

# RACIONALNA UPOTREBA ANTIHIPERTENZIVA I OSTALIH LEKOVA U TRUDNOĆI

Dipl. ph Marina Petrić,  
Institut za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

recenzenti:

Prof. dr Branislava Miljković<sup>1</sup>, Doc. dr Katarina Ilić<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>Institut za farmakokinetiku, <sup>2</sup>Institut za farmakologiju,  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## Kratak uvod

Bez obzira na preporuke za izbegavanje i smanjenu upotrebu lekova, u trudnoći se lekovi ipak koriste. Veliki broj žena tokom trudnoće koristi veći broj lekova, a neke od njih koriste određenu terapiju i u trenutku začeća. Indikacije za upotrebu lekova tokom trudnoće su različite i obuhvataju postojeće hronične bolesti, kao i bolesti i tegobe izazvane trudnoćom (hipertenzija, infekcije urinarnog trakta, gastrointestinalne tegobe). Cilj ovog rada je da prikaže osnovne činjenice koje se odnose na bezbednu upotrebu lekova u trudnoći, sa posebnim osvrtom na farmakokinetičke promene i terapiju hipertenzije.

**Ključne reči:** trudnoća, lekovi, farmakokinetika, klirens, hipertenzija

## THE RATIONAL USE OF ANTIHYPERTENSIVES AND OTHER DRUGS IN PREGNANCY

### Summary

Drugs are taken during pregnancy in spite of recommendations to avoid or minimize drug therapy during this period. Many pregnant women take several different medicines, while others are taking medications at the time of conception. Indications for drug use during pregnancy include chronic diseases as well as diseases and complains commonly associated with pregnancy such as hypertension, urinary tract infection and gastrointestinal complains. The aim of this paper is to represent the main facts about rational drug use during pregnancy, particularly pharmacokinetic changes, and therapy of hypertension.

**Key words:** pregnancy, drugs, pharmacokinetics, clearance, hypertension

Humani gestacioni period traje od 38-42 nedelje od začeća i podeljen je na prvi, drugi i treći trimestar, od kojih svaki traje po 3 kalendarska meseca. [1,2] Tokom ovog perioda plod prolazi kroz tri perioda razvoja: preembrionalni, embrionalni i fetalni. Preembrionalni period traje od trenutka začeća do 17 dana nakon oplodnje. Za vreme embrionalnog perioda (18-56 dana) formiraju se glavni sistemi organa koji se dalje razvijaju i rastu tokom fetalnog perioda (8-38 nedelje). Primena lekova tokom bilo kog perioda trudnoće može značajno uticati na razvoj ploda, a naročito tokom prvog tromesečja [1]

Agencija za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration, FDA) klasifikovala je lekove u 5 kategorija (A, B, C, D i X) na osnovu rizika od uticaja neželjenih efekata leka na razvoj ploda, odnosno, na osnovu odnosa rizika i potencijalne koristi od primenjenog leka. Neki primeri su prikazani u tabeli 1. [1,3,4]

Tabela 1. Pregled kategorija lekova u trudnoći [3,4]

kategorija	opis	primeri
A	Kliničke studije na trudnicama su pokazale da ne postoji rizik od razvoja malformacija ploda u 1. trimestru, niti postoje podaci o rizicima u kasnijim trimestrima.	vitamini u preporučenim dnevnom dozama
B	Studije na životinjama su pokazale da ne postoji rizik za plod, ali ne postoje studije koje su rađene na trudnicama. ILI Studije na životinjama su pokazale da postoje neželjeni efekti na plod, ali adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama nisu pokazale rizik za plod.	Prednizon Hlorfeniramin
C	Studije na životinjama su pokazale da postoji rizik za fetus. Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnicama; lek može biti upotrebljen jedino ukoliko potencijalna korist prevazilazi rizik.	Aciklovir Teofilin Betametazon
D	Postoje podaci o riziku za fetus kod ljudi, ali moguće koristi od primene ovih lekova kod trudnica mogu prevazići rizik za fetus.	Tetraciklin Tobramicin Fenitoin Valproinska kiselina
X	Dokazan je rizik za razvoj fetusa; taj rizik prevazilazi svaku moguću korist.	Estrogeni Oralni kontraceptivi

U zavisnosti od perioda trudnoće (trimestra) u kom je lek primenjen zavisi i ozbiljnost i vrsta neželjenog efekta na fetus. Zbog toga se efekat lekova na plod obično opisuje u skladu sa trimestrom trudnoće, jer mnogi lekovi pokazuju različit rizik za fetus kada se primene u različitim trimestrima. Jedan od primera je fenobarbital, koji može prouzrokovati kongenitalne anomalije ukoliko se primeni u prvom trimestru, a neonatalno krvarenje ukoliko se primeni u trećem trimestru.

