

## FARMAKOTERAPIJA U TRUDNOĆI I DOJENJU

VIKTORIJA ERDELJIĆ TURK\*

*Znanje o djelovanju lijekova primijenjenih tijekom trudnoće i dojenja od vrlo je velike važnosti za sve liječnike kliničare. S obzirom da je oko pola trudnoća neplanirano učestalo se javlja pitanje učinka ekspozicije lijekovima u ranom i najvulnerabilnijem razdoblju još neotkrivene trudnoće. S druge strane, mnogo žena s kroničnim bolestima koje zahtijevaju terapiju planira trudnoću. Iako je mali broj lijekova čija je primjena kontraindicirana u trudnoći i dojenju zbog dokazanih štetnih utjecaja na majku i dijete, općenito postoji veliki strah od primjene lijekova u ovoj kliničkoj situaciji što kao problem donosi kako nedovoljno ili neadekvatno tako i pretjerano propisivanje lijekova. Neprimjerene preporuke mogu dovesti do nepotrebnog prekida ili neprimjerenog liječenja kroničnih ili akutnih bolesti tijekom trudnoće što može povećati rizik za nepovoljni ishod trudnoće. Poznato je da je dojenje od velike važnosti za zdravlje djeteta te ga liječnici trebaju poticati. Uz pravilan pristup, u većini se kliničkih situacija može nastaviti dojenje uz nastavak farmakoterapije ako je ona potrebna. Kod odluke o primjeni farmakoterapije u trudnice ili dojilje treba treba primijeniti slijedeći pristup: a) procijeniti potrebu za primjenom lijeka; b) izabrati najsigurniji lijek; c) pratiti primjenu lijeka; d) dati specifične upute o primjeni lijeka (npr. vrijeme primjene lijeka u dojilje); e) tražiti savjet kliničkog farmakologa ako je potrebno. U članku se daje pregled racionalne terapije najčešćih bolesti i stanja tijekom trudnoće i dojenja.*

Deskriptori: TRUDNOĆA, DOJENJE, SIGURNOST LIJEKOVA, RACIONALNA FARMAKOTERAPIJA, TERATOGENOST, NUSPOJAVE

### Uvod

Znanje o djelovanju lijekova primijenjenih tijekom trudnoće i dojenja od vrlo je velike važnosti za sve liječnike kliničare. Primjena lijekova tijekom trudnoće i dojenja može dovesti do potencijalnih nuspojava u majke i djeteta, no neke kliničke situacije zahtijevaju nastavak farmakoterapije i tijekom ovog razdoblja.

### Lijekovi u trudnoći

S obzirom da je oko pola trudnoća neplanirano učestalo se javlja pitanje učinka ekspozicije lijekovima u ranom razdoblju još neotkrivene trudnoće (1). S druge strane, mnogo žena s kroničnim bolestima planira trudnoću te se postavlja

pitanje racionalne i sigurne terapije kronične bolesti tijekom trudnoće i kasnije dojenja.

Procijenjena prevalencija kongenitalnih malformacija u općoj populaciji je 2-4% (2). Smatra se da je ova prevalencija najvećim djelom neovisna o primjeni lijekova u trudnoći, s udjelom manjim od 1% od svih kongenitalnih malformacija (3).

Nepoznavanje djelovanja lijeka u trudnoći može dovesti do nepotrebnog prekida trudnoće zbog straha od djelovanja lijeka u trudnoći ili do nepropisivanja ili hipodoziranja indiciranog lijeka. Poseban oprez potreban je kod primjene bezreceptnih lijekova/pripravaka koji također mogu imati štetne učinke. Istraživanja pokazuju da više od 50% žena tijekom trudnoće uzima bar 1 lijek na recept (4-7).

