergičnih receptorjev β z intrinzično simpatikomimetično aktivnostjo (npr. pindolol). Uporaba učinkovin brez simpatikomimetične aktivnosti, zlasti atenolola, v prvem in drugem tromesečju lahko preko vpliva na uteroplacentarni in plodov krvni obtok značilno zmanjša rast ploda in placentе. Pri uporabi v zadnjem tromesečju takšnih neželenih učinkov niso opazili. Uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev β je na splošno odsvetovana pri nosečnicah z astmo, kronično obstruktivno boleznijo pljuč ter kongestivnimi srčnimi obolenji. Labetalol, ki je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev α in β , se predpisuje nosečnicam, ki potrebujejo kombinirano zdravljenje z dvema ali več zdravili za znižanje krvnega tlaka (9, 11, 19, 21, 23, 24, 26). Izmed zaviralcev adrenergičnih receptorjev α se med nosečnostjo uporablja prazosin, katerega varnost in učinkovitost je potrjena zlasti v zadnjem tromesečju nosečnosti. Uporaba urapidila, terazosina in doksazosina je zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti med nosečnostjo odsvetovana (22, 23).

V zgodnji nosečnosti so večji odmerki nekaterih zaviralcev kalcijevih kanalčkov pri živalih povzročili smrt ali zastoj rasti ploda, kardiovaskularne malformacije ter okvare udov, predvsem kot posledica zmanjšane uteroplacentarnega krvnega obtoka. Pri nosečnicah, ki so bile v prvem tromesečju izpostavljene zaviralcem kalcijevih kanalčkov, niso ugotovili povečanega tveganja za nastanek večjih malformacij. Kljub temu se zaviralci kalcijevih kanalčkov, zlasti nifedipin in nikardipin, predpisujejo le v drugem in tretjem tromesečju v oblikah s podaljšanim sproščanjem. V kombinaciji z magnezijevim sulfatom, ki se uporablja za preprečevanje krčev pri eklampsiji, lahko povzročijo hudo hipotenzijo in živčnomišično blokado. Nevarnost za te neželene učinke je večja pri kratko delujočih oblikah nifedipina (9, 11, 21-23).

Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov angiotenzina II je med nosečnostjo in pri ženskah, ki nameravajo zanositi, kontraindicirana. Njihova uporaba v drugem in tretjem tromesečju lahko vodi do premajhne količine plodovnice (oligohidramniji), ledvičnih okvar pri plodu in novorojenčku, zastoja plodove rasti, mrtvorojenosti, malformacij okostja, hipoplazije pljuč ter hude neonatalne hipotenzije. Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze v prvem tromesečju naj bi bila za plod manj nevarna, a je zaradi potencialnega tveganja za nastanek večjih prirojenih okvar kljub temu odsvetovana (10, 19, 21, 22, 25-28).

V nosečnosti se pri zdravljenju kronične hipertenzije izogibamo uporabi diuretikov, saj s povečano natriurezo in diurezo zmanjšajo volumen plazme. To zmanjša prekrvavitev maternice in placentе, kar lahko potencialno upočasni rast ploda. Uporaba diuretikov je v kombinacijah z drugimi antihipertenzivi smiselna le pri nosečnicah s srčnimi obolenji in pri redkih oblikah hipervolemične sekundarne hipertenzije, vendar je tudi v teh primerih odsvetovana uporaba spironolaktona, za katerega so v študijah na živalih potrdili antiandrogene učinke na plod. Uporaba diuretikov je kontraindicirana v primerih, ko je uteroplacentarni pretok krvi že zmanjšan, npr. pri preeklampsiji (19, 21-25).

Življenjsko nevarno povečanje krvnega tlaka se pojavi pri preeklampsiji in eklampsiji. Pri takšnih akutnih intervencijah je zdravilo izbora

dilatator arteriol hidralazin. Pri njegovi uporabi se poleg vrtočglavice, glavobola in palpitacij lahko pojavijo hipotenzija pri nosečnici, odločitev placentе ter neželeni učinki na plodov srčni utrip. Alternativa hidralazinu je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev labetalol. Tako hidralazin kot labetalol se uporabljata v obliki intraven-skih injekcij ali neprekinjene infuzije. Pri zdravljenju akutne hipertenzije je možna tudi peroralna aplikacija nifedipina, pri čemer je uporaba kratko delujočih oblik nifedipina zaradi številnih resnih neželenih učinkov močno upadla. V primerih, ko se preeklampsija pojavi relativno zgodaj v nosečnosti in labetalol oz. hidralazin nista učinkovita, je smiselna intravenska aplikacija nikardipina (11, 21-23, 25).

