

# Znanje o nuspojavama lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće

---

**Prelec, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:957542>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI  
I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Iva Prelec**

**ZNANJE O NUSPOJAVAMA  
LIJEKOVA I SUPLEMENATA  
PRIMIENJENIH  
TIJEKOM TRUDNOĆE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI**  
**I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Iva Prelec**

**ZNANJE O NUSPOJAVAMA**  
**LIJEKOVA I SUPLEMENATA**  
**PRIMIENJENIH**  
**TIJEKOM TRUDNOĆE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Klinici za ginekologiju i opstetriciju Kliničkog bolničkog centra Osijek i u primarnim ginekološkim ambulancama Doma zdravlja Osječko-baranjske županije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med.

Rad ima 45 listova i 14 tablica.

## ZAHVALE

*Prije svega, zahvaljujem od srca svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Suzani Mimica, dr. med., koja mi je svojom pristupačnošću, nesebičnom pomoći i korisnim savjetima neizmjereno pomogla pri izradi ovog diplomskog rada. Svojom stručnosti i neizmjernom pristupačnosti prema svemu dala mi je primjer kakav liječnik treba biti.*

*Iskreno zahvaljujem profesoricu Kristini Kralik na nesebičnoj pomoći oko obrade statističkih podataka.*

*Zahvaljujem mojim dragim prijateljima i kolegama, a posebno Ivani, Marini i Anji na neizmjenoj podršci, savjetima, veselju i strpljenju tijekom posljednjih šest godina.*

*Posebnu zahvalu upućujem članovima osječke podružnice Udruge studenata medicine Hrvatska, CroMSIC, a posebice se zahvaljujem Marti, Petri, Ani i Karli. Hvala vam što ste uljepšale moje studentske dane tijekom posljednje tri godine te što ste moj neiscrpni izvor inspiracije.*

*Na kraju, najveću zahvalu upućujem mojoj obitelji, a posebice mojim roditeljima, Sandri i Branimiru, baki Nadi, teti Ines, očuhu Josipu i bratu Marku. Hvala vam na neizmjenoj potpori, ljubavi, strpljenju i smijehu tijekom svih ovih godina.*

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Fiziološke promjene u trudnoći.....                     | 1  |
| 1.2. Farmakokinetika lijekova u trudnoći.....                | 1  |
| 1.3. FDA klasifikacija lijekova u trudnoći .....             | 3  |
| 1.4. Australaska klasifikacija lijekova u trudnoći.....      | 4  |
| 1.5. Teratogeneza .....                                      | 4  |
| 1.6. Najčešće primijenjeni suplementi tijekom trudnoće ..... | 5  |
| 1.7. Najčešće korištene skupine lijekova u trudnoći.....     | 6  |
| 1.7.1. Antiepileptici u trudnoći.....                        | 6  |
| 1.7.2. Antipsihotici i antidepresivi .....                   | 7  |
| 1.7.3. Antibiotici.....                                      | 8  |
| 1.7.4. Analgetici .....                                      | 8  |
| 1.7.5. Antihipertenzivi .....                                | 9  |
| 1.7.6. Liječenje astme u trudnoći.....                       | 9  |
| 1.7.7. Liječenje poremećaja rada štitnjače u trudnoći .....  | 10 |
| 1.7.8. Lijekovi sa dokazano štetnim učincima u trudnoći..... | 11 |
| 2. CILJEVI .....   | 12 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                                 | 13 |
| 3.1. Ustroj studije .....                                    | 13 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 13 |
| 3.3. Metode.....   | 13 |
| 3.4. Statističke metode.....                                 | 14 |
| 4. REZULTATI.....  | 15 |
| 5. RASPRAVA.....   | 25 |
| 6. ZAKLJUČCI .....   | 32 |
| 7. SAŽETAK.....  | 34 |
| 8. SUMMARY .....   | 35 |
| 9. LITERATURA .....  | 36 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 44 |
| 11. PRILOZI.....   | 45 |

## POPIS KRATICA

**ACEI** – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, prema engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*

**ARB** – blokatori receptora angiotenzina II, prema engl. *angiotensin receptor blockers*

**BCRP** – protein otpornosti na rak dojke, prema engl. *breast cancer resistance protein*

**CYP** – citokrom P450

**eRPF** – efektivni bubrežni protok plazme, prema engl. *effective renal plasma flow*

**FDA** - Američka agencija za hranu i lijekove, prema engl. *Food and Drug Administration*

**FT4** – nevezani tiroksin, prema engl. *free thyroxine*

**GFR** – glomerularna filtracija, prema engl. *glomerular filtration rate*

**GINA** – globalna inicijativa za astmu, prema engl. *Global Initiative for Asthma*

**ICS** – inhalacijski kortikosteroidi, prema engl. *inhaled corticosteroids*

**LABA** – dugodjelujući  $\beta$ -agonisti, prema engl. *long acting beta agonists*

**LTRA** – antagonisti leukotrienskih receptora, prema engl. *leukotriene receptor antagonists*

**MRP** – obitelj proteina rezistencije na više lijekova, prema engl. *multidrug resistance protein*

**NAS** – neonatalni apstinencijski sindrom, prema engl. *neonatal abstinence syndrome*

**NSAIL** – nesteroidni protuupalni lijekovi, prema engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

**P-gp** – P-glikoprotein

**PCOS** – sindrom policističnih jajnika, prema engl. *polycystic ovary syndrome*

**SLE** – sistemski eritemski lupus, prema engl. *systemic lupus erythematosus*

**SSRI** – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, prema engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*

**T3** - trijodtironin

**T4** - tiroksin

**TSH** – tireoidni stimulirajući hormon, prema engl. *thyroid stimulating hormone*

**UGT** - uridin 5'-difosfat glukuronoziltransferaza

**Vd** – volumen distribucije

## **1. UVOD**

### **1.1. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI**

Trudnoća je stanje tijekom kojeg žena prolazi kroz značajne anatomske, fiziološke, biokemijske i psihološke promjene koje omogućuju pravilno održavanje homeostaze u organizmu te pravilan rast i razvoj fetusa (1). Promjene u kardiovaskularnom sustavu počinju se odvijati u najranijim fazama trudnoće, a odražavaju se kroz progesteronom posredovano smanjenje perifernog vaskularnog otpora. Kako bi se vazodilatacija kompenzirala, dolazi do povećanja srčanog minutnog volumena (2). Također, zbog povećanja srčanog minutnog volumena u trudnoći, dolazi do povećane perfuzije maternice zbog čega veća količina lijeka dopijeva do uteroplacentalne cirkulacije i kao rezultat toga, do fetusa. Zbog utjecaja progesterona, hormona koji ima stimulativni učinak na centar za disanje dolazi do ubrzane alveolarne ventilacije i porasta inspiracijskog volumena te smanjenja minimalne alveolarne koncentracije lijekova (2). Povećanje volumena plazme progresivno je i proporcionalno masi fetusa, a do 34. tjedna gestacije odvija se 50 % ovog procesa. Budući da je povećanje volumena plazme veće od povećanja mase eritrocita, dolazi do fiziološke hemodilucije. Proces hemodilucije većim dijelom neutraliziran je smanjenjem koncentracije proteina u cirkulaciji, što povećava biorasploživost nevezanog (biološki aktivnog) lijeka (3). Kao rezultat smanjenja antikoagulacijskih faktora poput proteina S i antitrombina te povećanja protrombotskih faktora, kao što su trombin i fibrinogen, trudnoća je poznata kao hiperkoagulabilno stanje. Tijekom trudnoće, bubrezi su u stanju glomerularne hiperfiltracije zbog povećanja volumena plazme, povećanog efektivnog bubrežnog protoka plazme (eRPF) i smanjenog koloidno-osmotskog tlaka plazme (4). Progesteronom posredovano smanjenje splahnhičkog protoka krvi i crijevnog motiliteta dovodi do usporenog pražnjenja želuca i produljenog vremena prolaska tvari kroz crijevo, što može utjecati na apsorpciju lijekova. Želučani pH također raste u trudnoći, što također može utjecati na apsorpciju slabo kiselih i bazičnih lijekova (5). Ovi čimbenici mogu utjecati na promjenu biorasploživosti lijekova i apsorpciju lijekova (4).

### **1.2. FARMAKOKINETIKA LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

Apsorpcija lijeka proces je kojim lijek dopijeva s mjesta primjene u sustavnu cirkulaciju, a definira se kao biorasploživost, udio ili postotak aktivnog lijeka koji dopijeva u sustavnu cirkulaciju nepromijenjen bilo kojim mehanizmom (8). Tijekom trudnoće, zbog rasta i razvoja



fetusa te posteljice, organa koji predstavlja zaštitnu barijeru i omogućuje prijenos hranjivih tvari, pritisak zbog povećanja maternice doprinosi usporavanju vremena prolaska lijeka kroz probavni sustav (6, 7). Povećani lokalni protok krvi tijekom trudnoće i progesteronom posredovana vazodilatacija omogućuju bolju apsorpciju lijeka nakon intramuskularne ili supkutane primjene lijeka. Tijekom oralne primjene lijekova, na bioraspoloživost utječu količina lijeka apsorbirana kroz intestinalni epitel, kao i metabolizam prvog prolaska lijeka (8). Stoga, najveća varijabilnost primijećena je tijekom peroralne primjene lijekova. U ranim fazama trudnoće apsorpcija lijekova može biti smanjena zbog mučnine i povraćanja, stoga se primjena lijekova preporučuje tijekom perioda u kojima je mučnina minimalna. Proizvodnja želučane kiseline smanjena je tijekom trudnoće, dok je mukozna sekrecija povećana, što dovodi do porasta želučanog pH. Ove promjene mogu povećati ionizaciju slabih kiselina (npr. aspirina) i smanjiti njihovu apsorpciju, a slabe baze (npr. kofein) lakše će se apsorbirati, s obzirom da će biti neionizirani. Također, povećani minutni volumen srca i intestinalni protok krvi omogućuju povećanu apsorpciju lijeka. Ovi podaci upućuju na to da gastrointestinalne promjene tijekom trudnoće imaju minimalni učinak na bioraspoloživost i terapijski učinak većine oralno primijenjenih lijekova (8).

Volumen distribucije ( $V_d$ ) je teoretski volumen koji bi primijenjeni lijek zauzima da je jednoliko raspoređen u koncentraciji promatranoj u plazmi. Tijekom trudnoće, volumen plazme se povećava između 1200 – 1600 mL, odnosno, 40 % više od normalnih vrijednosti. Tijekom trudnoće,  $V_d$  za hidrofilne lijekove može biti velik kao volumen ukupne tjelesne vode. U trudnoći, povećanje ukupne tjelesne vode (a time i  $V_d$ ) dovodi do smanjene koncentracije lijeka u plazmi i tkivu za istu početnu dozu u usporedbi  $V_d$  za lijekove primijenjene prije trudnoće. Zbog povećanja količine tjelesne masti, dolazi do veće apsorpcije lipofilnih lijekova, što dovodi do velikog  $V_d$  koji uvelike premašuje ukupni fizički volumen tjelesne masti. U trudnoći se zalihe tjelesne masti povećavaju i mogu dodatno povećati  $V_d$  za lipofilne spojeve (8). S druge strane, vezanje lijekova na plazmatske proteine smanjeno je tijekom trudnoće zbog smanjenih koncentracija plazmatskih proteina. Tijekom trudnoće posebnu pažnju treba posvetiti praćenju koncentracije nevezanog oblika lijeka i prilagoditi doziranje lijeka kako bi se koncentracija nevezanog lijeka održala unutar terapijskog raspona (8).

Metabolizam lijekova u jetri uključuje reakcije faze I (oksidacija, redukcija ili hidroliza), nakon čega u većini slučajeva slijedi reakcija faze II, konjugacija, kojom nastaju glukuronska

kiselina, sulfati ili druge tvari koji pogoduju izlučivanju lijekova putem urina ili žuči. Oksidativne reakcije faze I pretežno se odvijaju putem obitelji enzima citokroma P450 (CYP) koji se razlikuju po specifičnosti za supstrate. Iako ova klasa ima više od 50 enzima, dva najznačajnija enzima su CYP3A4 i CYP2D6. Aktivnost CYP3A4, CYP2A6 i CYP2C9 povećana je tijekom trudnoće. Čini se da CYP1A2 i CYP2C19 prolaze kroz postupno smanjenje aktivnosti s odmakom trudnoće. Aktivnost enzima koji sudjeluju u reakcijama faze II, uključujući uridin 5'-difosfat glukuronoziltransferaze (UGT), također se mijenja tijekom trudnoće, s povećanjem aktivnosti UGT1A4 (7, 8).