Radi lakšeg pregleda dostupnih informacija o primjeni lijekova u trudnoći uspostavljene su klasifikacije rizika primjene lijekova u trudnoći. Jedna od najviše korištenih je ona Američke uprave

za hranu i lijekove (FDA, od engl. Food and Drug Administration) koja kategorizira lijekove u jednu od 5 kategorija (A, B, C, D i X) prema stupnju rizika za dijete (Tablica 1) (8). Iako su ovakve klasifikacije korisne, važno je znati da one daju ograničenu procjenu rizika i trebaju se koristiti samo kao općenite smjernice, te da postoje značajne razlike u procjeni rizika između različitih klasifikacija sigurnosti primjene lijekova u trudnoći (9, 10). Procjena rizika mora se uvijek raditi individualno, budući da postoje razlike u dozi, načinu i duljini primjene lijeka, a u obzir se mora uzeti i vrijeme gestacije u kojem je došlo do ekspozicije lijeku. Mora se izbjeći kako podcjenjivanje tako i precjenjivanje rizika, a trudnice s bolestima koje zahtijevaju liječenje moraju se primjereno liječiti.

### Lijekovi u dojenju

Informacije o sigurnosti lijekova u dojenju su još oskudnije. Dva su cilja u savjetovanju o primjeni lijeka tijekom dojenja: zaštita dojenčeta od mogućih

\*Zavod za kliničku farmakologiju  
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Dr. sc. Viktorija Erdeljić Turk, dr. med.  
Zavod za kliničku farmakologiju  
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12  
E-mail: verdeljic@gmail.com

Tablica 1.  
Kategorizacija lijekova Američke uprave za hranu i lijekove prema riziku u trudnoći

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

neželjenih utjecaja lijeka i omogućavanje potrebne terapije majke (11). Povećanje prevalencije dojenja zbog poznatih koristi i za majku i dijete, dovelo je do većeg preispitivanja sigurnosti i potencijalne toksičnosti lijekova koji se mogu izlučiti u mlijeko. No, postoji velika potreba za prikupljanjem više informacija o primjeni lijekova u dojenju; udjelu izlučenog lijeka u mlijeku te količine koju u sistemsku cirkulaciju apsorbira dojenče. Podaci o ovome prvenstveno su dostupni iz studija na životinjama a dostupni podaci o izlučivanju pojedinačnih lijekova u ljudsko mlijeko većinom su temeljeni na jednokratnim mjerenjima. Treba imati na umu da je klirens lijekova značajno manji u prematurusa a kod novorođenčeta neposredno nakon rođenja iznosi oko 30% u odnosu na odrasle. Općenito se klirens lijekova usporediv s odraslima dostiže do 6 mjeseca života. U svrhu što većeg smanjenja ekspozicije dojenčeta lijeku većina autora preporuča odgodu dojenja u razdoblju najveće apsorpcije lijeka (3-9 sati nakon uzimanja lijeka) (12).

#### RACIONALNA FARMAKOTERAPIJA U TRUDNOĆI I DOJENJU

U nastavku je dan pregled izbora terapije tijekom liječenja nekih kroničnih bolesti tijekom trudnoće te nekih akutnih stanja koja zahtijevaju terapiju tijekom trudnoće, kao što su bol i infekcije, uz osvrt na primjenu istih lijekova tijekom dojenja.

##### Liječenje boli u trudnoći (12, 13)

Paracetamol je lijek izbora tijekom trudnoće, kategoriziran kao FDA A. Nesteroidni antireumatici se ne preporučaju

tijekom trudnoće. Iako nisu vezani uz mogućnost teratogenog djelovanja, poznato je da mogu zbog otežati koncepciju te povećati rizik spontanog pobačaja. U I. i II. trimestru trudnoće kategorizirani su kao FDA C kategorija rizika a u III. trimestru kao FDA D kategorija rizika budući da zbog inhibicije sinteze prostaglandina mogu uzrokovati prerano zatvaranje duktusa arteriosusa. Isto se odnosi i na acetilsalicilnu kiselinu, iako postoje indikacije kada je opravdana primjena acetilsalicilna kiseline i tijekom trudnoće (ishemijska kardiomiopatija, arterijska insuficijencija). Slabi i jaki opioidni analgetici imaju kategoriju rizika FDA C i mogu se primjenjivati ako je indicirano, posebno ako se radi o kratkotrajnoj primjeni.