6 Antidepresivi

Nezdravljena depresija lahko negativno vpliva na nosečnico in plod. Novorojenčki mater z nezdravljeno depresijo med nosečnostjo so tri dni po rojstvu pretirano jokali in jih je bilo težko pomiriti. Prav tako so pri njih opazili manjšo motorično in možgansko aktivnost, več letargije (29). Včasih so se za zdravljenje depresije veliko predpisovali triciklični antidepresivi (neselektivni zaviralci prevzema monoaminov), danes pa je zaradi številnih neželenih učinkov njihova uporaba omejena in prevladuje uporaba selektivnih zaviralcev prevzema serotonina ter drugih antidepresivov kot sta venlafaksin, mirtazepin. Antidepresivi prehajajo placento (29).

Uporaba tricikličnih antidepresivov v prvem tromesečju je relativno varna, medtem ko se ob uporabi v zadnjem tromesečju pri novorojenčku lahko pojavi odtegnitveni simptom (razdražljivost, nespečnost, trebušni krči, tahikardija, cianoza) ali antiholinergični simptomi (zaprtje, zastajanje urina). Dolgoročno spremljanje otrok, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni tricikličnim antidepresivom, ni ugotovilo nobenih razlik v razvoju teh otrok v primerjavi z neizpostavljenimi otroki. Med nosečnostjo je odsvetovana uporaba klomipramina, saj naj bi povečal pojav prirojenih srčnih okvar ter prehodnih neželenih učinkov pri novorojenčku (29-32).

Rezultati raziskav o varnosti uporabe selektivnih zaviralcev prevzema serotonina so nasprotujoči, največ raziskav pa je narejenih s fluoksetinom. Rezultati metaanaliz kažejo, da uporaba teh učinkovin ne poveča tveganja za malformacije ploda, poveča pa se nevarnost spontanega splava. V nasprotju s tem so v nekaterih drugih raziskavah našli povezave med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina ter pojavom neželenih učinkov pri plodu. Uporaba fluoksetina v zadnjem tromesečju naj bi povečala tveganje za predčasen porod, vendar v drugih študijah tega niso potrdili. Zaradi povečane nevarnosti prirojenih srčnih okvar je med nosečnostjo in pri ženskah, ki nameravajo zanositi, odsvetovana uporaba paroksetina. Pri približno 30% novorojenčkov, katerih matere so v zadnjem tromesečju uporabljale selektivne zaviralce prevzema serotonina, se pojavi odtegnitveni simptom, ki zajema motnje hranjenja in spanja pri novorojenčku, povečan tonus, razdražljivost, pretiran jok. Nevarnost dihalne stiske pri novorojenčkih pa je bolj kot od obdobje nosečnosti, v katerem uporabljamo selektivne zaviralce prevzema serotonina, odvisna od celokupne dolžine zdravljenja (28-32).

Podatki o varnosti uporabe venlafaksina, mirtazepina in trazodona med nosečnostjo so skopi, a rezultati obstoječih študij kažejo, da učinkovine ne povečajo tveganja za prirojene okvare (29). Podatkov o

varnosti reboksetina med nosečnostjo ni (32). Zaviralci monoaminooksidaz so v nosečnosti kontraindicirani, saj so teratogeni. Prav tako lahko povzročijo hipertenzijo pri nosečnici ter hujše žilne okvare pri nosečnici in plodu (31).

7 Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij

Večina protimikrobnih učinkovin prehaja placento, vendar v različnem obsegu in z različno hitrostjo. Transplacentarni prehod protimikrobnih učinkovin lahko predstavlja tveganje za plod, hkrati pa je pomemben v primerih, ko zdravimo infekcije ploda, saj moramo v teh primerih zagotoviti farmakološko učinkovite koncentracije na plodovi strani (33).