Identificiran je niz placentnih prijenosnika lijekova, uključujući obitelj proteina rezistencije na više lijekova (MRP), p-glikoprotein (P-gp) i protein otpornosti na rak dojke (BCRP). MRP1 kodiran ABCC1 genom eksprimira se na endotelu fetalnih krvnih žila i, u nižoj razini, na bazalnoj membrani sinciciotrofoblasta. U nekoliko slučajeva, ekspresija MPR1 također je otkrivena na apikalnom sloju sinciciotrofoblasta. MRP1 prvenstveno uklanja spojeve iz krvi fetusa. Utvrđeno je da su razine MRP1 znatno više u uzorcima posteljice iz prvog tromjesečja (9). P-gp se eksprimira na apikalnoj mikroviloznoj površini, crijevnim enterocitima, proksimalnim tubulima u bubregu, hepatocitima i endotelnim stanicama mozga dok se BCRP identificira na bazolateralnoj membrani i fetalnim krvnim žilama, crijevnim enterocitima, proksimalnim tubulima u bubregu, hepatocitima i endotelnim stanicama mozga. Transporteri ekspimirani na apikalnoj membrani omogućuju prijenos selektivnih supstrata fetusu i stoga mogu zaštititi fetus istiskivanjem štetnih ksenobiotika (8).

### **1.3. FDA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

Od 1979. godine, u kliničkoj praksi najprihvaćenija je bila klasifikacija Američke agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration-FDA*), prema kojoj su lijekovi svrstani u pet kategorija: A, B, C, D i X. Kategorija A obuhvaća skupine lijekova za koje je u kontroliranim ispitivanjima na trudnicama dokazano da nemaju rizične učinke na fetus u prvom tromjesečju, kategoriji B pripadaju lijekovi koji u ispitivanjima na životinjama nisu pokazali rizik za plod niti je kod trudnica koje su ih uzimale bilo oštećenja ploda, no nisu rađeni kontrolirani pokusi kod ljudi, kategoriji C pripadaju lijekovi koji su na animalnim studijama pokazali rizik za fetus, a studije na trudnicama nisu provedene, no potencijalna korist u nekim slučajevima može nadmašiti rizike. D kategorija obuhvaća lijekove kod kojih je kliničkim studijama na životinjama i ljudima dokazano teratogeno djelovanje, no u iznimnim slučajevima kada je

njihova primjena apsolutno indicirana, postojeći rizik se može prihvatiti. Posljednja, X kategorija, obuhvaća lijekove koje u trudnoći apsolutno treba izbjegavati zbog dokazanih štetnih učinaka na plod u ljudi i životinja (10). S obzirom da FDA klasifikacija previše simplificira ovu problematiku, 2016. godine FDA napustila je ovakav sustav klasifikacije za nove lijekove te se u svakoj monografiji o lijeku u SAD-u nalazi opis rizika lijeka.

#### **1.4. AUSTRALSKA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

Kategorizacija lijekova u trudnoći prema Australskoj klasifikaciji lijekova u trudnoći danas je jedna od najčešće korištenih u kliničkoj praksi. Ova podjela češće se ažurira novim informacijama o lijekovima nego FDA podjela, a odnosi se samo na preporučene terapijske doze te ne uzima u obzir rijetke okolnosti u kojima dolazi do reakcija idiosinkrazije u fetusu na lijek koji prolazi placentalnu barijeru (11). Prema ovoj podjeli, lijekovi su svrstani u sedam skupina, A, B1, B2, B3, C, D, i X. Neki lijekovi pripadaju u više kategorija jer njihov učinak ovisi o načinu primjene, doziranju i režimu doziranja. Zbog nedostatka kliničkih studija provedenih na ljudima, kategorizacija lijekova za uporabu u trudnoći ne slijedi hijerarhijsku strukturu. Kategorija A obuhvaća lijekove koje je uzimao veliki broj trudnica i žena u reproduktivnoj dobi, a nije uočeno dokazano povećanje učestalosti malformacija ili drugih štetnih učinaka na plod. Lijekovi koje je uzimao samo ograničen broj trudnica i žena u generativnoj dobi, a pri čijoj upotrebi nije uočeno povećanje učestalosti malformacija ili drugih izravnih ili neizravnih štetnih učinaka na ljudski fetus pripadaju B1, B2 i B3 kategoriji, a razlika u kategorizaciji temelji se kliničkim studijama provedenim na životinjama. Skupini C pripadaju lijekovi koji dokazano uzrokuju ili se može sumnjati da uzrokuju štetne učinke na ljudski fetus ili novorođenče, no, bez uzroka malformacija, a učinci mogu biti reverzibilni. Lijekovi koji su uzrokovali, za koje se sumnja da su uzrokovali ili se može očekivati da će uzrokovati povećanu učestalost malformacija ljudskog fetusa ili ireverzibilna oštećenja pripadaju D skupini. X kategorija obuhvaća lijekove koji nose vrlo visok rizik od trajnih oštećenja ploda i ne smiju se koristiti u trudnoći niti kod žena reproduktivne dobi kada postoji mogućnost trudnoće (11).

#### **1.5. TERATOGENEZA**

Teratogeneza je proces nastanka strukturnih ili funkcionalnih anomalija tijekom razvoja fetalnih organa, a teratogen je svaki čimbenik koji ima potencijal za poticanje nastanka

razvoja anomalija tijekom fetalnog razvoja. Mnoge malformacije nastaju tijekom razdoblja organogeneze koje počinje početkom trećeg tjedna trudnoće, a traje do kraja osmog tjedna trudnoće. Teratogeni učinci prije trećeg tjedna slijede pravilo „sve ili ništa“: embrij umire i dolazi do spontanog pobačaja, ili njegov rast biva usporen, ali dolazi do oporavka i naposljetku zaostaju štetni učinci. Čimbenici koji određuju sposobnost teratogenih agensa da uzrokuju urođene anomalije definirani su kroz načela teratologije. Osjetljivost na teratogenezu ovisi o genotipu fetusa i načinu na koji je fetus u interakciji s okolišnim čimbenicima, a majčin genom je također važan s obzirom da utječe na metabolizam lijekova, otpornost na infekcije i druge biokemijske i molekularne procese koji utječu na fetus. Osjetljivost na teratogene varira ovisno o stadiju razvoja u kojem je fetus za vrijeme izlaganja, dozi i trajanju izloženosti. Neki od ključnih mehanizama djelovanja teratogena su inhibicija specifičnih biokemijskih ili molekularnih procesa (12). Manifestacije teratogenog djelovanja su smrt, malformacije, zastoj u rastu, funkcionalni poremećaji i razvoj karcinoma kasnije u životu.

## **1.6. NAJČEŠĆE PRIMIJENJENI SUPLEMENTI TIJEKOM TRUDNOĆE**

Suplementi su dodaci prehrani, a tijekom trudnoće namijenjeni su kako bi namirili dodatne energetske potrebe majke i razlikuju se od konvencionalnih prehrambenih proizvoda. Međutim, suplementi ne predstavljaju apsolutnu zamjenu raznovrsnoj prehrani koja je važna za pravilni nutritivni status majke (17, 20, 13). Prethodne barijatrijske operacije i hipoklorhidrija rizični su čimbenici za smanjenu apsorpciju različitih suplemenata (18).

Vitamin A, suplement koji je izazvao brojne dvojbe među liječnicima i trudnicama zbog percipiranog rizika od teratogenosti ima brojne povoljne učinke na razvoj fetusa, ukoliko se koristi u preporučenim dozama i periodima trudnoće. Vitamin A jedan je od ključnih čimbenika za pravilnu embriogenezu, a rizik od teratogenosti je ograničen. Pretvara se u aktivni metabolit, retinoičnu kiselinu, koja ima važnu ulogu tijekom organogeneze, a posebice tijekom razvoja fetalnih pluća (14). Za razliku od retinola, retinoična kiselina nije stabilan metabolit, prisutna je u vrlo niskim razinama u serumu. Visoke koncentracije određenih metabolita retinoične kiseline (trans-retinoična kiselina i 13-cis-retinoična kiselina) mogu utjecati na aktivnost gena tijekom kritičnih razdoblja organogeneze i embriogeneze, što dovodi do teratogenih učinaka (15). U regijama gdje je nedostatak vitamina A javnozdravstveni problem, preporučena je prenatalna suplementacija vitaminom A kako bi se spriječio razvoj noćnog sljepila (14, 15).

Vitamin B9, folat, neophodan je za pravilan razvoj embrija, a prvenstveno za prevenciju razvoja defekata neuralne cijevi, spine bifide i anencefalije. Vitamin B9, prirodni je sastojak brojnih prehrambenih proizvoda. Folna kiselina ne postoji kao samostalni spoj u prirodi. Nakon apsorpcije, mora se metabolizirati u folat, biološki aktivni metabolit (16). Preporučena dnevna doza folne kiseline je 400 mikrograma, dok je gornja granica 1 miligram, a za rizične skupine trudnica, primjerice, žene na antikonvulzivnoj terapiji, antidijabeticima, one koje u anamnezi imaju defekte neuralne cijevi, preporučena dnevna doza je 4 miligrama. Žene koje planiraju trudnoću trebale bi uzimati folnu kiselinu mjesec dana prije začeća te nastaviti konzumirati tijekom prvih 12 tjedana trudnoće. Nedostatak folata povezan je s niskom porođajnom težinom, prijevremenim porodom, pobačajem, kongenitalnim malformacijama i preeklampsijom (14). Manjak folata uzrokuje poremećaj sinteze i metilacije DNA i povećava rizik od metaboličkih poremećaja kao što je hiperhomocisteinemija. Kod trudnica sa polimorfizmima gena za enzime uključene u metabolizam folata, koje sintetiziraju nedovoljne količine folata iz folne kiseline, primjena 5-metiltetrahidrofolata koji se ne mora metabolizirati pokazala se učinkovitim alternativom (14, 16).

Tijekom trudnoće povećane su potrebe organizma za željezom te se trudnoća smatra kritičnim stanjem za razvoj sideropenične anemije. Niže količine željeza u trudnoći povezane su s razvojem autizma, shizofrenije i slabijim kognitivnim razvojem (19). U trudnoći, žena se smatra anemičnom ukoliko su razine hemoglobina niže od 110 g/L u prvom ili trećem tromjesečju ili niže od 105 g/L u drugom tromjesečju. Preporučeni dnevni unos željeza je 16 miligrama (14).

## **1.7. NAJČEŠĆE KORIŠTENE SKUPINE LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

### **1.7.1. ANTIEPILEPTICI U TRUDNOĆI**

Danas ne postoji jedinstveni stav oko lijeka izbora za liječenje epilepsije tijekom trudnoće. Kod trudnica sa dokazanom dijagnozom epilepsije prekidanje ili promjena antiepileptičke terapije tijekom trudnoće može biti vrlo opasna, stoga se savjetuje planiranje trudnoće, postizanje kontrole bolesti i primjena antiepileptika koji učinkovito smanjuje nastanak napadaja. Većina žena sa dijagnozom epilepsije mora nastaviti uzimati antiepileptičku terapiju prije, tijekom i nakon trudnoće. Razine lijeka u organizmu trudnice potrebno je strogo nadzirati kako bi se utvrdili potencijalni rizici za majku i fetus. Također, ukoliko dođe do potrebe za prekidom terapije, to je potrebno učiniti uz konzultaciju sa liječnikom, prije začeća

(21). Nije utvrđeno koji lijek je najmanje ili najviše teratogen, no iznimka je valproat. Rezultati opservacijskih studija dokazuju da je valproat jedan od najteratogenijih lijekova u neuropsihijatrijskoj farmakoterapiji, a prema FDA klasifikaciji pripada D kategoriji. Prema najnovijim ispitivanjima, dokazano je da je gestacijska izloženost valproatu povezana s većim rizikom za zaostajanje u kognitivnom, jezičnom i psihomotornom razvoju tijekom ranog djetinjstva te djeca izložena valproatu imaju veći rizik za razvoj poremećaja iz autističnog spektra i razvoj defekata neuralne cijevi i rascjepe nepca (22). U trudnoći, uporaba kombinacije više antiepileptika nije nužno rizična za majku i fetus, ukoliko se ne primjenjuju valproat i topiramet (23). Kako bi se spriječile malformacije neuralne cijevi, savjetuje se uzimanje folne kiseline tri mjeseca prije koncepcije i tijekom prvog tromjesečja. Žene na terapiji karbamazepinom ili valproatom trebaju uzimati folnu kiselinu u dozi od 4 miligrama na dan, a one na terapiji drugim antiepilepticima u dozi od 0,4 - 0,8 miligrama na dan.

### **1.7.2. ANTIPSIHOTICI I ANTIDEPRESIVI**

Lijekovi izbora za liječenje depresije u trudnoći su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) među kojima većina pripada C kategoriji, osim paroksetina, koji prema FDA klasifikaciji pripada D kategoriji. Štetni učinci SSRI u trudnoći povezani su s većim rizikom za prijevremeni porod, smanjenom porođajnom masom djeteta, intrauterinim zastojem u rastu, fetalnim sindromom ustezanja i perzistentnom plućnom hipertenzijom. Međutim, neliječena depresija nosi veći rizik za razvoj preeklampsije i eklampsije, pojavu suicidalnih misli te kasniju postporođajnu depresiju. Intrauterina izloženost fetusa emocionalnom stresu, kao što je majčina depresija, može utjecati na djetetov kognitivni i emocionalni razvoj, do čega dolazi zbog povišenih razina kortizola i noradrenalina te nižih razina dopamina i serotonina (24). Posljedice neliječene depresije mogu biti toliko ozbiljne da nadmašuju potencijalni rizik uzrokovan primjenom antidepresiva tijekom trudnoće, stoga je općeniti stav da depresiju u trudnoći treba liječiti.