##### Liječenje boli i dojenje (12-14)

Kao i u trudnoći, analgetik izbora tijekom dojenja je paracetamol, a od nesteroidnih antireumatika analgetik izbora je ibuprofen dok ostale nesteroidne antireumatike i acetilsalicilnu kiselinu treba izbjegavati. Opioidni analgetici su obično kompatibilni s dojenjem, no ne može se isključiti učinak na dojenče u vidu sedacije i respiratorne depresije, posebno uz jake opioide.

##### Liječenje infekcija u trudnoći (15)

Najčešće infekcije tijekom trudnoće su urinarne infekcije, a u trudnica je indicirano liječiti i asimptomatsku bakteriuriju. Antibiotici izbora u liječenju infekcija tijekom trudnoće su penicilini i cefalosporini te makrolidi, kategorizira-

ni kao FDA B uz izuzetak klaritromicina koji je kategoriziran kao FDA C. Također se mogu primjenjivati i nitrofurantoin (FDA B), fosfomicin (FDA B), klindamicin (FDA B), metronidazol (FDA B) te prema indikaciji i kinoloni (FDA C) iako su podaci o sigurnosti primjene kinolona u trudnoći oskudni. Primjena tetraciklina u trudnoći se ne preporuča zbog mogućnosti odlaganja u kosti i uzrokovanja diskoloracije zubi. To se odnosi na primjenu tetraciklina u II i III trimestru trudnoće.

##### Liječenje infekcija i dojenje (12, 13)

Gotovo sve skupine antibiotika u običajenoj primjeni smatraju se kompatibilnima s dojenjem budući da je njihova koncentracija u mlijeku vrlo mala; penicilini, cefalosporini, makrolidi, tetraciklini (osim oksitetraciklina), kinoloni (o novijima nema dovoljno podataka, npr. moksifloksacin), nitrofurantoin (uz izuzetak uz izuzetak novorođenčadi do 1 mjeseca starosti te prematurusa). Metronidazol se izlučuje u mlijeko u značajnim količinama te se ne preporuča dojenje uz terapiju metronidazolom, uz izuzetak lokalne terapije. Uz antibiotsku terapiju majke potrebno je dojenče pratiti zbog mogućnosti nuspojava (proljevaste stolice, žutica uz sulfametoksazol s trimetoprimom).

##### Liječenje epilepsije u trudnoći (16)

Intrinzički rizik od komplikacija u trudnoći veći je u odnosu na opću populaciju kod trudnica koje boluju od epilepsije. Epilepsija je bolest koja se mora

liječiti i tijekom trudnoće. No, kako je poznato da antiepileptici, posebno u kombiniranoj terapiji, povećavaju rizik od kongenitalnih malformacija, preporuča se da žene koje se liječe od epilepsije planiraju trudnoću. Razlog tome je potreba da se 1-3 mjeseca prije planirane koncepcije započne primjena folne kiseline budući da većina antiepileptika ima antifolatno djelovanje što povećava rizik malformacija središnjeg živčanog sustava. Dodatno, u žena koje se liječe od epilepsije i planiraju trudnoću potrebno je reevaluirati te titrirati terapiju prije trudnoće. Za određene kombinacije antiepileptika poznato je da su posebno rizične te ih treba izbjegavati u trudnoći.

Većina antiepileptika ima kategoriju rizika u trudnoći D, dok lamotrigin (samo u monoterapiji) i gabapentin imaju kategoriju C u trudnoći. Valproat ima kategoriju rizika u trudnoći FDA X u profilaksi migrene, a FDA D u liječenju epilepsije. Iz dostupnih literaturnih podataka zaključuje se da je rizik kongenitalnih malformacija uz primjenu antiepileptika u monoterapiji 3-5% (karbamazepin, klonazepam, lamotrigin, topiramata) do 9-16% (valproat), a uz valproat se veže i povećani rizik od kognitivnog oštećenja u djeteta, zabilježenog u do 10% djece intrauterino izložene valproatu (17, 18). Kako značajan broj antiepileptika inducira jetrene enzime (fenitoin, fenobarbiton, primidon, karbamazepin, topiramata, lamotrigin, okskarbamazepin) trudnicama se zadnji mjesec trudnoće preporuča primjena vitamin K 20 mg/dan. Dodatno, navedeni antiepileptici smanjuju i učinkovitost oralnih kontraceptiva o čemu je važno informirati bolesnice s obzirom na preporuku planiranja trudnoće.