Dejstvo lekova u preembrionalnom periodu odigrava se po principu "sve ili ništa". Lekovi primenjeni u ovom periodu ili izazivaju smrt ploda ili se plod u potpunosti oporavi i dalje normalno razvija.

Organogeneza se pretežno odvija u embrionalnoj fazi trudnoće, i, sa izuzetkom centralnog nervnog sistema, očiju, zuba, spoljašnjih genitalija i ušiju, formiranje organa se završava krajem 10. nedelje trudnoće. Primena lekova u ovom periodu predstavlja najviši stepen rizika za razvoj najozbiljnijih defekata na nivou razvoja organa. Generalni princip jeste sprečiti ili minimizirati upotrebu svih lekova u prvom trimestru, kada je god moguće.

U drugom i trećem trimestru, sistemi organa nastavljaju da se razvijaju i sazrevaju, a takođe se ispoljava i osetljivost na neke lekove. Posebno je osetljiv centralni nervni sistem, koji može biti oštećen pri primeni nekih lekova (npr. etanola) u bilo kom stadijumu trudnoće. Spoljašnje genitalije nastavljaju da se razvijaju od 7. nedelje, pa do kraja trudnoće. Danazol, lek koji ima slabo androgeno dejstvo, može dovesti do virilizacije ženskog ploda ukoliko se primeni u bilo kom periodu trudnoće. Nasuprot danazolu, lekovi koji imaju antiandrogene

karakteristike, npr, spironolakton i ciproteronacetat, mogu dovesti do feminizacije muškog ploda. Farmakološki efekti inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), kada se primene u 2. i 3. trimestru mogu prouzrokovati disfunkciju bubrega fetusa i oligohidramnion (smanjenje količine ili čak odsustvo amnionske tečnosti). Sulfonamidi i tiazidi mogu prouzrokovati neonatalnu hemolizu i trombocitopeniju, kada se daju u 3. trimestru. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su još jedna grupa lekova koja može prouzrokovati probleme, posebno ukoliko se primene u 3. trimestru trudnoće. Ovi lekovi inhibiraju sintezu prostaglandina (reakcija je dozno zavisna) i kada se daju pri kraju trudnoće mogu izazvati zatvaranje fetalnog *ductusa arteriosusa*, oštećenja bubrega fetusa, poremećaj krvarenja i kašnjenje porođaja. Upotrebu NSAIL-a bi trebalo izbegavati u 3. trimestru. [1]

### **Farmakokinetske promene**

**Volumen distribucije.** Telesna masa žena tokom trudnoće se značajno povećava, a povećanje telesne mase ne potiče samo od ploda, već i od povećanja telesne tečnosti i masnog tkiva trudnice. Ovi faktori dovode do povećanja volumena distribucije mnogih lekova, pa je nekad potrebno povećanje inicijalne doze leka. Ovu činjenicu treba posebno imati u vidu kada postoji potreba za brzim dejstvom primenjenog leka. [1]

**Veživanje za proteine plazme.** Albumin je glavni protein plazme odgoran za veživanje kiselih lekova kao što su fenitoin i salicilati, dok je  $\alpha_1$ -kiselni glikoprotein glavni protein plazme za veživanje baznih lekova, kao što su  $\beta$ -blokatori i opioidni analgetici. Koncentracija albumina plazme značajno opada tokom trudnoće, i to dovodi do povećanja slobodne, nevezane frakcije leka u krvi. Klinički efekti lekova su proporcionalni koncentracijama slobodnog, nevezanog leka u krvi, koja obično ostaje nepromenjena, čak i ako je ukupna koncentracija leka u krvi snižena. Zbog toga, sniženje ukupne koncentracije leka u krvi ne zahteva uvek i povećanje inicijalne doze. Fenitoin se vežuje za albumine i pokazuje ovakve efekte, ali situacija se komplikuje kada se poveća hepatski metabolizam ili se pogorša kontrola bolesti, pa je neophodno povećanje doze. Možemo zaključiti da je preporuka da se meri slobodna frakcija leka u krvi umesto ukupne koncentracije leka. [1]

**Klirens.** Već za vreme prvih nekoliko nedelja trudnoće brzina glomerularne filtracije se povećava za, otprilike, 50% i ostaje povećana sve do posle porođaja. Usled toga, klirens lekova koji se izlučuju nepromenjeni i uglavnom preko bubrega (npr, litijum, neki  $\beta$ -laktamski antibiotici) se povećava, pa nekad postoji potreba za povećanjem doze ovakvih lekova. Hepatski metabolizam mnogih lekova je povećan tokom trudnoće usled indukcije enzima jetre prisutnim endogenim progesteronom. Međutim, efekti promena u organizmu trudnice na različite lekove su različiti i teško ih je predvideti. Metabolizam metadona i fenitoina je često značajno povećan u trećem trimestru, i zahteva veće doze održavanja. Nasuprot ovome, kod nekih žena, metabolizam teofilina je smanjen, i potrebna je redukcija doze održavanja. [1]