Prema FDA klasifikaciji, većina antipsihotika pripada C kategoriji. U tijeku su brojna klinička ispitivanja koja istražuju povećavaju li noviji atipični antipsihotici rizik od kongenitalnih malformacija i loših ishoda trudnoće. Većina podataka o tipičnim i atipičnim antipsihoticima dokazuje da ti lijekovi imaju nizak teratogeni potencijal. Iako postoji nekoliko izvješća o slučajevima oštećenja udova nakon izlaganja haloperidolu u prvom tromjesečju, većim kliničkim studijama nije dokazan ovaj rizik (25).

### 1.7.3. ANTIBIOTICI

Infekcije mokraćnog i respiratornog sustava najčešći su razlog za propisivanje antibiotika u trudnoći (26). Asimptomatska bakteriurija javlja se u velikom broju trudnoća (27). Moguće komplikacije infekcije mokraćnog sustava u trudnoći su pobačaj, prijevremeni porod, komplikacije tijekom poroda i niska porodna masa djeteta, stoga je kod trudnica obavezno liječenje asimptomatske bakteriurije, cistitisa i pijelonefritisa (26, 27, 28). Liječenje asimptomatske bakteriurije i cistitisa provodi se nitrofurantoinom (osim u 3. trimestru) kroz 7 dana. Antibiotici izbora za liječenje pijelonefritisa su ceftibuten, amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i fosfomicin, a liječenje traje 10-14 dana. Antibiotici koji prema FDA klasifikaciji pripadaju B kategoriji su penicilini, cefalosporini, klindamicin, eritromicin, azitromicin, fosfomicin, metronidazol (osim u 1. tromjesečju), nitrofurantoin (osim u 3. tromjesečju) i sulfonamidi (osim u 3. tromjesečju). C kategoriji pripadaju kloramfenikol, ciprofloksacin, ofloksacin, moksifloksacin, klaritromicin, trimetoprim i kotrimoksazol. Tetraciklini i aminoglikozidi ne bi se trebali uzimati tijekom trudnoće te su svrstani u D kategoriju.

### 1.7.4. ANALGETICI

Loša kontrola boli nosi povećan rizik za razvoj kroničnih bolnih stanja i može dovesti do razvoja depresije i hipertenzije, čime potencijalno utječe na razvoj fetusa i nepovoljan ishod trudnoće. Iako prolazi placentalnu barijeru, paracetamol ima visok sigurnosni profil u trudnoći i prema FDA klasifikaciji pripada B kategoriji, a maksimalna preporučena dnevna doza je 4 g/dan. Primjena aspirina u trećem tromjesečju trudnoće može dovesti do poremećaja hemostaze u majke i novorođenčeta, preranog zatvaranja ductusa arteriosusa i oligohidramniona. U dozama višim od 650 mg/dan vrlo je visok rizik za nastanak majčinog krvarenja, a inhibicija neonatalne funkcije trombocita može rezultirati intrakranijalnim krvarenjem u novorođenčeta (29). Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), primjerice diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam, u prvom i drugom tromjesečju pripadaju C kategoriji prema FDA klasifikaciji, a korištenje NSAIL nakon 30. tjedna trudnoće je kontraindicirano zbog povezanosti sa preranim zatvaranjem ductusa arteriosusa, plućnom arterijskom hipertenzijom, razvojem fetalnog oligohidramniona, fetalne anurije i hemostatskim abnormalnostima (29, 30). Produljena izloženost opioidima kratkog i dugog djelovanja može dovesti do nakupljanja u fetusu i razvoja neonatalnog apstinencijskog sindroma (NAS) pri rođenju. Metadon je lijek izbora za primjenu kod žena ovisnih o

opioidima tijekom trudnoće, zbog dokaza da smanjuje uporabu nedopuštenih opioida u trudnoći, visoke adherencije trudnica i ne postoje čvrsti dokazi za razvoj nepovoljnih učinaka na ishod trudnoće.

### **1.7.5. ANTIHIPERTENZIVI**

Prema najnovijim Europskim smjernicama za liječenje hipertenzije, u trudnoći je potrebno liječiti tlak viši od 140/90 mmHg. Hipertenzija u trudnoći povećava rizik za razvoj bolesti i komplikacija u majčinom organizmu, uključujući moždani udar, poremećaje zgrušavanja krvi, postporođajno krvarenje i odljuštenje posteljice, prijevremeni porod, niži indeks vitalnosti novorođenčeta te najopasniju, preeklampsiju (31). Metildopa,  $\alpha$ 2-adrenergički agonist, koji ima učinke na središnji živčani sustav (CNS) i periferni živčani sustav, lijek je izbora za liječenje hipertenzije u trudnoći i prema FDA klasifikaciji pripada A kategoriji. Preporučena dnevna doza iznosi 0,5 - 3 grama, podijeljeno u 2 - 4 doze (32). Važnije nuspojave uključuju sedaciju, suhoću usta, hemolitičku anemiju uz pozitivan Coombsov test, oštećenje jetre, miokarditis, pankreatitis i povećanje tjelesne mase (33, 35). Labetalol, beta blokator, pripada C kategoriji. Iako su manje kliničke studije pokazale da je primjena labetalola povezana sa intrauterinim zastojem u rastu, dokazano je da labetalol smanjuje proteinuriju, razvoj preeklampsije i smanjuje stopu neonatalne smrti, stoga korisni učinci premašuju rizike (33, 34). Antagonisti kalcijevih kanala smatraju se sigurnim za primjenu tijekom trudnoće. Dopušteni su dihidropiridini i nedihidropiridini, a najčešće korišten je nedihidropiridin, nifedipin, koji pripada C kategoriji prema FDA klasifikaciji (35).

### **1.7.6. LIJEČENJE ASTME U TRUDNOĆI**

Astma je najčešći respiratorni poremećaj koji pogađa žene tijekom trudnoće. Trudnice koje dožive egzacerbaciju astmatskog napadaja tijekom prvog tromjesečja trudnoće imaju 50% veći rizik za razvoj kongenitalnih malformacija. Globalna inicijativa za astmu (GINA) ističe važnost liječenja astme tijekom trudnoće. U smjernicama za liječenje astme kod trudnica preporučeno je praćenje i procjena kontrole astme i funkcije pluća svaki mjesec. Lijekovi za astmu dijele se na dugotrajne lijekove za kontrolu bolesti i terapiju spašavanja. Lijekovi za dugotrajnu kontrolu bolesti uključuju inhalacijske kortikosteroide (ICS), dugodjelujuće  $\beta$ -agoniste (LABA), antagoniste leukotrienskih receptora (LTRA), natrijev kromoglikat i nedokromil natrij te teofilin. Od navedenih skupina lijekova, u trudnoći je sigurna primjena



inhalacijskih kortikosteroida budesonida, koji prema Australskoj klasifikaciji pripada A kategoriji, flutikazona, koji pripada B3 kategoriji te montelukasta, koji pripada B1 kategoriji. Noviji lijek koji je dokazano siguran u trudnoći je omalizumab, monoklonsko anti-IgE-protutijelo, a prema Australskoj klasifikaciji pripada B1 kategoriji. Terapija spašavanja uključuje kratkodjelujući agonist beta-2 adrenergičkih receptora, salbutamol, koji pripada A kategoriji (36).

### **1.7.7. LIJEČENJE POREMEĆAJA RADA ŠTITNJAJE U TRUDNOĆI**

Hipotireoza u trudnoći definira se kao prisutnost povišenih razina tirodinog stimulirajućeg hormona (TSH) i smanjene koncentracije nevezanog tiroksina (FT4) u serumu tijekom trudnoće, s obje koncentracije izvan referentnih raspona specifičnih za tromjesečje (37). Štetni učinci za majku i dijete kreću se od anemije do opasnijih kao što su preeklampsija, prijevremeno odljuštenje posteljice, prijevremeni porod, niska porođajna masa, neonatalni respiratorni distres sindrom te poremećen neurointelektualni razvoj djeteta. Žene s potvrđenom dijagnozom hipotireoze ili subkliničkom hipotireozom koje su pozitivne na antitijela na tireoidnu peroksidazu u trudnoći trebale bi se liječiti levotiroksinom. Žene sa hipotireozom dijagnosticiranom u trudnoći trebaju primiti 100 mikrograma tiroksina (T4) dnevno, a dozu nakon 4 tjedna je potrebno prilagoditi na optimalnu razinu (38). Neliječena ili neadekvatno kontrolirana hipertireoza u trudnoći povećava rizik za razvoj komplikacija kod majke i fetusa (39). Hipertireozu karakteriziraju povišene razine hormona štitnjače, T4 i trijodtironina (T3) te smanjena razina TSH. Najčešće primjenjivani lijekovi za liječenje hipertireoze tijekom trudnoće su propiltiouracil i metimazol. Propiltiouracil je povezan sa hepatotoksičnošću koja može dovesti do potrebe za transplantacijom. Metimazol se češće koristi ukoliko trudnica dobro podnosi terapiju. Tijekom prvog tromjesečja, metimazol nosi povećan rizik za razvoj rijetke embriopatije, koja uključuje aplaziju kože, defekte trbušne stijenke, atreziju jednjaka, atreziju hoana, malformacije oka i malformacije urinarnog trakta. Nakon prvog tromjesečja, u periodu kada je većina organogeneze završena, pacijentice prelaze na metimazol. Propiltiouracil je povezan s razvojem urođenih mana uključujući jednostranu disgenezu ili agenezu bubrega, situs inversus i srčane anomalije (40).

### 1.7.8. LIJEKOVI SA DOKAZANO ŠTETNIM UČINCIMA U TRUDNOĆI

SSRI su lijekovi izbora za liječenje depresivnih poremećaja u trudnoći, osim paroksetina koji prema FDA klasifikaciji pripada D kategoriji. Paroksetin dokazano povećava rizik za razvoj srčanih malformacija, uključujući defekte srčanog i atrijskog septuma te opstrukciju izlaznog trakta ventrikula (41). Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) i blokatori receptora angiotenzina II (ARB) dokazani su teratogeni u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Dokazi upućuju na povezanost primjene ACEI i ARB i razvoja oligohidramniona, oštećenja razvoja bubrega i skeleta fetusa (42). Novijim studijama dokazano je da korištenje ARB-a tijekom trudnoće ima dodatne nepovoljne ishode na fetalni razvoj, uključujući renalno zatajenje, displaziju pluća, hipoplaziju lubanje, kontrakturu udova i fetalnu smrt. Ovi ishodi mogu biti posljedica fetalne hipotenzije i smanjenog bubrežnog protoka. Također, ARB smanjuju perfuziju krvi iz placente i pupkovine, što dovodi do ograničenja rasta fetusa i angiogeneze lubanje koja utječe na okoštavanje lubanje (43, 44). Liječenje statinima tijekom trudnoće je kontraindicirano, jer je primijećeno blago povećanje rizika za razvoj srčanih malformacija, nisku porođajnu masu, prijevremeni porod i spontane pobačaje (45, 46). Izotertinoin, lijek koji se koristi za uspješno liječenje teških oblika akni, apsolutno je kontraindiciran u trudnoći. Procijenjeno je da je 20-35% fetusa izloženih izotretinoinu tijekom trudnoće rođeno sa većim tjelesnim defektima, uključujući malformacije CNS-a, kraniofacijalnog, timusnog i kardiovaskularnog sustava. Također, kod 60% djece rođene bez većih tjelesnih mana došlo je do razvoja neurokognitivnog oštećenja ili poremećaja ponašanja te kseroze, heilitisa i hipertrigliceridemije (47, 48). Liječenje izotretinoinom treba započeti nakon menstruacije, uz negativni test na trudnoću, informirani pristanak pacijentice, dvije vrste kontracepcije tijekom liječenja i mjesec dana nakon završetka liječenja. Primjena antivirusnog lijeka ribavirina također je kontraindicirana u trudnoći, a planiranje trudnoće preporuča se tek šest mjeseci nakon prekida liječenja (49). Metotreksat, antagonist folne kiseline, dokazano je teratogen kod ljudi. Kongenitalne malformacije uzrokovane primjenom metotreksata poznate su kao „fetalni metotreksatni sindrom“, a uključuju mikrocefaliju, kraniosinostozu, tetralogiju Fallot, atreziju plućnih zalistaka, defekte smanjenja udova i sindaktiliju (50).

