



**Универзитет у Крагујевцу**  
**Факултет медицинских наука**

Докторска дисертација

Тема: **Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и  
антиинфламаторних лекова током трудноће**

mr.ph. Ива Грубор

Крагујевац, 2019

## Увод

Трудноћа сама по себи представља посебно измењено стање у фармакотерапијском смислу. Ван периода гравидитета жене се у овом погледу врло мало разликују од мушкараца. [1] Готово сви лекови који се унесу у организам труднице доспевају преко плаценте у крвоток плода. Плацента не представља никакву значајну баријеру проласку лекова. [2] Као последица трудноће, јавља се низ физиолошких промена које могу утицати на диспозицију лекова код мајке и фетуса. Концентрација албумина је снижена у плазми мајке, што утиче на смањење везивања лекова за протеине плазме и повећање њихове слободне фракције. Минутни волумен је повећан, као и проток крви кроз бубреге и гломеруларна филтрација, те је излучивање лекова овим путем такође увећано. Плаценту врло лако пролазе липофилни молекули, док је трансфер хидрофилних спорији, чиме је ограничена изложеност фетуса након појединачне дозе лека датог мајци. Ретки су лекови које плацента не пропушта, попут хепарина ниске молекулске масе, чиме је осигурана безбедна хронична примена. Ипак, већина која прође јако споро се елиминише из фетуса услед слабе развијености ензима за биотрансформацију лекова у јетри фетуса у односу на јетру одраслих људи. Поред метаболизма, фаза излучивања није развијена. Путем бубрега, лек се излучује у амнионску течност коју фетус гута. [3]

У прве две недеље од оплођења (14-30. дана од првог дана последње менструације) лекови ће или довести до смрти и елиминације плода или неће оставити никакве последице. Примена потенцијално тератогеног лека у овом периоду није индикација за намерни прекид трудноће. Следећих 10 недеља је период органогенезе, где примена лекова може довести до појаве конгениталних малформација. [2] Не постоји тачно утврђена дефиниција конгениталних малформација. Сматра се да је то поремећај који укључује структурно оштећење, које се развило интраутерино. Најчешћа подела је на мање и веће малформације. Веће могу бити потенцијално леталне, захтевају додатно лечење и носе са собом велике естетске проблеме. [4]

У преостала два тромесечја лекови не могу изазвати конгениталне аномалије, већ могу деловати токсично на ткива плода и довести до фетотоксичних ефеката. Најчешће долази до оштећења ока и централног нервног система, с обзиром да њихов развој траје током читаве трудноће. [1, 2]

Статистика говори да у просеку 2-3% интраутериних поремећаја настаје услед примене тератогених лекова током трудноће. [5, 6] Као и да 86% свих трудница узима бар један лек током трудноће, док га 36% узима током првог триместра. [7]

Пре 40 година догодила се талидомидска катастрофа када се овај лек користио као седатив и хипнотик током првог триместра трудноће. [8] Иако се први случај талидомских малформација појавио током 1957. године, тек након неколико година употребе талидомида и рођење неколико хиљада беба са Wiedemann dysmelia синдромом утврдила се јасна узрочно-последична веза примене талидомида у раној трудноћи и појаве малформација. Директан одговор на ову трагедију је доношење ФДА класификације 1962. године, чиме су сви лекови сврстани према потенцијалу системски ресорбованих лекова да проузрокују дефект новорођенчета (А, Б, Ц, Д, Х). [1, 4, 8]

Антиинфективни лекови су међу најчешће прописиваним лековима током трудноће. Због свог механизма дејства и природе коришћења у терапији акутних инфекција, врло често бивају коришћени у раној трудноћи, док пацијенткиње и не знају да су трудне. [9] Антиинфективне лекове орално је узимало 37% трудница једанпут или чешће током трудноће, а по неким изворима тај број се креће од 17% до 41%. Од овог броја 21% то чини због уринарних инфекција, а 21% због честих респираторних инфекција. [10, 11, 12, 13] Инфекције током трудноће се морају лечити како би се превенирале нежељени исходи по мајку и дете. Иако је доста антиинфективних лекова потврђено као безбедно за употребу током трудноће, за неке још увек нема поузданих података о ефикасности, безбедности и режиму дозирања. Фармакокинетика антиинфективних лекова је измењена током трудноће. Тако они који се примарно елиминишу преко бубрега могу имати мању концентрацију у крви услед повећања клиренса током трудноће.