#### Liječenje epilepsije i dojenje (12, 13)

Uz izuzetak lamotrigina, uz sve antiepileptike može se nastaviti dojenje. Uz primjenu lamotrigina se ne preporuča dojenje zbog akumulacije lijeka u mlijeku. Uz primjenu antiepileptika potrebno je dojenče pratiti zbog mogućnosti nuspojava antiepileptika (žutica, pospanost, oslabljen refleks sisanja, povraćanje, smanjenje tjelesne težine) (19).

#### Primjena psihotropnih lijekova u trudnoći (20, 21)

Liječenje depresije i psihoza treba se nastaviti i tijekom trudnoće budući da neliječena ili neadekvatno liječena bolest može imati štetne učinke na trudnoću. Općenito se ne preporuča primjena anksiolitika u trudnoći. Većina anksiolitika je kategorizirana kao FDA D (diazepam, alprazolam, lorazepam) ili FDA C (bromazepam, oksazepam) zbog sumnje da bi mogli povećati rizik od rascjepa nepca ili usana (22). U slučaju da je terapija anksioliticima potrebna, preporuča se što kraće trajanje terapije u što manjoj dozi te primjena anksiolitika kraćeg poluvremena života (t<sub>1/2</sub>), npr. oksazepam (t<sub>1/2</sub> 3-9 sati) nasuprot diazepam (t<sub>1/2</sub> oko 48 sati). Uz primjenu većih doza benzodijazepina u III. trimestru trudnoće u novorođenčeta se mogu razviti simptomi sustezanja.

Iako se inhibitori ponovne pohrane serotonina često smatraju antidepresivima izbora u trudnoći, s izuzetkom paroksetina; i ostale skupine antidepresiva mogu se prema indikaciji psihijatra primijeniti u trudnoći, npr. triciklički antidepresivi, venlafaksin, mirtazapin. Svi su kategorizirani kao FDA C kategorija rizika u trudnoći osim paroksetina koji se ne preporuča u trudnoći i kategoriziran je kao FDA X zbog povišenog rizika perinatalnih toksičnih učinaka (sindrom respiratornog distresa, perzistentna plućna hipertenzija, sindrom sustezanja). Paroksetin se povezuje i s većim rizikom kongenitalnih malformacija općenito te kardijalnih malformacija u odnosu na druge antidepresive (23). Jedna prospektivna kohortna studija je uz primjenu SSRI u II. i III. trimestru trudnoće zabilježila povećanu incidenciju poremećaja iz spektra autizma (24).

Svi antipsihotici kategorizirani su kao FDA C kategorija rizika u trudnoći, no općenito se smatra da stariji, tipični antipsihotici, o čijem djelovanju na trudnoću ima više podataka (fenotijazini, haloperidol), imaju prednost u odnosu na atipične (25, 26). Klozapin je kategoriziran kao FDA B kategorija rizika u trudnoći, no zbog svojih nuspojava ipak se smatra drugom linijom terapije.

#### Primjena psihotropnih lijekova i dojenje (12, 13)

Nedovoljno je podataka o mogućim štetnim učincima primjene psihotropnih lijekova na dojenče te stručna društva nemaju usuglašen stav o primjeni antidepresiva i antipsihotika i dojenju. Njihova primjena preporuča se samo ako je procijenjena korist veća od mogućeg rizika, npr. liječenje postpartalne depresije. Dodatno, neki autori preporučaju kasniju inicijaciju dojenja te odgodu dojenja u razdoblju najveće apsorpcije lijeka (3-9 sati nakon uzimanja lijeka) (27). Postoje podaci koji povezuju neke psihotropne lijekove s mogućnošću smetnji u psihomotorom razvoju djeteta (28). Benzodiazepini se općenito smatraju kompatibilnima s dojenjem, međutim dojenče je potrebno pratiti zbog mogućnosti pojave nuspojava (oslabljen refleks sisanja, pospanost, gubitak težine).