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

1. Evaluirati znanje trudnica o sigurnosti lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće.
2. Ispitati postoji li razlika u znanju o lijekovima i o nuspojavama lijekova obzirom na dob ispitanica, demografske i socioekonomske čimbenike.
3. Ispitati postoji li razlika u znanju o lijekovima i o nuspojavama lijekova obzirom na navike čitanja uputa o lijeku i broj kroničnih bolesti u anamnezi.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Studija je ustrojena kao presječna studija.

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanje uključeno je 100 trudnica u svim fazama trudnoće. Istraživanje je provedeno na Klinici za ginekologiju i opstetriciju KBC-a Osijek i u primarnim ginekološkim ambulantomama Doma zdravlja Osječko-baranjske županije. Sudionice istraživanja ispitane su uživo putem anketnog upitnika (Prilog 1.). Svaka ispitanica je prije ispunjavanja ankete prethodno upoznata sa ciljevima istraživanja. Svoju suglasnost za sudjelovanje u istraživanju svaka ispitanica potvrdila je pismenim pristankom (Prilog 2.).

#### **3.3. Metode**

Podatci su prikupljeni na temelju anonimnog upitnika sastavljenog za ovo istraživanje, po uzoru na slične upitnike u publiciranim istraživanjima (Prilog 1.). Ispitanice su anketirane u trudničkim ambulantomama Klinike za ginekologiju i opstetriciju KBC-a Osijek i u primarnim ginekološkim ambulantomama doma zdravlja Osječko-baranjske županije, u periodu od 16. ožujka do 5. svibnja 2023. godine. Upitnik je obuhvatio sljedeće podatke o ispitanicama: godina rođenja, mjesto stanovanja, stupanj obrazovanja i radni status. Upitnikom su obuhvaćeni sljedeći podaci vezani za trudnoću: koja je ovo trudnoća po redu, je li bilo prethodnih prekida trudnoće, period trenutne trudnoće, tjelesna visina, tjelesna težina i indeks tjelesne mase. Sljedeća pitanja odnosila su se na postojanje kroničnih bolesti anamnezi, postojanje bolesti u trudnoći, lijekove koji se primjenjuju kontinuirano ili samo tijekom trudnoće. Nakon toga ispitanicama je postavljen niz pitanja čiji je zadatak bio utvrditi poznavanje pojmova vezanih uz lijekove, znanje o nuspojavama korištenih lijekova, koriste li suplemente prije ili tijekom trudnoće i tko je glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova. Dio pitanja obuhvatio je općenite navike i stavove pri korištenju lijekova, povjerenje ispitanica u biljne pripravke, a dio pitanja ispitao je znanje ispitanica o lijekovima i općenitim nuspojavama lijekova. Svi podatci su bilježeni tako da ne otkriju identitet pojedine ispitanice.

### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike u kontinuiranim varijablama s obzirom na dvije nezavisne skupine testirane su Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 100 ispitanica. Središnja dob (medijan) ispitanica bila je 31 godina (interkvartilnog raspona od 27 do 35 godina) u rasponu od najmanje 17 do najviše 42 godine.

U gradu je živjelo 64 (64 %) ispitanica, a prema razini obrazovanja 47 (47 %) ispitanica je bilo srednje stručne sprema, a 43 (43 %) ispitanica je bilo visoke stručne sprema. Zaposleno je bilo 76 (76 %) ispitanica, a 3 (3 %) ispitanice bile su studentice (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanica

|                           | Broj (%) ispitanika |
|---------------------------|---------------------|
| <b>Mjesto stanovanja</b>  |                     |
| Grad                      | 64 (64)             |
| Selo                      | 20 (20)             |
| Prigradsko naselje        | 16 (16)             |
| <b>Razina obrazovanja</b> |                     |
| Niža stručna sprema       | 2 (2)               |
| Srednja stručna sprema    | 47 (47)             |
| Viša stručna sprema       | 7 (7)               |
| Visoka stručna sprema     | 43 (43)             |
| Doktor znanosti           | 1 (1)               |
| <b>Radni status</b>       |                     |
| Zaposlena                 | 76 (76)             |
| Nezaposlena               | 21 (21)             |
| Studentica                | 3 (3)               |

Po 40 (40 %) ispitanica navelo je da im je ovo prva ili druga trudnoća po redu, a 5 (5 %) ispitanica navelo je da im je to četvrta ili više trudnoća po redu.

S obzirom na razdoblje trenutne trudnoće, gotovo sve ispitanice bile su u trećem tromjesečju, a kod 14 (14 %) ispitanica bilo je prethodnih prekida trudnoće (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanica prema tome koja im je ovo trudnoća po redu, koje su tromjesečje te prema prethodnim prekidima trudnoće

|                                     | Broj (%) ispitanika |
|-------------------------------------|---------------------|
| Koja je ovo trudnoća po redu        |                     |
| Prva                                | 40 (40)             |
| Druga                               | 40 (40)             |
| Treća                               | 15 (15)             |
| Četvrta ili više                    | 5 (5)               |
| Period trenutne trudnoće            |                     |
| Prvo tromjesečje                    | 1 (1)               |
| Drugo tromjesečje                   | 1 (1)               |
| Treće tromjesečje                   | 98 (98)             |
| Bilo je prethodnih prekida trudnoće | 14 (14)             |

Tjelesna visina ispitanica bila je u rasponu od 153 cm do 183 cm, a tjelesna masa od 49 kg do 127 kg, a indeks tjelesne mase bio je u rasponu od najmanje 20,4 kg/m<sup>2</sup> do 44,29 kg/m<sup>2</sup> (Tablica 3).

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja tjelesne visine i mase te indeksa tjelesne mase

|   | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Raspon od najmanje do<br>najveće vrijednosti |
|---|------------------------------------|--|
| Tjelesna visina (cm)                      | 168 (163 – 172)                    | 153 - 183                                    |
| Tjelesna masa (kg)                        | 80 (72 - 88)                       | 49 - 127                                     |
| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | 28,67 (26,18 – 31,23)              | 20,40 – 44,29                                |

Da boluje od kronične bolesti navela je 21 (21 %) ispitanica, a lijekove za kronične bolesti koristile su samo u slučaju hipotireoze (levotiroksin), anksioznih poremećaja (diazepam), epilepsije (okskarbazepin), autoimunog tireoiditisa (levotiroksin), diabetesa mellitusa tip I (inzulin detemir i inzulin aspart) i kronične hipertenzije (metildopa).

Od bolesti koje su se javile u trudnoći najučestalije su bile sideropenična anemija u trudnoći, hipotireoza te gestacijska hipertenzija, dok je pojava ostalih bolesti bila zabilježena kod manjeg broja ispitanica (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanice prema tome boluju li od neke kronične bolesti i/ili bolesti u trudnoći

|   | Propisana terapija   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|--|------------------------|
| <b>Boluju od neke kronične bolesti (da)</b> |  |                        |
| <b>Od koje kronične bolesti</b>             |  |                        |
| endometrioza                                |  | 1/21                   |
| hemofilija A                                |  | 1/21                   |
| sistemska eritematski lupus (SLE)           | ne koristi lijekove tijekom trudnoće,<br>inače hidroksiklorokin sulfat i<br>acetilsalicilnu kiselinu | 1/21                   |
| hipotireoza                                 | levotiroksin   | 1/21                   |
| anksiozni poremećaj                         | diazepam   | 1/21                   |
| epilepsija                                  | okskarbazepin  | 1/21                   |
| beta talasemija minor                       |  | 1/21                   |
| astma                                       | ne koriste salbutamol tijekom trudnoće   | 2/21                   |
| kronični gastritis                          | ne koriste pantoprazol /esomeprazol<br>tijekom trudnoće  | 3/21                   |
| autoimuni tireoiditis                       | levotiroksin   | 4/21                   |
| diabetes mellitus tipa 1                    | inzulin detemir i inzulin aspart   | 2/21                   |
| kronična hipertenzija                       | metildopa  | 1/21                   |
| sindrom policističnih jajnika<br>(PCOS)     | ne koristi lijekove u trudnoći   | 1/21                   |
| migrena                                     | ne koristi lijekove u trudnoći   | 1/21                   |
| <b>Bolesti u trudnoći</b>                   |  |                        |
| skraćeni vrat maternice                     | progesteron  | 3/34                   |
| superficialni tromboflebitis                | enoksaparin  | 2/34                   |
| sideropenična anemija u trudnoći            | željezo (II) fumarat   | 13/34                  |
| hipotireoza u trudnoći                      | levotiroksin   | 8/34                   |
| plućna embolija                             | heparin  | 1/34                   |
| gestacijska hipertenzija                    |  | 4/34                   |
| intrahepatična kolestaza u trudnoći         | ursodeoksikolna kiselina   | 1/34                   |
| hipertireoza u trudnoći                     | metimazol  | 1/34                   |
| gestacijski dijabetes                       |  | 1/34                   |



Od 21 ispitanice koje su navele da boluju od kroničnih bolesti, njih 18 uzimalo je terapiju za svoju kroničnu bolest. Dva ili više lijekova u kroničnoj terapiji koristilo je 5/18 ispitanica, a 13 ispitanica u kroničnoj terapiji imalo je samo jedan lijek (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanica prema lijekovima koje uzimaju trajno (dijagnoza)

| Lijekovi koje uzimaju trajno               | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| salbutamol (astma)                         | 2/21                |
| pantoprazol (kronični gastritis)           | 3/21                |
| acetilsalicilna kiselina (SLE)             | 1/21                |
| okskarbazepin (epilepsija)                 | 1/21                |
| hidroksiklorokin sulfat (SLE)              | 1/21                |
| levotiroksin (hipotireoza)                 | 1/21                |
| inzulin detemir (diabetes mellitus tipa 1) | 1/21                |
| inzulin aspart (diabetes mellitus tipa 1)  | 1/21                |
| inapamid (hipertenzija)                    | 1/21                |
| zolmitriptan (migrena)                     | 1/21                |
| ramipril (hipertenzija)                    | 2/21                |
| esomeprazol (kronični gastritis)           | 1/21                |
| kortikosteroidi                            | 1/21                |
| oralni kontraceptivi (PCOS)                | 1/21                |

S mogućim štetnim učincima/ nuspojavama lijekova koje koriste tijekom trudnoće bilo je upoznato 15 (15 %) ispitanica, a nuspojave i lijekovi koji uzrokuju te nuspojave prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Raspodjela ispitanica prema upoznatosti s nuspojavama i poznavanju nuspojava koje se javljaju uz određene lijekove

|  | Broj (%)<br>ispitanika |
|--|------------------------|
| Upoznati su s mogućim štetnim učincima/ nuspojavama lijekova koje koriste tijekom trudnoće | 15 (15)                |
| Koje su to nuspojave   |                        |
| izlučivanje u visokim koncentracijama u majčino mlijeko (okskarbazepin)                    | 1/15                   |
| porast srčane frekvencije (salbutamol)   | 1/15                   |
| kancerogen (pantoprazol)   | 1/15                   |
| opstipacija (željezov (II) fumarat)  | 5/15                   |
| mučnina (željezov (II) fumarat)  | 3/15                   |
| krvarenje (enoksaparin natrij)   | 1/15                   |
| modrice (enoksaparin natrij)   | 1/15                   |
| sedacija (diazepam)  | 1/15                   |
| glavobolja (pantoprazol)   | 1/15                   |
| hipoglikemija (inzulin aspart i detemir)   | 1/15                   |
| palpitacije (levotiroksin)   | 1/15                   |
| povraćanje (zolmitriptan, željezov (II) fumarat)   | 2/15                   |
| edem (kortikosteroidi)   | 1/15                   |
| imunosupresija (kortikosteroidi)   | 1/15                   |
| debljanje (oralni kontraceptivi)   | 1/15                   |
| depresija (oralni kontraceptivi)   | 1/15                   |

Sa značenjem pojma "teratogen" upoznato je bilo 17 (17 %) ispitanica, a s pojmom "suplement" njih 75 (75 %) (Tablica 7).

Tablica 7. Upoznatost s pojmovima "teratogen" i "suplement"

|   | Broj (%) ispitanica |
|---|---------------------|
| Upoznata sam sa značenjem pojma „teratogen“ | 17 (17)             |
| Upoznata sam sa značenjem pojma „suplement“ | 75 (75)             |

Od dodataka koje su koristile prije trudnoće ili tijekom trajanja trudnoće, ispitanice su najčešće navodile kombinaciju više vitamina i minerala (72 %), folnu kiselinu (54 %), magnezij (44 %) i željezo (32 %), dok su ostale dodatke uzimale u manjem broju (Tablica 8).