### **Hipertenzija u trudnoći**

Tokom trudnoće, više puta izmeren dijastolni krvni pritisak od 95 mmHg i preko ove vrednosti, definiše se kao hipertenzija. Sistolni krvni pritisak se obično ne uzima u razmatranje, osim kada njegova vrednost postane konstantno iznad 160 mmHg. (Svetska Zdravstvena Organizacija). Teškom hipertenzijom smatra se stanje kada je dijastolni pritisak iznad 110 mmHg. (tabeli 2) [5,6]

Tabela 2. Kategorije hipertenzije u trudnoći: [6]

Blaga hipertenzija	ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sistolni pritisak &gt;140 mm Hg</li> <li>• dijastolni pritisak &gt;90 mm Hg izmeren 2 puta za redom u razmaku od 4 sata</li> <li>• proteinurija jedan „+“</li> </ul>
Teška hipertenzija	ili	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sistolni pritisak &gt;160 mm Hg</li> <li>• dijastolni pritisak &gt;110 mm Hg izmeren 2 puta za redom u razmaku od 4 sata</li> <li>• &gt; 300 mg proteina u 24 h mokraći ili</li> <li>• proteini u urinu „++“ izmereno 2 puta za redom u razmaku od 4 h</li> <li>• &gt; „+“ ako je urin spec. težine &lt;1,03 i pH 8</li> <li>• Serumski kreatinin &gt;1,2 mg/dl</li> <li>• Trombocitopenija &lt;100.000</li> <li>• simptomi: renalni (oligurija, anurija, hematurija), centralni nervni sistem (glavobolja, cerebralne i vizuelne smetnje), gastrointestinalni (epigastrični bol, muka)</li> </ul>
Eklampsija	ili	Tonično-klonični grčevi ili koma kod preeklampsičnih pacijentkinja, koji se ne mogu pripisati drugim uzrocima.
Gestaciona hipertenzija	ili	Trudnice kod kojih je prvi put tokom trudnoće ili ranog puerperijuma detektovana hipertenzija-bez proteinurije.

Nekontrolisana ili teška hipertenzija predstavlja rizik za majku kod koje se može razviti srčana hipertrofija, oštećenje bubrega ili šlog, a teška hipertenzija takođe može štetno uticati i na plod. Hipertenzija može smanjiti protok krvi kroz placentu, zbog čega plod prima manje hranljivih materija i kiseonika i njegov rast i razvoj je ugrožen.

Neželjeni efekti se mogu videti kod žena koje razvijaju preeklampsiju (npr, generalizovani edem) ili abrupciju placente (hemoragijski šok, oštećenje bubrega).

Hipertenzija može prethoditi trudnoći ili može biti izazvana trudnoćom. U svakom slučaju, hipertenzija se mora kontrolisati, nekada je dovoljno promeniti stil života i neke životne navike, a nekada se mora uključiti i antihipertenzivna terapija. Postoji više grupa lekova koji se koriste u terapiji hipertenzije, ali nisu sve podjednako bezbedne za korišćenje u trudnoći. [5,7,8]

**Diuretici.** Diuretici redukuju perfuziju placente i mogu smanjiti volumen plazme. Oni su, generalno kontraindikovani u trudnoći, i mogu se upotrebiti samo u slučaju na primer srčane insuficijencije ili edema pluća.

**Metildopa.** Metildopa je jedan od lekova prvog izbora u terapiji hipertenzije u trudnoći. Ne postoje jasni dokazi o povećanom riziku za razvoj malformacija koje su direktno uzrokovane ovim lekom.

**β-adrenergički blokatori.** Nije poznato da su β-adrenergički blokatori teratogeni. Labetalol, propranolol i metoprolol, koji se dugo koriste, su neki od lekova prvog izbora u

lečenju hipertenzije u trudnoći. Timolol, u obliku kapi za oči se može koristiti za lečenje glaukoma u trudnoći.

Postoji izvestan rizik da kod novorodjenčeta blokada  $\beta$ -adrenergičkih receptora može prouzrokovati bradikardiju, hipotenziju i hipoglikemiju. Neonatalni problemi sa disanjem i apnea su se javljali u slučajevima kada je postojala intrauterina izloženost fetusa propranololu, ali su ovakvi neželjeni efekti retki.