Антиинфективни лекови који се метаболишу путем јетре или комбинацијом више метаболичких путева могу имати различиту кинетику сходно ензиму који је укључен у процес биотрансформације. Код мултиплих инфекција током трудноће, попут ХИВ-а и туберкулозе, постоји опасност од могућих интеракција. Антиинфективни лекови са великим процентом везивања за протеине плазме, услед ниског нивоа албумина могу имати повећану слободну фракцију, те се саветује смањење дозе.

Дужина примене ове групе лекове је врло битна, с обзиром да је потребно пет времена полуюелиминације како би се лек елиминисао из организма. Услед недостатка фармакокинетских студија на популацији трудница, индивидуални терапијски мониторинг је неопходан у терапији акутних инфекција. [14]

Терапија аналгетицима је такође учестала међу трудницама. Студије говоре да 37% трудница у првих 36 недеља користи ацетаминофен, док 23% користи ибупрофен. [15] Аналгетик избора је парацетамол, који је категорија Б и сматра се безбедним за употребу у свим триместрима трудноће, као и током периода лактације. Други антипиретик избора је ацетилсалицилна киселина (категорија Ц), са повећаним ризиком за гастрошизу, уколико се примени у првом триместру. [14, 16, 17] По неким подацима, кодеин због свог антитусичког и аналгетског ефекта, може бити једна од терапијских алтернатива. Узиман у првом триместру, може узроковати респираторне малформације по рођењу. Међутим, мање дозе (7,5-15 мг) могу се користити током трудноће. Нестероидни антиинфламаторни лекови су категорија Б у прва два триместра трудноће, а након 28. недеље трудноће прелазе у категорију Д. С обзиром да инхибирају синтезу простагландина, могу узроковати олигохидраминозу, продужење порођаја и прерано затварање дуктуса артеозуса. Опиоидни аналгетици у малим дозама нису тератогени. Морфин, међутим, припада категорији Ц, узрокујући апстиненцијални синдром код новорођенчета мајке зависника, респираторну депресију и ингвиналне херније током детињства. [14]

## Антиинфективни лекови

Под антиинфективним леком се подразумева свака супстанца која убија или успорава раст микроорганизама, попут бактерија и гљивица. [18] Термин се често повезује са синонимом „антибиотици“. Међутим, касније је утврђено да се под појмом „антибиотик“ подразумевају хемијска једињења која стварају живи организми и која у малим концентрацијама заустављају животне процесе микроорганизама (бактерија, рикетија, хламидија, гљивица, протозаа и вируса). [19, 2]

Овим се искључују супстанце које убијају бактерије, а нису синтетисане од стране микроорганизама, и синтетички антибактеријски лекови, попут сулфонамида. [20] Антибиотици се деле на бактериостатике, који укључују антибиотике који спречавају раст бактерија али их не уништавају, и бактерициде, који укључују антибиотике који убијају бактерије. У бактерицидне антибиотике спадају: пеницилини, цефалоспорини, имипенем, аминогликозиди, еритромицин у високим концентрацијама, комбинација триметоприм-сулфаметоксазола, ванкомицин и хинолони. У бактериостатике спадају: тетрациклини, еритромицин у ниским концентрацијама, спектиномицин, линкомицин, клиндамицин, сулфонамиди и хлорамфеникол. [2]

Постоје основни постулати примене антибиотика који су од пресудног значаја за успешан исход лечења:

- Антибиотике не треба примењивати уколико нису неопходни;
- Пре започињања терапије треба имати микробиолошку потврду узорака гноја, ескудата или инфицираних ткива;
- Антибиотик би требало примењивати у адекватној дози;