Tablica 8. Raspodjela ispitanica prema dodatcima koje su koristile prije ili tijekom trudnoće

|   | Broj (%) ispitanika |
|---|---------------------|
| Dodaci koje su koristile prije trudnoće ili tijekom trajanja trudnoće |                     |
| vitamin A   | 1 (1)               |
| vitamin B   | 6 (6)               |
| vitamin C   | 14 (14)             |
| vitamin D   | 8 (8)               |
| vitamin E   | 1 (1)               |
| kalcij  | 8 (8)               |
| folna kiselina  | 54 (54)             |
| željezo   | 32 (32)             |
| magnezij  | 44 (44)             |
| vitamin K   | 1 (1)               |
| kombinacija više vitamina i minerala                                  | 72 (72)             |
| nisam koristila suplemente prije ni tijekom trudnoće                  | 3 (3)               |

Kao glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova općenito 52 (52 %) ispitanice navele su liječnika, 38 (38 %) internet ili društvene mreže, farmaceuta njih 32 (32 %), dok su ostali izvori informacija bili zastupljeni u manjem broju (Tablica 9).

Tablica 9. Ispitanice prema tome tko im je glavni izvor informacija

|  | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| Glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova općenito |                     |
| Obitelj, prijatelji ili okolina                          | 10 (10)             |
| Liječnici  | 52 (52)             |
| Farmaceuti   | 32 (32)             |
| Javni mediji   | 6 (6)               |
| Internet ili društvene mreže                             | 38 (38)             |
| Znanstveni članci ili istraživanja                       | 8 (8)               |
| Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode     | 5 (5)               |

Da se na njih uvijek odnosi da koriste svoju kroničnu terapiju i tijekom trudnoće navele su 23 (23 %) ispitanice, a 77 (77 %) ispitanica navelo je da se uvijek na njih odnosi da detaljno i redovito čitaju upute o lijeku koji koriste ili da se savjesno konzultiraju sa svojim ginekologom o nuspojavama korištenih lijekova. Kako se povremeno na njih odnosi da bi umjesto kronične terapije radije koristile biljne pripravke navelo je 26 (26 %) ispitanica (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanica prema tome u kojoj se mjeri na njih odnosi pojedina tvrdnja

|   | Broj (%) ispitanika |           |         |         | Ukupno |
|---|---------------------|-----------|---------|---------|--------|
|   | Nikad               | Povremeno | Često   | Uvijek  |        |
| U kojoj se mjeri odnosi na njih   |                     |           |         |         |        |
| Koristim svoju kroničnu terapiju i tijekom trudnoće.  | 71 (71)             | 4 (4)     | 2 (2)   | 23 (23) | 100    |
| Zbog sigurnosti zdravlja fetusa prekinula bih koristiti svoju obaveznu kroničnu terapiju.     | 10 (10)             | 9 (9)     | 11 (11) | 70 (70) | 100    |
| Detaljno i redovito čitam upute o lijeku koji koristim.                                       | 2 (2)               | 16 (16)   | 5 (5)   | 77 (77) | 100    |
| Umjesto kronične terapije radije bih koristila biljne pripravke.                              | 21 (21)             | 26 (26)   | 14 (14) | 39 (39) | 100    |
| Savjesno se konzultiram sa svojim ginekologom o nuspojavama korištenih lijekova.              | 1 (1)               | 12 (12)   | 10 (10) | 77 (77) | 100    |
| Korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće je nepotrebno ukoliko se žena pravilno hrani. | 59 (59)             | 22 (22)   | 5 (5)   | 14 (14) | 100    |

Znanje o lijekovima smo provjerili putem sedam pitanja. Najmanje ispitanica, njih 36 (36 %) znalo je da su mnogi lijekovi za kronične bolesti sigurni u trudnoći, a njih 64 (64 %) da žena koja ima kroničnu bol mora tijekom trudnoće uzimati lijekove te da korištenje sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta. Na ostala pitanja je preko 90 % ispitanica točno odgovorilo (Tablica 11).

Tablica 11. Znanje ispitanica o lijekovima u trudnoći

|   | Broj (%) ispitanika |          |        |
|---|---------------------|----------|--------|
|   | Ne                  | Da       | Ukupno |
| Mnogi lijekovi za kronične bolesti sigurni su u trudnoći.                                   | 64 (64)             | *36 (36) | 100    |
| Korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće korisno je za majku i dijete.               | 2 (2)               | *98 (98) | 100    |
| U općoj populaciji postoji veliki strah od korištenja lijekova u trudnoći.                  | 4 (4)               | *96 (96) | 100    |
| Paracetamol je lijek izbora za snižavanje temperature i liječenje blagih bolova u trudnoći. | 7 (7)               | *93 (93) | 100    |
| Žena koja ima kroničnu bol mora tijekom trudnoće uzimati lijekove.                          | 36 (36)             | *64 (64) | 100    |
| Neke skupine antibiotika mogu izazvati nepoželjne učinke za majku i dijete u trudnoći.      | 2 (2)               | *98 (98) | 100    |
| Korištenje sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta.                     | 19 (19)             | *81 (81) | 100    |

\*točan odgovor

Ocjena ukupnog znanja bila je medijana 5, u rasponu od 2 točna odgovora do 6 točnih odgovora. Niti jedna ispitanica nije točno odgovorila na sva postavljena pitanja (Tablica 12).

Tablica 12. Ocjena ukupnog znanja (broja točnih odgovora)

|               | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Raspon od najmanje do<br>najveće vrijednosti |
|---------------|------------------------------------|--|
| Ukupno znanje | 5 (5 – 6)                          | 2 - 6  |

Nije bilo značajnih razlika u znanju ispitanica obzirom na mjesto stanovanja ili na prisutnost kronične bolesti. Ispitanice s nižom razinom obrazovanja (Kruskal Wallis test,  $P = 0,01$ ) i nezaposlene (Kruskal Wallis test,  $P = 0,03$ ) značajno su pokazale slabije znanje u odnosu na ostale ispitanice (Tablica 13)

Tablica 13. Ocjena znanja po općim obilježjima ispitanica

|                     | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | $P^*$       |
|---------------------|------------------------------------|-------------|
| Mjesto stanovanja   |                                    |             |
| Grad                | 5 (5 – 6)                          | 0,17        |
| Selo                | 5 (5 – 6)                          |             |
| Prigradsko naselje  | 5 (4 – 6)                          |             |
| Razina obrazovanja  |                                    |             |
| NSS + SSS           | 4 (4 – 5)                          | <b>0,01</b> |
| VŠS                 | 6 (5 – 6)                          |             |
| VSS/ mr.sc./ dr.sc. | 5 (5 – 6)                          |             |
| Radni status        |                                    |             |
| Zaposlena           | 5 (5 – 6)                          | <b>0,03</b> |
| Nezaposlena         | 4 (4 – 5)                          |             |
| Studentica          | 5 (5 – 6)                          |             |
| Kronična bolest     |                                    |             |
| Ne                  | 5 (4 – 6)                          | 0,10        |
| Da                  | 5 (5 – 6)                          |             |

\*Kruskal Wallis test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost ukupnog znanja s dobi ispitanica i s učestalosti detaljnog i redovitog čitanja uputa o lijeku koji koriste. Uočavamo da nije bilo značajne povezanosti znanja s dobi ispitanica i s učestalošću čitanja uputa o lijeku koji koriste (Tablica 14).

Tablica 14. Ocjena povezanosti ukupnog znanja s dobi ispitanica i učestalosti čitanja uputa za lijek koji koriste

|                | Spearmanov koeficijent korelacije<br>Rho (P vrijednost)<br>Ukupno znanje |
|----------------|--|
| Dob ispitanica | 0,165 (0,10)   |
| Čitanje uputa  | 0,008 (0,94)   |

## 5. RASPRAVA

Posljednjih nekoliko desetljeća, prevalencija korištenja lijekova i suplemenata tijekom trudnoće progresivno raste, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj. Demografska obilježja, veći broj prvotkinja starijih od 30 godina, već postojeće kronične bolesti, razvoj bolesti u trudnoći i opstetričkih komplikacija čimbenici su koji utječu na povećanje farmakoterapije u trudničkoj populaciji. Usprkos ovome, trudnice se još uvijek smatraju rizičnom skupinom za primjenu različitih vrsta lijekova, jer direktno provođenje testiranja sigurnosti lijeka na njima nije moguće zbog mogućih rizika za narušavanje pravilnog razvoja fetusa te iz etičkih razloga (51). Talidomidska tragedija, koja je obilježila farmaceutsku industriju sredinom prošlog stoljeća, dodatno je osnažila stajalište farmaceutske industrije da se primjena lijekova u trudnoći ne preporuča, osim ako potencijalna dobrobit ne premašuje moguće rizike (52). Zbog toga, rezultati animalnih studija, iako ne potpuno pouzdani, danas su jedan od glavnih izvora informacija za FDA i Australску klasifikaciju lijekova u trudnoći. Uz eksponencijalni napredak medicinske znanosti i farmaceutske industrije, navedene sumnje ipak nisu potpuno opravdane, budući da je razvoj lijekova sa sigurnosnim profilom iznimno napredovao te se postavlja pitanje koliko je zapravo mjesta za strah i nesigurnost pri propisivanju lijekova u trudnoći.

Danas, u svijetu se provode brojna istraživanja s ciljem detaljnijeg proučavanja farmakokinetičkih promjena lijekova u trudnoći te fizioloških promjena u organizmu trudnice, kako bi se novonastale promjene u organizmu koje su inducirane hormonskim i metaboličkim promjenama u trudnoći razgraničile od patoloških procesa. Ovim istraživanjem utvrđeno je da su trudnice općenito zdrava populacija. Od kroničnih bolesti boluje 21 (21 %) ispitanica, a tri najčešće kronične bolesti su astma, poremećaji funkcije štitnjače, uključujući hipotireozu i autoimuni tireoiditis te kronični gastritis. Ovi podaci poklapaju se sa danskim istraživanjem prema kojem su najčešće kronične bolesti u trudnoći astma, poremećaji rada štitnjače, no, treća najčešća bolest je , za razliku od našeg istraživanja, anksioznost (53). Također, prema danskom istraživanju od kroničnih bolesti u trudnoći boluje 15,5 % ispitanica. Ovaj podatak ne poklapa se u potpunosti sa našim, no uzevši u obzir da je dansko istraživanje provedeno na uzorku od nekoliko stotina tisuća trudnica, podaci su relevantni i pokazuju da je prevalencija kroničnih bolesti u trudnica u svijetu približno jednaka (53). Nadalje, ostale kronične bolesti od



kojih trudnice boluju su endometrijoza, diabetes mellitus tip 1, hemofilija A, PCOS, migrena, SLE, beta talasemija, anksiozni poremećaj i hipertenzija. Važno je naglasiti da od 21 ispitanice koje boluju od kroničnih bolesti, njih tri ne uzimaju terapiju za svoju kroničnu bolest uopće. Pet ispitanica koristi istovremeno dva ili više lijekova, što je, uspoređujući sa presječnom studijom provedenom u sjevernoj Italiji koja je pokazala da 38 % trudnica tijekom trudnoće koristi dva ili više lijekova, vrlo niska prevalencija polipragmazije (54). Trudnica oboljela od SLE navodi kako je za vrijeme trudnoće prestala konzumirati hidroksiklorokin sulfat i aspirin. Međutim, studija provedena u Americi pokazala je da korištenje hidroksiklorokina ne dovodi do porasta prevalencije kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi majki izloženih ovom lijeku u prvom tromjesečju trudnoće (55). Podatci druge Američke studije ukazuju na činjenicu da sve trudnice sa SLE-om trebaju tijekom trudnoće ostati na terapiji hidroksiklorokinom, ukoliko nije strogo kontraindicirano, jer povoljni učinci nadmašuju rizike. Također, žene sa visokim rizikom za razvoj preeklampsije trebale bi tijekom prvog tromjesečja uzimati acetilsalicilnu kiselinu u dozi 81 mg/dan. Primjena sulfasalazina, ciklosporina, takrolimusa te bioloških lijekova rituksimaba i belimumaba sigurna je u trudnoći, ukoliko je hidroksiklorokin kontraindiciran. Glukokortikoide je dopušteno primjenjivati u najmanjoj mogućoj dozi, jer su pokazali korisne učinke pri kontroli bolesti (56). Također, trudnice koje boluju od astme navode kako su za vrijeme trudnoće obustavile terapiju salbutamolom. Budući da je adekvatna kontrola astmatskih napadaja u trudnoći iznimno važna, upitno je koliko je preporučljivo potpuno prekinuti terapiju. Širok spektar lijekova za kontrolu astme, uključujući salbutamol, inhalacijske kortikosteroide, LABA, LTRA, natrijev kromoglikat i nedokromil natrij, teofilin i monoklonska protutijela dokazano je siguran u trudnoći (36). Iako mnogim kliničkim studijama nije u potpunosti razjašnjeno povećava li korištenje kortikosteroida razvoj teratogenih učinaka, Danska studija provedena na uzorku od 83043 prvorotkinja utvrdila je da ne postoji značajna povezanost korištenja inhalacijskih i oralno primijenjenih kortikosteroida u trudnoći i razvoja kongenitalnih malformacija (57). Primjena inhibitora protonske crpke esomeprazola i pantoprazola u terapiji kroničnog gastritisa također je obustavljena za vrijeme trudnoće, iako su ovo lijekovi čija je primjena u trudnoći sigurna. Nekoliko manjih studija je otkrilo malu povezanost između primjene inhibitora protonske crpke u trudnoći i razvoja astme kasnije u djetinjstvu, no postojao je problem u dizajnu studije, a uzevši u obzir da kod većeg broja djece majki koje su koristile inhibitore protonske crpke u trudnoći nije zabilježen razvoj astme, ovi podaci ne mogu se sa sigurnošću uzeti u obzir