Penicilini se rutinsko uporabljajo za zdravljenje infekcij pri nosečnicah in njihova uporaba tudi v prvem tromesečju ne poveča tveganja za prirojene okvare ploda. Tudi pri kombinaciji penicilinov s klavulansko kislino niso ugotovili neželenih učinkov na plod, medtem ko so podatki o varnosti drugega zaviralca laktamaz beta tazobaktama med nosečnostjo omejeni. V prvem tromesečju cefalosporini niso učinkovine prvega izbora. V eni izmed raziskav je namreč uporaba cefaleksina, cefaklora ali ceftriaksona v prvem tromesečju rahlo povečala tveganje za razvoj večjih malformacij pri plodu (8, 35).

Uporaba makrolidnega antibiotika eritromicina med nosečnostjo ne poveča nevarnosti za prirojene okvare ploda. Nekateri odsvetujejo uporabo eritromicinijevega estolate pri nosečnicah, saj naj bi v drugem tromesečju pri 10% nosečnic povzročil hepatotoksičnost. V eni izmed raziskav je uporaba klaritromicina med nosečnostjo povečala tveganje za spontani splav, medtem ko je bila verjetnost za nastanek večjih malformacij enaka kot pri kontrolni skupini. Aziromicin se uporablja pri nosečnicah, ki ne prenesejo neželenih učinkov eritromicina, medtem ko je spiramicin zdravilo izbora za zdravljenje tokso-plazmoze med nosečnostjo. Podatkov o uporabi roksitromicina med nosečnostjo ni (8, 34, 35).

Zaradi potencialne ototoksičnosti je uporaba aminoglikozidnih antibiotikov smiselna v primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod. Posamezni klinični primeri poročajo o okvarah sluha pri otrocih, katerih matere so se med nosečnostjo zdravile s streptomycinom, vendar raziskave večjega števila nosečnic, ki so uporabljale aminoglikozidne antibiotike, povečanega tveganja za nastanke večjih malformacij niso potrdile. Uporaba gentamicina ima prednost pred streptomycinom. Pri sočasni uporabi s cefalosporini se lahko poveča nefrotoksičnost aminoglikozidnih antibiotikov (8, 10, 19, 35).

Tetraciklini tvorijo kelate s kalcijem, ki se odlagajo v razvijajočih se zobeh in okostju ploda. Vpliv na okostje je minimalen, večji problem pa predstavlja hipoplazija sklenine ter trajna obarvanost mlečnih zob, lahko pa tudi stalnega zobovja. Uporaba tetraciklinov je zato po 4 mesecu nosečnosti, ko se začne mineralizacija mlečnih zob, odsvetovana. Podatki o pojavu ostalih malformacij pri uporabi tetraciklinov so nasprotujoči. Pri uporabi večjih odmerkov tetraciklinov pri posameznih nosečnicah prišlo do hepatotoksičnosti (8, 10, 19, 35).

Pri živalskih mladičih je ciprofloksacin povzročil okvaro sklepnega hrustanca. V številnih raziskavah, kjer so nosečnice uporabljale

ciprofloksacin, norfloksacin ali ofloksacin, omenjenih neželenih učinkov na plod niso opazili, prav tako ne kakšnih drugih malformacij, a je kljub temu potrebna previdnost pri aplikaciji teh učinkovin nosečnicam (8, 10, 19, 35).

Sulfonamidi niso teratogeni. Njihova aplikacija ni smiselna v pozni nosečnosti, saj lahko zaradi izpodrivanja bilirubina iz vezavnih mest na plazemskih albuminih povzročijo hudo zlatenico ali kernikterus pri novorojenčku, pri plodu s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze pa lahko nastane tudi akutna hemolitična anemija. V nekaterih raziskavah je uporaba kombinacije sulfametoksazola in trimetoprima v zgodnji nosečnosti povečala verjetnost zlasti za kardiovaskularne okvare, najverjetneje zaradi motenega metabolizma folne kisline. Pri ženskah, ki so pred nosečnostjo jemale dodatek folne kisline, tveganje za omenjene okvare ni bilo povečano (8, 10, 19, 35).

Uporaba kloramfenikola je kontraindicirana v pozni nosečnosti zaradi možnosti nastanka sindroma sivega otroka. Zanj so značilni hitro in nepravilno dihanje novorojenčka, bruhanje, diareja, šibkost, hipotermija, pepelnato siva barva in kar 40% smrtnost. Sindrom se pojavi 2-9 dni po začetku terapije s kloramfenikolom in je posledica počasnejše presnove in izločanje kloramfenikola pri novorojenčku (10, 19).