#### Liječenje hipertenzije u trudnoći (29, 30)

Antihipertenziv prvog izbora u trudnoći je centralni alfa-2 agonist metildopa koji je kategoriziran kao FDA B kategorija rizika u trudnoći. Ako trudnica ne podnosi metildopu, može se primijeniti nifedipin (FDA B), dok o primjeni ostalih blokatora kalcijevih kanala u trudnoći nema dovoljno podataka pa su kategorizirani kao FDA C. Beta-blokatori se općenito tijekom trudnoće mogu dati (većina je kategorizirana kao FDA C), ali se preporuča manja doza te ih treba izbjegavati tijekom I. trimestra, kada je uz njihovu primjenu zapažena povećana učestalost smanjene porođajne težine te smanjenje intrauterinog rasta). Diuretici se ne preporučaju tijekom trudnoće zbog mogućnosti deplecije volumena i time povezanog smanjenja perfuzije placente. Važno je znati da su ACE inhibitori te blokatori angiotenzinskih receptora kontraindicirani u trudnoći, prije svega njihova primjena u II. i III. trimestru trudnoće (kategorija FDA D) zbog fetotoksičnosti te povišenog rizika od razvojnih anomalija (hipoplazija kostiju neurokranija, hipotenzija, neonatalna anemija, bubrežno zatajenje, oligohidramnion, hiperkalemija) (31). Važno je žene generativne dobi na terapiji ovim li-

jekovima informirati da trebaju promijeniti terapiju ako planiraju trudnoću, te da ako zatrudne uz primjenu ovih lijekova, odmah moraju prekinuti terapiju i javiti se liječniku.

#### Liječenje hipertenzije i dojenje (12, 13)

U dojenju je antihipertenziv prvog izbora metildopa, a u drugoj liniji nifedipin. Na temelju dostupnih literaturnih podataka se cilazapril, enalapril i losartan smatraju kompatibilnima s dojenjem, dok se općenito uz beta-blokatore i diuretike ne preporuča dojenje.

#### Liječenje drugih bolesti u trudnoći i dojenju (astma, hiper- i hipotireoza, tromboembolija) (12, 13)

Astma i hipotireoza se liječi tijekom trudnoće i dojenja prema uobičajenim preporukama. Lijek prvog izbora u liječenju hipertireoze u trudnoći i tijekom dojenja je propiltiouracil, jer je lijek o čijoj primjeni tijekom trudnoće ima više podataka. Propiltiouracil i tiamazol su kategorizirani kao FDA D. Tijekom dojenja uz propiltiouracil i tiamazol može doći do hipotoroidizma djeteta te se preporuča kontrola hormona štitnjače djeteta svaka 2-4 tjedna.

Tromboembolija se tijekom trudnoće liječi niskomolekularnim heparinima. Novi oralni antikoagulansi imaju kategorije rizika FDA B (apksaban) te FDA C (rivaroksaban i dabigatran), no kako nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija o njihovoj primjeni u trudnoći, njihova se primjena ne preporuča osim ako je procijenjena korist veća od mogućeg rizika. Dojenje se uz liječenje tromboembolije preporuča samo uz primjenu nefrakcioniranog heparina i varfarina, za kojeg je poznato da se ne izlučuju u humano mlijeko. Uz ostale antikoagulantne lijekove se zbog nedostatka podataka ne preporuča dojenje.

#### Lijekovi kontraindicirani tijekom trudnoće i dojenja (12, 13)

Tijekom trudnoće kontraindicirana je primjena slijedećih lijekova koji su kategorizirani kao FDA X: retinoidi, statini, varfarin, oralni kontraceptivi.