- Започету терапију не би требало мењати пре истека трећег дана, колико је потребно да се установе први ефекти лечења;
- Примену антибиотика би требало да прати дренажа гнојних колекција, екцизија девитализованих ткива и отклањање страних тела;
- Након клиничког излечења, терапија се наставља још бар три дана како би се спречио рецидив;
- Контраиндикована је истовремена примена бактериостатика и бактерицида, услед њиховог супротног дејства. Наиме, бактерицидни антибиотици делују на бактерије које се деле, а бактериостатици спречавају деобу бактерија. [2]

#### Класификација антиинфективних лекова

Најчешћа подела антиинфективних лекова је према хемијској структури, механизму дејства и индикацији. [21-27]

У бета-лактамске антибиотике спадају пеницилини, цефалоспорини, монобактами и карбапенеми. [2] Антибиотици ове групе делују тако што спречавају синтезу пептидогликана ћелијског зида бактерије. Везују се за протеин назван пеницилин везујући протеин, везивно место на бактерији, након чега инхибирају транспептидациони ензим који унакрсно повезују пептидне ланце, причвршћене на основу структуре пептидогликана. Крајњи резултат је инаktivација инхибитора аутолитичких ензима у ћелијском зиду и лиза бактерије. [28]

Пеницилини се могу даље поделити на оне ужег спектра дејства (пеницилин Ф, В и оксацилин) и ширег спектра дејства (ампицилин, амоксицилин, пиперацилин) или у четири основне групе:

1. Природни пеницилини Г (бензилпеницилин) и В (феноксиметилпеницилин);
2. Пеницилаза-резистентни пеницилини (нафцилин, оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин);
3. Пеницилини са широком спектром дејства (ампицилин, амоксицилин, бекампицилин);
4. Пеницилини са проширеним спектром дејства (карбеницилин, тикарцилин, азлоцилин, мезлоцилин, пиперацилин).

Са друге стране, цефалоспорини се према времену увођења у клиничку праксу деле на четири генерације:

1. I генерација: цефазолин, цефадроксил, цефалексин, цефрадин;
2. II генерација: цефахлор, цефамандол, цефокситин, цефуросим, цефотетан;
3. III генерација: цефподоксим, цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, моксалатам;
4. IV генерација: цефепим.

У остале бета-лактамске антибиотике спадају лекови који имају бета-лактамски прстен, али не спадају ни у пеницилине ни у цефалоспорине. Тако, карбапеними поред бета-лактамског прстена имају још један Ц атом. Представници карбапенема су: имипенем, меропенем, ертапенем. Главни монобактам је азтреонам, једноставни моноциклични бета-лактам. [2, 28]

У инхибиторе синтезе протеина бактерија спадају они широког спектра дејства, попут хлорамфеникола и тетрациклина (тетрациклин, доксициклин, миноциклин, тигециклин); средњег спектра дејства, попут макролида (еритромицин, азитромицин и кларитромицин); и уског спектра дејства, попут линкозамида (клиндамицин, линкомицин), спректрограмина и линезолида. Ови бактериостатици се везују за 30С или 50С субјединицу рибозома, узрокујући реверзибилну инхибицију синтезе протеина. Аминогликозиди (гентамицин, амикацин, стрептомицин, тобрамицин, канамицин, неомицин) по механизму дејства такође припадају овој групи антибиотика. Међутим, ометајући везивање мРНК за рибозоме, иреверзибилно инхибирају синтезу протеина, што их убраја у бактерицидне антибиотике.

Антимикробни лекови који инхибирају дејство и синтезу фолата не спадају у антибиотике у ужем смислу речи. У ову групу се убрајају сулфонамиди и комбинација триметоприм-сулфаметоксазол. Механизам дејства се огледа у конкуритивном антагонизму парааминобензојеве киселине и инхибицији синтезе фолне киселине у бактеријској ћелији.