(58). Informacije o sigurnosnom profilu ovih lijekova široko su dostupne općoj populaciji, što putem internetskih stranica i znanstvenih članaka, što putem medija i otvorenog razgovora sa liječnicima i farmaceutima. Uzevši u obzir da su ovi lijekovi za kraću primjenu dostupni bezreceptno, isto tako pacijenti samoinicijativno mogu obustaviti primjenu lijeka. Ova obustava dolazi do izražaja u trudničkoj populaciji koju čine većinom mlade, razumne, strpljive, zabrinute i iznimno zaštitnički nastrojene žene, gdje ipak prevladava karakterna crta zabrinutosti zbog koje pacijentice prekidaju terapiju, koja je u nekim slučajevima potpuno bezopasna te ne nosi rizike od teratogenosti. Stoljećima, pažnja liječnika različitih područja pri liječenju trudnica bila je usmjerena prvenstveno na dobrobit majke, a tek onda na zdravlje fetusa. Napretkom medicine, razvojem perinatologije, neonatologije i kliničke farmakologije veća pažnja počela se usmjeravati na zdravlje i pravilan razvoj djeteta te su majka i dijete danas ravnopravno zastupljeni pri različitim zdravstvenim intervencijama i u obzir se uzimaju svi mogući ishodi liječenja. Međutim, u našem istraživanju trudnica sa dijagnozom kronične migrene navodi kako tijekom trudnoće ne uzima zolmitriptan, niti zamjensku terapiju. Uočljivo je kako je iz perspektive majke dijete ipak veći prioritet od nje same, iako neadekvatna kontrola boli može dovesti do razvoja depresije i hipertenzije, čime potencijalno utječe na razvoj fetusa i nepovoljan ishod trudnoće (29). Prema FDA klasifikaciji zolmitriptan pripada C kategoriji, no kao zamjensku terapiju moguće je primijeniti paracetamol, koji je prvi izbor pri liječenju bolnih stanja u trudnoći (29).

Činjenici da su trudnice općenito zdrava populacija doprinosi podatak da je ovo istraživanje pokazalo da 34 trudnice imaju trudnoćom inducirane bolesti, od čega su najučestalije sideropenična anemija u trudnoći, hipotireoza u trudnoći, gestacijska hipertenzija i skraćen vrat maternice. Obzirom da je zbog fiziološke hemodilucije trudnoća kritično razdoblje za razvoj sideropenične anemije, najveći broj trudnica, njih 13, razvilo je sideropeničnu anemiju u trudnoći (3). Ovaj podatak poklapa se sa Austrijskom presječnom studijom provedenom 2021. godine na uzorku od 425 ispitanica, koja je pokazala da je u trećem tromjesečju 65 % trudnica razvilo sideropeničnu anemiju (59). Zadovoljavajuće je to što od 13 oboljelih trudnica, sve su na terapiji željezovim (II) fumaratom, a više od pola upoznato je sa nuspojavama kao što su opstipacija, mučnina i povraćanje. Od ukupnog broja trudnica koje tijekom trudnoće ili inače koriste lijekove, tek 15 % ih je upoznato sa mogućim nuspojavama.

Povećana razina zabrinutosti, opreza i preventivnih mjera zbog kojih trudnice obustavljaju primjenu kronične terapije očituje se i na drugim poljima. Informiranost o relativno visokoj učestalosti nutritivnih nedostataka prehrambenih proizvoda i smanjenoj nutritivnoj gustoći, u trudničkoj populaciji povećale su svijest o važnosti primjene suplemenata tijekom trudnoće koji smanjuju rizik od negativnih ishoda (60). Naše istraživanje pokazalo je da je 75 % ispitanica upoznato sa značenjem pojma suplement, a 97% trudnica koristi supleme prije ili tijekom trudnoće, od čega najviše koristi kombinaciju više vitamina i minerala (72 %), folnu kiselinu (54 %), magnezij (44 %) i željezo (32 %).

Uspoređujući rezultate studije provedene na području sjeverne Italije sa našim istraživanjem, možemo vidjeti kako su informatizacija društva i razvoj društvenih mreža utjecali na način informiranja o lijekovima i nuspojavama lijekova. Prema talijanskom istraživanju, glavni izvor informacija o lijekovima su liječnici, a nakon njih slijede internetski izvori te farmaceuti (54). Ovi podaci poklapaju se sa našim istraživanjem, u kojemu 52 % trudnica navodi da su njihov glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova liječnici, 38 % trudnica izvor informacija pronalazi na internetskim izvorima, a 32 % kroz razgovor sa magistrima farmacije. Danas, internet je lako dostupan i koristan izvor informacija, no, nažalost, u moru pouzdanih i provjerenih članaka, lako dostupne su neprovjerene, neistinite i senzacionalističke informacije koje mogu nepovoljno utjecati na znanje i stavove trudnica o lijekovima. Podatak da su liječnici ipak glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova na lijep način oslikava prijelaz sa paternalističkog na partnerski odnos liječnika i pacijenta, u kojem danas do izražaja dolazi povećanje empatije sa liječničke strane te povećanje povjerenja sa pacijentove strane.

Promatrajući iz perspektive liječnika, iako trudničku populaciju većinom čine suradljive i razumne žene mlađe životne dobi, ova skupina ispitanica predstavlja izazov za liječnike i ostale zdravstvene djelatnike. Obzirom da je svako dijete i svaka trudnica jedinstven organizam koji ima vlastiti odgovor na lijek, a klasifikacije lijekova u trudnoći nisu uvijek apsolutni oslonac za liječnika te neki lijekovi prema različitim klasifikacijama pripadaju u više različitih kategorija, potreban je veliki oprez pri propisivanju lijekova tijekom trudnoće. Proučavajući statističke rezultate odgovora na pitanje bi li prekinule koristiti svoju kroničnu terapiju zbog zdravlja fetusa, uočava se da bi 70 % ispitanica uvijek prekinulo koristiti terapiju, dok 10 % trudnica nikada ne bi prekinulo koristiti kroničnu terapiju, 9 % odgovara da bi povremeno obustavile terapiju, a 11 % često bi

prekinulo korištenje kronične farmakoterapije. Osvrnuvši se na prethodni dio rasprave, u kojemu je bilo govora o ispitanicama koje su prekinule koristiti kroničnu terapiju, iako postoje zamjenski lijekovi čija je primjena dokazano sigurna u trudnoći, ponovno se susrećemo sa velikom dozom opreza i skepticizma prema lijekovima. Međutim, povećana doza skepticizma i opreza prema lijekovima ima svoje prednosti, što se uočava analizom odgovora na pitanja čitaju li ispitanice redovito upute o lijeku te konzultiraju li se redovito sa ginekologom o nuspojavama korištenih lijekova, gdje 77 % ispitanica navodi da uvijek detaljno čitaju upute o lijeku te da se uvijek konzultiraju o nuspojavama lijekova sa svojim ginekologom. Uspoređujući ove odgovore sa britanskom studijom o uvjerenjima trudnica pri korištenju lijekova, gdje se veći dio trudnica izjasnio kako smatra da bi potreba za propisivanjem lijekova bila manja kada bi liječnici imali više vremena za konzultacije sa pacijentom, uočavamo podudaranje sa stavovima ispitanica u našem istraživanju (61). Da bi umjesto kronične terapije uvijek radije koristile biljne pripravke odgovorilo je 39 % ispitanica, 14 % ispitanica često bi lijekove zamijenilo biljnim pripravcima, povremeno 26 %, a nikad 21 %. Rezultati presječne Turske studije provedene 2017. godine na 366 ispitanica pokazali su da je više od pola ispitanica tijekom trudnoće koristilo biljne pripravke bez prijašnje konzultacije sa liječnikom. Promatrajući ovaj podatak, možemo povući paralelu sa našim istraživanjem, s obzirom na izražen stav trudnica da biljne pripravke smatraju vrlo sigurnima u trudnoći (62).

Analizirajući statističke rezultate odgovora na pitanja koja provjeravaju znanje naših ispitanica, nailazimo na nekoliko zabrinjavajućih podataka. Naime, najmanje trudnica, njih 36 %, zna da su lijekovi za mnoge kronične bolesti u trudnoći sigurni. Također, 64 % trudnica svjesno je činjenice da žena koja ima kroničnu bol mora tijekom trudnoće uzimati lijekove, a 96 % trudnica svjesno je činjenice da u općoj populaciji prevladava strah od korištenja lijekova u trudnoći. Uzevši u obzir da je presječna Malezijska studija provedena na uzorku od 447 trudnica pokazala kako trudnice imaju vrlo negativne stavove prema korištenju lijekova tijekom trudnoće, podaci našeg istraživanja nisu apsolutno zapanjujući, jer je vidljivo da u različitim dijelovima svijeta trudnice dijele slična stajališta (63). S druge strane, zadovoljavajući postotak ispitanica, njih 93 %, zna da je paracetamol lijek izbora za liječenje blagih bolova i snižavanje temperature u trudnoći. Nekoliko manjih opservacijskih te prospektivna i kohortna studija otkrile su postojanje pozitivne povezanosti između primjene paracetamola u trudnoći i razvoja astme kod djece kasnije u životu. Predloženi mehanizam koji se smatra jednim od

čimbenika za razvoj astme je smanjenje razine glutaciona ovisno o dozi u fetalnom plućnom tkivu. Međutim, postojeći dokazi nisu dovoljno čvrst dokaz za promjenu smjernica za prenatalnu primjenu paracetamola. Potrebne su daljnje studije koje bi utvrdile postoji li ova povezanost (29). Studije provedene diljem svijeta pokazale su da 50 - 70 % trudnica u trudnoći koristi paracetamol, a uzmemo li u obzir da se ovaj lijek u većini europskih zemalja može dobiti bezreceptno, njegovu pristupačnu cijenu te dostupnost informacija o sigurnosti lijeka, nedvojbeno je povjerenje trudničke populacije u sigurnost ovog lijeka (64). Također, 98 % ispitanica svjesno je toga da neke skupine antibiotika mogu izazvati nepoželjne učinke za majku i dijete. Procjenjuje se da se u europskoj populaciji jednoj od pet trudnica tijekom trudnoće propiše barem jedan antibiotik iz čega je vidljivo da je liječnička pažnja usmjerena na sprečavanje dugoročnih infekcija koje bi za samu trudnicu i dijete mogle izazvati nepoželjnije ishode od primjene antibiotika (65). Povećan oprez pri nutritivnoj opskrbi organizma vidi se obzirom da 98 % ispitanica zna da je korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće korisno za majku i dijete. Da primjena sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta, zna 81 % ispitanica. Iako je diazepam danas jedan od najpropisivanijih sedativa u trudnoći za neopravdane indikacije, ohrabrujuće je što svijest o mogućoj štetnosti lijeka raste.