Retinoidi su kontraindicirani u trudnoći radi dokazane teratogenosti. Planiranje trudnoće se mora odgoditi tijekom trajanja trudnoće te do 3 godine nakon prekida terapije (acitrecin). Tijekom terapije retinoidima žene moraju primjenjivati dvostruku metodu kontracepcije. S obzirom na dokazanu teratogenost, ne preporuča se niti topička primjena retinoida iako istraživanja pokazuju zanemarivu sistemsku apsorpciju. Dojenje se ne preporuča uz primjenu peroralnih retinoida.

Statini su kontraindicirani tijekom trudnoće (FDA X) radi podataka koje upućuju na mogućnost povišenog rizika od razvojnih anomalija; pri tome je rizik prvenstveno povezan s primjenom lipofilnih statina (cerivastatin, atorvastatin, simvastatin, lovastatin) u odnosu na hidrofilne (pravastatin) (32, 33). Statini su kontraindicirani i u dojenju.

Varfarin je također klasificiran kao kategorija rizika FDA X u trudnoći osim u žena s mehaničkom srčanom valvulom, a dostupni podaci pokazuju da je rizik od teratogenog djelovanja najveći uz primjenu varfarina između 8. i 12. tjedna trudnoće te uz doze veće od 5 mg/dan (34). Uz varfarin su opisane hemoraške komplikacije, povećan rizik od spontanog pobačaja te za varfarin specifična embriopatija i fetotoksičnost (35). No, kako je prethodno navedeno, uz varfarin je dozvoljeno dojenje.

Oralni kontraceptivi su kategorizirani kao FDA X kategorija rizika u trudnoći, međutim štetni učinci zahtijevaju uzimanje oralnih kontraceptiva nakon 8. tjedna trudnoće. Rizik uzimanja oralnih kontraceptiva prije ili tijekom trudnoće prema dostupnim podacima čini se da nije veći od 5% u odnosu na incidenciju vidljivih malformacija (36, 37). Dodatno, doze hormona su mnogo manje u novijih kontraceptivima u odnosu na starije na primjenu kojih u trudnoći se odnosi najveći broj dostupnih podataka.

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

## Zaključak

Racionalna farmakoterapija u trudnoći i dojenju obuhvaća primjenu samo potrebnih lijekova uz izbor lijeka koji predstavlja najmanji rizik za majku i dijete. Potrebno je oprezno primjenjivati teratogene lijekove u žena generativne dobi o čijem štetnom učinku u trudnoći bolesnice moraju biti dobro informirane i upozorene da se uz primjenu navedenih lijekova nikako ne preporuča trudnoća.

U dojenju se danas zagovara aktivni pristup. Općenito je malo lijekova zbog kojih je potrebno u potpunosti prekinuti dojenje jer se uglavnom postižu koncentracije koje su preniske da bi se u dojenčeta postigao neki farmakološki učinak. Nadalje, za mnoge lijekove može se odabrati alternativa ili se lijek može primijeniti na način da se rizik za dojenče smanji na najmanju mjeru.

NOVČANA POTPORA/*FUNDING*  
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/*ETHICAL APPROVAL*  
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/*CONFLICT OF INTEREST*  
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

## LITERATURA

1. Webster WS, Freeman JAD. Is this drug safe in pregnancy? *Reprod Tox* 2001; 15: 619-29.
2. Oakley GP Jr. Frequency of human congenital malformations. *Clin Perinatol* 1986; 13: 545-54.
3. Beckman DA, Brent RL. *Perinatal biology, and medicine*. Vol.2, In: Kretchmer N, Quilligan EJ, Johnson JD, Editors. Harwood Switzerland: Academic Publishers, 1987; 121-54.

4. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356: 1735.
5. Haramburu F, Miremont G, Moride Y, Gomez MP, Douchet P, Douet C. Drug prescription during pregnancy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1995; 4: 74.
6. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during, and prior to pregnancy: the MAP study. *Aus NZ J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 165-72.
7. Yang T, Walker MC, Krewski D et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17 (3): 270-7.
8. Pregnancy labeling. *FDA Drug Bull* 1979; 9: 23-4.
9. Addis A, Magrini N, and Mastroiacovo P. Drug use during pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 800.
10. Addis A, Sharabi S, and Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000; 23 (3): 245-53.
11. Berlin CM, Paul, IM, and Vesell ES. Safety Issues of Maternal Drug Therapy During Breastfeeding. *Clinl Pharmacol Therap* 2009; 85 (1): 20-22.
12. Gardiner S. Drug Safety in Lactation. *Aust Prescr* 2001; 21: 10-23.
13. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2011; 34: 10.
14. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 171 expires 3/2017.
15. Norwitz E and Greenberg JA. Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? *Rev Obstet Gynecol.* 2009; 2 (3): 135-6.
16. Patel SI and Penell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9 (2): 118-29.
17. Vajda FJ, Graham J, Roten A et al. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-the Australian experience. *J Clin Neurosci* 2012; 19 (1): 57-9.
18. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012; 78 (16): 1207-14.
19. Aanon: American academy of pediatrics committee on drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108 (3): 776-89.
20. Epstein RA, Moore KM, and Bobo WV. of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf.* 2015; 7: 7-29.
21. Byatt N, Deligiannidis KM, and Freeman MP. Antidepressant Use in Pregnancy: A Critical Review Focused on Risks and Controversies. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 127 (2): 94-114.
22. Dolovich LR, Addis A, Regis JM et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317 (7162): 839-43.
23. Costei AM, Kozer E, Ho T et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156 (11): 1129-32.
24. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L et al. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr* 2016; 170 (2): 117-24.
25. Magee LA, Mazzotta P & Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 256-61.
26. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicente, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (3): 317-22.
27. Jensen PN, Olesen OV, Bertelsen A et al. Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther Drug Monit* 1997; 19 (2): 236-9.
28. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG et al. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J* 2001; 94 (3): 304-22.
29. Podymow T and August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14 (2): 178-90.
30. Magee LA and Abdullah S. The safety of antihypertensives for treatment of pregnancy hypertension. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3 (1): 25-38.
31. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354 (23): 2443-51.
32. Edison RJ & Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure (letter). *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1579-82.
33. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2008; 26 (2): 175-77.
34. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35-40.
35. Vitale N, De Feo M & Salvatore De Santo L. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Amer Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-41.
36. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 552-7.
37. Hemminki E, Gissler M and Toukoma H. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. *Br J Cancer* 1999; 80 (7): 1092-7.

*Summary*

PHARMACOTHERAPY IN PREGNANCY AND LACTATION

*V. Erdeljić Turk*

*Knowledge about safety and efficacy of drugs prescribed during pregnancy and lactation is important for every clinician. Due to the fact that approximately 50% of pregnancies are unplanned, often there is concern about possible adverse effects of drugs taken during the early and most vulnerable stage of pregnancy. On the other hand, many women with chronic illnesses that require treatment are planning to become pregnant. Although there is limited number of drugs contraindicated during pregnancy due to known risks of teratogenic or other adverse effect, there is much fear about prescribing drugs in pregnant and breastfeeding women, making underprescribing as much a concern as overprescribing. Inadequate recommendation on drug use during pregnancy may lead to unnecessary therapy cessation or inadequate therapy of chronic or acute illnesses leading to increased risk for adverse pregnancy outcomes. Overwhelming evidence has shown that breastfeeding is the most healthful form of nutrition for babies and should be encouraged by physicians. With the right approach, breastfeeding can be continued along with pharmacotherapy in most clinical situations. When consulting on pharmacotherapy during pregnancy and breastfeeding physicians should take the following approach: a) determine if drug therapy is necessary; b) choose the safest drug available; c) monitoring drug therapy (eg. measurement of plasma drug concentration, adverse effects); d) advice on drug use (eg. timing of drug intake in nursing mothers); e) seek advice from clinical pharmacologist. This article provides a review of rational pharmacotherapy for most common clinical situations during pregnancy and breastfeeding.*

Descriptors: PREGNANCY, LACTATION, DRUG SAFETY, RATIONAL PHARMACOTHERAPY, TERATOGENICITY, ADVERSE EFFECTS

*Primljeno/Received: 10. 3. 2017.*

*Prihvaćeno/Accepted: 03. 4. 2017.*