**Blokatori kalcijumskih kanala.** Nifedipin i verapamil su najviše istraživani lekovi u trudnoći.

U prvom trimestru trudnoće, preporuke su da blokatori kalcijumskih kanala budu terapija drugog izbora. Nifedipin kapsule sa brzim dejstvom (deluju za 10-15 minuta) ne bi trebalo koristiti jer prouzrokuju nagli pad krvnog pritiska. Poželjnije je primenjivati dugodelujuće preparate nifedipina. Duboka hipotenzija, takođe, može biti problem kada se koristi magnezijum sulfat, parenteralno, bilo za profilaksu ili lečenje eklampsije, uz istovremenu primenu nifedipina. Uzrok ovome je efekat magnezijumovih jona na funkciju kalcijumovih kanala. Blokatori kalcijumskih kanala mogu se uspešno koristiti u drugoj polovini trudnoće, za tretiranje fetalnih tahikardija.

**Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima.** Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) kao što su kaptopril i lizinopril su kontraindikovani u trudnoći, osim u slučajevima kada je bolest jako teška i ne postoji nikakav drugi izbor. ACE inhibitori primenjeni tokom trudnoće izazivaju oligohidroamnion (deficit amnionske tečnosti), disgenezu renalnih tubula, neonatalnu anuriju, hipokalvariju (usporenu osifikaciju lobanje), pulmonarnu hipoplaziju, otvoreni ductus arteriosus, (ukoliko se ductus arteriosus ne zatvori, krv će biti nedovoljno oksigenisana i može ugroziti razvoj i dovesti do naprezanja srca ploda), zaostajanje u intrauterinom razvoju smrt fetusa ili novorodjenčeta. Kao rezultat direktnog efekta ACE inhibitora na renin-angiotenzin sistem dolazi do hipotenzije majke redukcije fetoplacentarnog protoka krvi, smanjenja amnionske tečnosti i ishemija ploda. Ukoliko je klinički opravdano, lek treba biti zamenjen nekim drugim antihipertenzivom.

**Antagonisti angiotenzin II receptora.** Pretpostavlja se da antagonisti angiotenzin II receptora kao što su losartan i valsartan izazivaju slična fetalna oštećenja i da imaju sličan efekat na bubrežni metabolizam fetusa kao ACE inhibitori. Kako uloga ovih lekova u lečenju hipertenzije još uvek nije u potpunosti utvrđena, njihova upotreba u trudnoći je kontraindikovana, osim ukoliko nijedna druga terapija ne može pomoći.

Neadekvatna primena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora tokom trudnoće nema dovoljnu zasnovanost da bi se odmah preporučio prekid trudnoće. Međutim, u slučajevima gde je bila prisutna dugotrajna primena ovih lekova prenatalno, potrebno je vršiti monitoring fetusa, posebno mogući razvoj oligohidramnije, a rast i razvoj fetusa procenjivati detaljno na ultrazvučnom pregledu. [5,7,8]

## **Zaključak**

Lečenje trudnica i njihovih beba i dalje predstavlja izazov moderne medicine i ginekološke prakse jer je neophodno proceniti koliki je rizik za fetus od primenjene terapije u odnosu na rizik za majku i fetus ukoliko terapija ne dovede do izlečenja ili kontrole bolesti.

## **Reference**

1. Woods D J and Duffull S B. Drugs in pregnancy and lactation, in clinical Pharmacy and Therapeutics, Walker and Whittlesea, 4<sup>th</sup> Edition, Churchill Livingstone 2007, str. 681-90.

2. Plećaš D. i saradnici, Ginekologija i akušerstvo: udžbenik za studente medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, CIBID, 2005, Beograd: Sprint, str. 342
3. Frederiksen MC. The drug Development Process and the Pregnant Woman, Journal of Midwifery&Women's Health 2002 Nov-Dec, 47(6), 422-5.
4. Farmakoterapijski vodič, 3. izdanje, ALIMS, Beograd, oktobar 2006.
5. McElbatton P.R, Drug use in pregnancy: part 1. The Pharmaceutical Journal 2003, 270: 270-2
6. Radna grupa za izradu vodiča, rukovodilac N. Radunović, Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće, 1. izdanje, Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2005, str. 28.
7. [http://www.rcp.gov.bc.ca/guidelines/Obstetrics/Master%5B1%5D.OB11.Hypertension\\_May2000.pdf](http://www.rcp.gov.bc.ca/guidelines/Obstetrics/Master%5B1%5D.OB11.Hypertension_May2000.pdf), 20.05.2008.
8. P.R. James, C. Nelson-Piercy, Management of hypertension before, during and after pregnancy, Heart 2004; 90:1499-1504.