Naše istraživanje pokazalo je da je ocjena znanja ispitanica medijana 5, interkvartilnog raspona od 5 do 6 točnih odgovora. Raspon od najmanje do najveće vrijednosti kreće se od 2 do 6 točnih odgovora, a niti jedna ispitanica nije točno odgovorila na sva postavljena pitanja. Uspoređujući rezultate naše studije sa malezijskom i talijanskom studijom, prema kojoj multiparitet, kronične bolesti i viša životna dob pozitivno utječu na znanje o lijekovima, uočavamo razlike, obzirom da je naše istraživanje pokazalo da postojanje kroničnih bolesti u anamnezi i starija dob ne utječu na znanje o lijekovima i navike o čitanju uputa o lijekovima (63, 66). Također, za razliku od malezijskog istraživanja prema kojem stanovnice ruralnih područja imaju viši stupanj znanja od stanovnica urbanih područja, ne postoje značajnije razlike u znanju obzirom na to stanuju li ispitanice u gradu, selu ili prigradskom naselju. Međutim, ispitanice s nižom razinom obrazovanja i nezaposlene pokazale su nižu razinu znanja. Ovaj podatak podudara se s rezultatima malezijske studije koja je također pokazala da ispitanice s nižom razinom obrazovanja imaju niži stupanj znanja (63). Obzirom da trudnice s nižom razinom obrazovanja i nezaposlene pokazuju slabiji stupanj znanja, vidi se utjecaj mogućnosti da ova skupina ispitanica slabije usvaja liječničke upute te informacije dostupne na

internetu, koje su vrlo često pisane stručnim jezikom, koji je, nažalost, teško razumljiv općoj populaciji. Promatrajući utjecaj demografskih i socioekonomskih čimbenika, dobi i postojanja kroničnih bolesti u anamnezi, vidljivo je da razlike u znanju o lijekovima nisu izrazito velike. Niža razina obrazovanja i nezaposlenost, za koje se očekivano pokazalo da negativno utječu na razinu znanja o lijekovima, vjerojatno na više načina doprinose slabijem znanju. Manjak interpersonalne komunikacije sa kolegama, frustracija i osobna izolacija dovode do slabije cirkulacije među ljudima i usvajanja različitih informacija. Obzirom da trudnice različitih životnih dobi pokazuju sličnu razinu znanja, vidljiv je utjecaj modernizacije društva i internetskih izvora koji su posljednjih desetljeća značajno utjecali na naše živote u svim aspektima. Također, podatak da mjesto stanovanja ne utječe na razinu znanja, dokaz je koliko zapravo individualni pristup osobe, vlastiti angažman i trud utječu na znanje. Uzmemo li u obzir činjenicu da je ovo istraživanje pokazalo da navike o čitanju uputa o lijeku ne utječu značajno na razinu znanja o lijekovima i nuspojavama lijekova, još jednom je vidljivo koliko individualni angažman i različita mogućnost usvajanja pročitanih informacija utječu na znanje. Svatko od nas jedinstvena je osoba te vanjski čimbenici u većini slučajeva ne bi trebali utjecati na naš odnos prema stvarima. Osvrnemo li se na raniji podatak da je za naše ispitanice liječnik i dalje glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova, jasno je da, iako je razvoj informatizacije pozitivno utjecao na opći razvoj društva, za trudnice je ljudski kontakt i dalje broj jedan kada je riječ o važnim zdravstvenim informacijama.

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Trudnice su općenito zdrava populacija. Od ukupnog broja ispitanica, manje od jedne četvrtine imaju kronične bolesti u anamnezi, a najučestalije kronične bolesti su astma, poremećaji funkcije štitnjače i gastritis.
- Manje od pola ispitanica ima bolesti u trudnoći, a najučestalije bolesti su sideropenična anemija i hipotireoza. Za ove bolesti trudnice koriste terapiju propisanu od strane liječnika.
- Manje od četvrtine ispitanica upoznato je sa nuspojavama lijekova koje koriste inače ili tijekom trudnoće.
- Većina ispitanica uvijek detaljno i redovito čita upute o lijeku te se uvijek konzultiraju sa svojim ginekologom o nuspojavama lijekova koje koriste.
- Od ukupnog broja ispitanica, njih više od pola smatra kako primjena mnogih lijekova za kronične bolesti nije sigurna tijekom trudnoće.
- Gotovo sve ispitanice znaju da neke skupine antibiotika, ukoliko se primjenjuju tijekom trudnoće, mogu izazvati nepoželjne učinke za majku i dijete, da korištenje sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta te da je korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće korisno za majku i dijete.
- Nema značajne statističke razlike u znanju o lijekovima, suplementima i nuspojavama lijekova obzirom na mjesto stanovanja, dob, prisutnost kronične bolesti u anamnezi te obzirom na navike o čitanju uputa o lijeku.
- Ispitanice sa nižom razinom obrazovanja i nezaposlene ispitanice pokazale su nižu razinu znanja o lijekovima, suplementima i nuspojavama lijekova u odnosu na ostale ispitanice.

- Potrebna je dodatna edukacija trudnica o sigurnosti primjene lijekova i suplemenata tijekom trudnoće te o činjenici da za lijekove u kroničnoj terapiji, čija primjena nije sigurna tijekom trudnoće, postoje zamjenski lijekovi iz istih skupina čija je primjena kompatibilna s trudnoćom.
- Trudničku populaciju potrebno je osvijestiti o činjenici da često korisni učinci lijekova primijenjenih tijekom trudnoće premašuju moguće rizike za majku i dijete.



## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj ovog istraživanja bio je evaluirati znanje trudnica o sigurnosti lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće te utvrditi postoji li razlika u znanju o lijekovima i o nuspojavama lijekova obzirom na dob, demografske i socioekonomske čimbenike te obzirom na navike čitanja uputa o lijeku i broj kroničnih bolesti u anamnezi.

**USTROJ STUDIJE:** Studija je bila presječna.

**ISPITANICI I METODE:** Analizirani su prikupljeni podaci na temelju anketnih upitnika, koje su popunile trudnice uživo u ginekološkim ambulantama. U istraživanju je sudjelovalo 100 ispitanica. Anonimni upitnik sastavljen je za ovo istraživanje i sadrži socijalno-demografske podatke o ispitanicama i podatke o trenutnoj trudnoći. Nakon toga slijedi niz specifičnih pitanja čijom je analizom utvrđeno znanje o lijekovima, suplementima i nuspojavama lijekova.

**REZULTATI:** Šezdeset i četiri posto ispitanica smatra kako primjena mnogih lijekova za kronične bolesti nije sigurna tijekom trudnoće, a 98 (98 %) ispitanica zna da neke skupine antibiotika mogu izazvati nepoželjne učinke. Da korištenje sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta zna 81 (81 %) ispitanica. Također, 98 (98 %) ispitanica zna da je korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće korisno za majku i dijete. Na kraju, 77 (77 %) ispitanica navodi da uvijek detaljno i redovito čitaju upute o lijeku te se uvijek konzultiraju sa svojim ginekologom o nuspojavama lijekova koje koriste.

**ZAKLJUČAK:** Nema značajne statističke razlike u znanju o lijekovima, suplementima i nuspojavama lijekova obzirom na mjesto stanovanja, dob, prisutnost kronične bolesti u anamnezi i navike čitanja uputa o lijeku. Trudnice je potrebno dodatno educirati o sigurnosti primjene lijekova u trudnoći.

**KLJUČNE RIJEČI:** lijekovi; nuspojave; suplementi;

## 8. SUMMARY

The knowledge on adverse effects of medications and supplements used during pregnancy

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate pregnant women's knowledge about the safety of medications and supplements used during pregnancy and to determine whether there is a difference in knowledge about medications and adverse effects of medications in relation to age, demographic and socioeconomic factors, habit of reading patients information leaflets and number of chronic diseases in medical history.

**STUDY DESIGN:** The study was cross-sectional.

**STUDY PARTICIPANTS AND METHODS:** The collected data were analyzed based on anonymous questionnaires filled out by pregnant women. One hundred pregnant women participated in the research. The anonymous questionnaire was compiled for the purpose of this study and contained sociodemographic data and information about the current pregnancy. Thereafter, a series of specific questions followed, analyzing the knowledge about medications, supplements and adverse effects of medications.

**RESULTS:** A total of 64 (64 %) participants considered that the use of many medications for chronic diseases during pregnancy is not safe, and 98 (98 %) participants knew that some groups of antibiotics could cause adverse effects. Eighty one women (81 %) knew that the use of sedatives during pregnancy could lead to addiction in the newborn. Also, 98 (98 %) participants knew that using supplements before and during pregnancy was beneficial for both mother and child. Seventy seven subjects (77 %) stated that they always read the instructions for use of the medications carefully and always consulted their gynecologist about the adverse effects.

**CONCLUSION:** There was no significant statistical difference in knowledge about medications, supplements and adverse effects of medications in relation to demographic and socioeconomic factors, presence of a chronic disease in the medical history and habits of reading the instructions for the medication use. Pregnant women need to be additionally educated about the safety of medication use during pregnancy.

**KEY WORDS:** knowledge; medications; supplements

## 9. LITERATURA

1. Gangakhedkar, G.R. Physiological changes in pregnancy. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2022;25(3):189–192.
2. Eke, A.C. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and Pharmacogenomics. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021;33(5):581–598.
3. Soma-Pillay, P. et al. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(2):89–94.
4. Kazma, J.M. et al. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020;47(4):271–285.
5. Pinheiro, E.A. and Stika, C.S. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Seminars in Perinatology*. 2020;44(3):151221.
6. Sadler, T.W. et al. *Langman's medical embryology. Third Month to Birth: The Fetus and Placenta*. 14th edition. Philadelphia i pozostałe: Wolters Kluwer. 2019. 117–118.
7. Ward RM, Varner MW. Principles of pharmacokinetics in the pregnant woman and fetus. 2019. Dostupno na:  
<https://www.nccwebsite.org/content/documents/courses/Pharmacokinetics%20in%20pregnancy.pdf>. Datum pristupa: 23.04.2023.
8. Feghali, M., Venkataramanan, R. and Caritis, S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2015;39(7):512–519.
9. Tetro, N. et al. The placental barrier: The Gate and the fate in drug distribution. *Pharmaceutical Research*. 2018;35(4):10-12.

10. Leek J, Arif H. Pregnancy medications - statpearls - NCBI bookshelf . 2022; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507858/>. Datum pristupa: 23.04.2023.
11. Therapeutic Goods Administration (TGA). Prescribing medicines in pregnancy database. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>. Datum pristupa: 23.04.2023.
12. Sadler TW, Sadler-Redmond SL, Tosney K, Byrne J, Imseis H, Langman J. Langman's medical embryology. Birth Defects and Prenatal Diagnosis. 14th edition. Philadelphia i pozostałe: Wolters Kluwer; 2019. 128–32.
13. FDA 101: Dietary supplements. U.S. Food and Drug Administration. Dostupno na: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements> Datum pristupa: 30.04.2023.
14. Brown, B. and Wright, C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. Nutrition Reviews. 2020;78(10):813–826.
15. Bastos Maia, S. et al. Vitamin A and pregnancy: A narrative review. Nutrients. 2019; 11(3):681.
16. Valentin, M. et al. Acid folic and pregnancy: A mandatory supplementation. Annales d'Endocrinologie. 2018;79(2):91–94.
17. Gallo, S. et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: An evidence analysis center systematic review and meta-analysis. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2020;120(5):898–924.
18. Shahrook, S. et al. Vitamin K supplementation during pregnancy for improving outcomes: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2018;8(1):11.
19. Georgieff, M.K. Iron deficiency in pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020;223(4):516–524.

20. Nazeri, P., Shariat, M. and Azizi, F. Effects of iodine supplementation during pregnancy on pregnant women and their offspring: A systematic review and meta-analysis of trials over the past 3 decades. *European Journal of Endocrinology*. 2020;184(1):91–106.
21. Gedzelman, E. and Meador, K.J. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012;3(2):71–87.
22. Andrade, C. Valproate in pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2018;79(3): 18.
23. Vajda, F.J. *et al.* Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(2):115–121.
24. Dubovicky, M. *et al.* Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. *Interdisciplinary Toxicology*. 2017;10(1):30–34.
25. Betcher, H.K., Montiel, C. and Clark, C.T. Use of antipsychotic drugs during pregnancy. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2019;6(1):17–31.
26. Hodoșan, V. *et al.* Pattern of antibiotic use in the perinatal period in a public university hospital in Romania. *Medicina*. 2022;58(6):772.
27. Habak P.J. and Griggs R.P. Urinary tract infection in pregnancy - statpearls - NCBI bookshelf. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>. Datum pristupa: 03.05.2023.
28. Smaill, F.M. and Vazquez, J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(11):33-35.
29. Black, E. *et al.* Medication use and pain management in pregnancy: A critical review. *Pain Practice*. 2019;19(8):875–899.
30. AlSaeed, M.J. and Elmaghraby, D.A. Assessing the knowledge of analgesic drugs utilization during pregnancy among women in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(14):7440.

31. Alavifard, S. et al. First-line antihypertensive treatment for severe hypertension in pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:179–187.
32. Wiciński, M. et al. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;127:110196.
33. Rezk, M. et al. Methyldopa versus labetalol or no medication for treatment of mild and moderate chronic hypertension during pregnancy: A randomized clinical trial. *Hypertension in Pregnancy*. 2020;39(4):393–398.
34. Bone, J.N. et al. Oral antihypertensives for nonsevere pregnancy hypertension: Systematic review, network meta- and trial sequential analyses. *Hypertension*. 2022;79(3):614–628.
35. Youssef, G.S. Hypertension in pregnancy, European Society of Cardiology. 2019. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/hypertension-in-pregnancy>. Datum pristupa: 08.05.2023.
36. Labor, S. et al. What is safe enough - asthma in pregnancy - a review of current literature and recommendations. *Asthma Research and Practice*. 2018;4(1):11.
37. Sullivan, S.A. Hypothyroidism in pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2019;62(2):308–319.
38. Okosieme, O.E. and Lazarus, J.H. Hypothyroidism in pregnancy - endotext - NCBI bookshelf. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279154/>. Datum pristupa: 08.05.2023.
39. Moleti, M. et al. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2019;16:100.
40. TL, S.K. Hyperthyroidism in pregnancy, National Center for Biotechnology Information. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644629/>. Datum

pristupa: 08.05.2023.