Uporaba nitrofurantoina za zdravljenje infekcij sečil je pri nosečnicah varna. Pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pomanjkanju reduciranega glutationa v eritrocitih lahko nitrofurantoin povzroči hemolitično anemijo. Zaradi pomanjkanja glutationa v eritrocitih novorojenčkov nekateri kliniki odsvetujejo uporabo nitrofurantoina v pozni nosečnosti, vendar v več desetletja dolgi klinični uporabi te učinkovine ni nobenega poročila o pojavu hemolitične anemije pri novorojenčku (8, 10, 19, 35).

Uporaba klindamicina med nosečnostjo naj bi bila varna (8, 35). Podatki o varnosti glikopeptidnega antibiotika vankomicina med nosečnostjo so skopi. Sprva je kazalo, da je vankomicin ototoksičen za plod, a nadaljnje raziskave ne poročajo o neželenih vplivih na plod (8, 19). Zaradi mutagenosti pri bakterijah ter karcinogenosti pri glodavcih uporaba metronidazola med nosečnostjo ni priporočljiva, kljub temu da raziskave na ljudeh povečanega tveganja za neželene učinke pri plodu niso odkrile (8, 10, 35).

8 Sklep

Uporaba zdravil med nosečnostjo postavlja na tehtnico potencialna teratogenost učinkovin in z njimi povzročene prirojene okvare ploda ter tveganje za mater in plod ob nezdravljeni bolezni. Velik problem predstavlja pomanjkanje zanesljivih informacij o varnosti uporabe zdravil pri nosečnicah, kar lahko posledično izzove okvare ploda, izogibanje potrebnim terapijam ali celo nepotrebno predčasno prekinitev nosečnosti. Za večino učinkovin varnost njihove uporabe v obdobju nosečnosti ni dokazana, zato mora biti uporaba zdravil med nosečnostjo čim bolj omejena, priporočajo pa se zdravila, ki so že dlje časa na tržišču in jih niso povezali z okvarami ploda.

9 Literatura

1. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet 2004; 43(8): 487-514.

2. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, et al. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004; 114: 397-407.
3. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3): 235-269.
4. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy. *Drug Saf* 2000; 23 (3): 245-253.
5. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, et al. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf* 2004; 27(12): 899-908.
6. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338 (16): 1128-1137.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. *Pharmacology*, 5. izdaja, Churchill Livingstone, 2003: 724-737.
8. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 2001; 3(11): 803-816.
9. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child; What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6): 419-436.
10. Paulus W. Welche Medikamente dürfen Sie verschreiben? *MMW Fortschr Med* 2005; 147(16): 37-40.
11. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004; 12(4): 201-221.
12. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation. *Pediatr Drugs* 2002; 4 (11): 755-760.
13. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1390-1394.
14. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(4): 303-313.
15. Simmons D. The utility and efficacy of the new insulins in the management of diabetes and pregnancy. *Curr Diab Rep* 2002; 2(4): 331-336.
16. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61(6 Suppl 2): 35-42.
17. Lowe SA. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(6): 863-876.
18. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007; 11(3): 263-269.
19. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 971-986.
20. Rezvani M, Koren G. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? *Can Fam Physician* 2006; 52: 721-722.
21. Magee LA. Antihypertensives. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (6): 827 -845.
22. Ghanem FA, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(1): 38-49.
23. Meglič Matoh V. Antihipertenzivna zdravila v nosečnosti. *Med Razgl* 2003; 42 (S3): 11-15.
24. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 293-298.
25. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004; 12(5): 240-261.
26. Sibai BM. Antihypertensive drugs during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 159-164.
27. Ratnapalan S, Koren G. Taking ACE inhibitors during pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 2002; 48: 1047-1049.
28. Jacqz-Aigrain E, Koren G. Effects of drugs on fetus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 139-147.
29. Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: a review. *Can J Psychiatry* 2007; 52(8): 489-498.
30. McGrath C, Buist A, Norman TR. Treatment of anxiety during pregnancy; Effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. *Drug Saf* 1999; 20 (2): 171-186.
31. Gjere NA. Psychopharmacology in pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 2001; 14 (4): 12-25.
32. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28(2): 137-152.
33. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(2): 57-63.
34. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13(6): 531-536.
35. Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20(8): 405-414.