41. Bérard, A. et al. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(4):589–604.
42. Buawangpong, N., Teekachunhatean, S. and Koonrunsesomboon, N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2020;8(5):40-44.
43. Wei, Q. et al. Use of angiotensin II receptor blocker during pregnancy. *Medicine*. 2021;100(3):3–4.
44. Hoeltzenbein, M. et al. Increased rate of birth defects after first trimester use of angiotensin converting enzyme inhibitors – treatment or hypertension related? An observational cohort study. *Pregnancy Hypertension*. 2018;13:65–71.
45. Hirsch, A. et al. The effect of statins exposure during pregnancy on congenital anomalies and spontaneous abortions: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:10
46. Chang, J.-C. et al. Perinatal outcomes after statin exposure during pregnancy. *JAMA Network Open*. 2021;4(12):41.
47. Kovitwanichkanont, T. and Driscoll, T. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across Four Continents. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(9):1035–1046.
48. Cha, E.-H. et al. Pregnancy and neonatal outcomes after periconceptional exposure to isotretinoin in Koreans. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2022;65(2):166–175.
49. Sinclair, S.M. et al. Final results from the ribavirin pregnancy registry, 2004–2020. *Birth Defects Research*. 2022;114(20):1376–1391.

- 
50. Verberne, E.A. et al. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reproductive Toxicology*. 2019;87:125–139.
51. Sewberath Misser, V.H. et al. Prevalence and safety of prescription medicine use during pregnancy in the Republic of Suriname in the year 2017: A pharmacoepidemiological analysis, *Advances in pharmacoepidemiology & drug safety*. 2021;10(5):49.
52. Đelmiš J, Orešković S i sur. *Fetalna medicina i opstetricija. Lijekovi u trudnoći*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
53. Jølvig, L.R. et al. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy &: a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016;95(11):1295–1304.
54. Navaro, M. et al. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. *Plos One*. 2018;13(6):10–13.
55. Huybrechts, K.F. et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(3):1–22.
56. Dao, K.H. and Bermas, B.L. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:199–211.
57. Wang, H., Li, N. and Huang, H. Asthma in pregnancy: Pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and Medication Safety. *Canadian Respiratory Journal*. 2020;2020:1–10.
58. Omeprazole esomeprazole - mother to baby - fact sheets - NCBI bookshelf. 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582884/>. Datum pristupa: 22.05.2023.
59. Zeisler, H. et al. Prevalence of iron deficiency in pregnant women: A prospective cross-sectional austrian study. *Food Science & amp. Nutrition*. 2021;9(12):6559–6565.



60. Brown, B. and Wright, C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutrition Reviews*. 2020;78(10):813–826.
61. Twigg, M.J., Lupattelli, A. and Nordeng, H. Women’s beliefs about medication use during their pregnancy: A UK perspective. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016;38(4):968–976.
62. Kıssal, A., Çevik Güner, Ü. and Batkın Ertürk, D. Use of herbal product among pregnant women in Turkey. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017;30:54–60.
63. Alani, A.H. et al. Use, awareness, knowledge and beliefs of medication during pregnancy in Malaysia. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2020;11(6):373–379.
64. Tadokoro-Cuccaro, R. et al. Maternal paracetamol intake during pregnancy—impacts on offspring reproductive development. *Frontiers in Toxicology*. 2022;4:20–24.
65. Kuperman, A.A. and Koren, O. Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Medicine*. 2016;14(1):11.
66. Navaro, M. et al. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. *Plos One*. 2018;13(6):19–21.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Iva Prelec, studentica 6. godine

Datum i mjesto rođenja: 28. travnja 1997., Bjelovar, Republika Hrvatska

Kućna adresa: Ulica Jakova Gotovca 45, 43 000 Bjelovar, Republika Hrvatska

Email: ivaprelec.mefos@gmail.com

Mobitel: +385 95 777 67 86

### OBRAZOVANJE

2004. – 2012. IV. Osnovna škola Bjelovar

2012. – 2016. Prirodoslovno – matematička gimnazija Bjelovar

2017. – 2023. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet  
Osijek

### ČLANSTVA U UDRUGAMA

2017. – 2023. članstvo u Međunarodnoj udruzi studenata medicine Hrvatska  
(CroMSIC)

2022. – 2023. članstvo u Studentskoj sekciji za ginekologiju i opstetriciju

### STRUČNA AKTIVNOST

2023. Osijek Student Congress, aktivno sudjelovanje, poster “Acute necrotizing encephalitis following symptomatic SARS-CoV-2 infection”

### OSTALE AKTIVNOSTI

2020. – 2023. Obnašanje funkcije lokalnog dužnosnika za medicinsku edukaciju u osječkoj podružnici udruge CroMSIC

2021. – 2023. sudjelovanje u organizaciji CroMSIC projekta “Natjecanje u kliničkim

vještinama”

2020. – 2021. volontiranje u sklopu nacionalnog projekta o spolnom i reproduktivnom zdravlju “The talk”

#### NAGRADE I PRIZNANJA

2022. Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti

## **11. PRILOZI**

Prilog 1. Anonimni upitnik korišten u izradi diplomskog rada: „Znanje o nuspojavama lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće“

Prilog 2. Informirani pristanak ispitanica korišten u izradi diplomskog rada: „Znanje o nuspojavama lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće“

## **Prilog 1.**

## ANONIMNI UPITNIK

### **Prvi dio (Socijalno-demografski podaci o pacijentici)**

1. Godina rođenja: \_\_\_\_\_
2. Mjesto stanovanja: \_\_\_\_\_
3. Stručna sprema:
  - a) NSS
  - b) SSS
  - c) VŠS
  - d) VSS
  - e) Mr./Dr.sc.
4. Radni status:
  - a) zaposlena
  - b) nezaposlena
  - c) studentica
  - d) umirovljenica

### **Drugi dio (podaci o trudnoći)**

1. Koja je ovo trudnoća po redu:
  - a) prva
  - b) druga
  - c) treća
  - d) četvrta ili više
2. Period trenutne trudnoće:
  - a) prvo tromjesečje
  - b) drugo tromjesečje
  - c) treće tromjesečje
3. Je li bilo prethodnih prekida trudnoće: DA / NE
4. Tjelesna visina: \_\_\_\_\_
5. Tjelesna masa: \_\_\_\_\_
6. BMI: \_\_\_\_\_

### **Treći dio (pitanja vezana uz uzimanje lijekova)**

1. Bolujete li od neke kronične bolesti?    DA    NE
  2. Ako svakodnevno uzimate lijekove, molimo Vas da navedete zbog kojih bolesti ih uzimate.
-

3. Molimo Vas da navedete nazive svih lijekova koje uzimate trajno.

---

4. Upoznata sam s mogućim štetnim učincima/nuspojavama lijekova koje koristim tijekom trudnoće: DA/NE

5. Ako je odgovor na prethodno pitanje „DA“, navedite koje su to nuspojave:

6. Upoznata sam sa značenjem pojma „teratogen“ : DA / NE

7. Upoznata sam sa značenjem pojma „suplement“: DA / NE

8. Molimo Vas zaokružite dodatke koje se koristili prije trudnoće ili tijekom trajanja trudnoće. Molimo Vas zaokružite jedan ili više odgovora.

- a) Vitamin A
- b) Vitamin B
- c) Vitamin C
- d) Vitamin D
- e) Vitamin E
- f) Kalcij
- g) Folna kiselina
- h) Željezo
- i) Magnezij
- j) Vitamin K
- k) Kombinacija više vitamina i minerala
- l) Nisam koristila suplemente prije ni tijekom trudnoće

9. Koji je Vaš glavni izvor informacija o nuspojavama lijekova općenito? Molimo zaokružite jedan ili više odgovora.

- a) Obitelj, prijatelji ili okolina
- b) Liječnici
- c) Farmaceuti
- d) Javni mediji (TV, novine)
- e) Internet ili društvene mreže
- f) Znanstveni članci ili istraživanja
- g) Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

#### Četvrti dio ( Bihevioralna pitanja)

**U sljedećoj skupini pitanja zaokružite odgovor koji se odnosi na Vas: NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK**

1. Koristim svoju kroničnu terapiju i tijekom trudnoće.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK
2. Zbog sigurnosti zdravlja fetusa prekinula bih koristiti svoju obaveznu kroničnu terapiju.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK
3. Detaljno i redovito čitam upute o lijeku koji koristim.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK
4. Umjesto kronične terapije radije bih koristila biljne pripravke.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK
5. Savjesno se konzultiram sa svojim ginekologom o nuspojavama korištenih lijekova.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK
6. Korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće je nepotrebno ukoliko se žena pravilno hrani.  
NIKAD, POVREMENO, ČESTO, UVIJEK

**U sljedećoj skupini pitanja zaokružite odgovor koji smatrate točnim:**

1. Mnogi lijekovi za kronične bolesti sigurni su u trudnoći. DA/NE
2. Korištenje suplemenata prije i tijekom trudnoće korisno je za majku i dijete. DA / NE
3. U općoj populaciji postoji veliki strah od korištenja lijekova u trudnoći. DA / NE
4. Paracetamol je lijek izbora za snižavanje temperature i liječenje blagih bolova u trudnoći. DA / NE
5. Žena koja ima kroničnu bol mora tijekom trudnoće uzimati lijekove. DA / NE
6. Neke skupine antibiotika mogu izazvati nepoželjne učinke za majku i dijete u trudnoći. DA / NE
7. Korištenje sedativa u trudnoći može dovesti do ovisnosti novorođenčeta. DA / NE



## **Prilog 2.**

## INFORMIRANI PRISTANAK ZA SUDJELOVANJE U ISTRAŽIVANJU

NAZIV ISTRAŽIVANJA:

Znanje o nuspojavama lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće

IME I PREZIME VODITELJA ISTRAŽIVANJA:

Iva Prelec, studentica šeste godine Medicinskog fakulteta u Osijeku  
Izv.prof.dr.sc. Suzana Mimica, dr. med., mentor

Poštovana,

pozivamo Vas da u svojstvu ispitanika sudjelujete u stručnom istraživanju koje u svrhu izrade diplomskog rada pod nazivom „Znanje o nuspojavama lijekova i suplemenata primijenjenih tijekom trudnoće“ provodi Iva Prelec, studentica šeste godine medicine pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Suzane Mimice, dr. med.

Molimo Vas da pažljivo i u cijelosti pročitate ovaj dokument jer će Vam pružiti podatke čija je svrha pomoći Vam odlučiti želite li sudjelovati u ovom stručnom istraživanju. Za sva pitanja ili nedoumice, obratite se istraživaču koji Vam je uručio ovu obavijest.

Većina trudnica tijekom trudnoće uzima dodatke prehrani (suplemente), a neke uzimaju i lijekove. Cilj ovog istraživanja je evaluirati znanje trudnica o sigurnosti lijekova i suplemenata tijekom trudnoće te utvrditi povezanost znanja o lijekovima i suplementima u trudnoći s demografskim i socioekonomskim pokazateljima, postojanju kroničnih bolesti, broju lijekova u terapiji i navikama čitanja uputa o lijeku. Istraživanje je odobreno od strane Etičkih povjerenstava Kliničkog bolničkog centra Osijek, Doma zdravlja Osijek te Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek.

Ukoliko se odlučite sudjelovati, Vaš angažman obuhvaća ispunjavanje anonimnog desetominutnog anketnog upitnika.

**Vaše je sudjelovanje u ovom istraživanju u potpunosti dobrovoljno. U bilo kojem trenutku možete slobodno odlučiti da ne želite sudjelovati bez da dajete objašnjenja o razlogu. Odustajanje od ispitivanja neće utjecati način, postupke i tijek Vašeg liječenja.**

Istraživanje se provodi s ciljem prikupljanja informacija koje će se koristiti isključivo u znanstveno-istraživačke svrhe.

Ispitaniku se garantira potpuna anonimnost i zaštita osobnih podataka.

Za sve dodatne informacije vezane uz sudjelovanje u ovom istraživanju, možete se javiti na e-mail adresu: [ivaprelec.mefos@gmail.com](mailto:ivaprelec.mefos@gmail.com)

## SUGLASNOST

Potvrđujem da sam dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_ pročitala Obavijest za ispitanika za gore navedeno istraživanje te sam imala priliku postavljati pitanja.

Razumijem da je moje sudjelovanje dobrovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju mogu povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za moje zdravstveno stanje ili pravni status.

Razumijem da mojoj medicinskoj dokumentaciji pristup imaju samo odgovorne osobe, to jest voditelj istraživanja i njegovi suradnici te članovi Etičkog povjerenstva ustanove u kojoj se istraživanje obavlja i Etičkog povjerenstva koje je odobrilo ovo stručno istraživanje. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup mojoj medicinskoj dokumentaciji.

Potpisom ovog obrasca bez prisile pristajem sudjelovati u ovom stručnom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika: \_\_\_\_\_

Vlastoručni potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: \_\_\_\_\_

Ime i prezime voditelja istraživanja: \_\_\_\_\_

Vlastoručni potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: \_\_\_\_\_