Хинолони су синтетски антимикробни лекови који спадају у групу инхибитора топоизомеразе II. Делују бактерицидно инхибирајући ензим одговоран за формирање бактеријског хромозома. Антагонистичким деловањем на топоизомеразу II (ДНК гиразу) онемогућава се транскрипција и репликација.

У групу гликопептидних антибиотика спадају ванкомицин и теикопланин. Делују тако што инхибирају синтезу ћелијског зида бактерија, механизмом различитим од механизма дејства пеницилина. Припадају бактерицидним антибиотцима.

Метронидазол је ефикасан против анаеробних бактерија, попут *Bacteriodes*, *Clostridia* spp. и неких стрептокока. Преузимајући електроне од електрон-транспортних протеина у ћелији, ремети синтезу енергијом богатих једињења.



## Епидемиологија употребе антиинфективних лекова током трудноће

Дилема сваког здравственог професионалца је везана за избор адекватне фармакотерапије у периоду трудноће. Приликом доношења одлуке, неопходно је проценити однос користи и потенцијалног ризика примене одређеног лека по мајку, односно плод. Антиинфективни лекови се убрајају у све категорије ФДА класификације, од категорије Б лекова, који су безбедни за употребу у току трудноће, до категорије Д, контраиндикованих и доказано тератогених лекова. Неки од њих могу имати токсичне ефекте након порођа.

Упркос овим чињеницама, антибиотици су једни од најпрописиванијих лекова током трудноће. У западним цивилизацијама учесталост проскрипције је велика, од 20% до 49% трудница је лечено неким од антибиотика у току трудноће. Инфекције су велики изазов за клиничаре, с обзиром да се морају третирати у току трудноће, уз вођење рачуна о потенцијалним нежељеним ефектима по плод. [37]

Резултати других студија које су испитивале преваленцу прописивања антибиотика у току трудноће су слични. Од свих антибиотика, пеницилини су најпрописиванији, док су најчешће дијагнозе респираторне и уринарне инфекције. У овој студији се бележи преваленца од 24,5%. [38]

Ситуација у погледу проскрипције антибиотика није се умногоме променила од осамдесетих година прошлог века. Студије из тог времена су показале да од свих трудница чак 66% узима бар један лек током трудноће. Просек броја коришћених лекова у трудноћи иде од 1,3 до 2,9. Од тог броја, 68% су ОТЦ препарати и 32% прописани лекови. Највише су се користили антиинфективни лекови, аналгетици и антациди. Фактори ризика за медикаментозну терапију у трудноћи, према ауторима ове студије, чини припадност белој раси, пушење, конзумирање алкохола, марихуане и кофеина. Жене са ризичним понашањем су склоније коришћењу више лекова током трудноће. [39]

Кад је реч о антибиотицима, постоје подаци који указују на повећан тренд проскрипције макролида, хинолона, тетрацилина, антиинфективних лекова за уринарне инфекције и антимикотика међу трудницама. У посматраном студијском периоду, смањена је употреба пеницилина и сулфонамида. Највећи пораст проскрипције међу трудницама је имао азитромицин, са 0,04% свих антиинфективних лекова 1998. на 10,16% 2002. године. [40]

Преваленца прописивања антиинфективних лекова се разликује у различитим земљама. Тако студија рађена у Јужној Африци говори да се међу најпрописиванијим лековима у трудноћи налазе аналгетици, антибиотици, лаксативи и антациди. [41] У Бразилу су антибиотици били на трећем месту најпрописиванијих лекова у трудноћи. [42] Куба бележи јако ниску преваленцу проскрипције, свега 4,7%. [43]

У Европи је највећа преваленца у Данској – 28,7%. [44] У Немачкој 20% трудница добије проскрипцију на антибиотик током периода гестације. [45] У Финској је 65,4% свих прописаних антиинфективних лекова обухватало пеницилине, еритромицин и пивмецилине. [46] Нешто нижа је преваленца у Мађарској – 17,2%. Већина жена је лечена пеницилинима (14,5%), потом цефалоспоринима (1,2%) и тетрациклинима (0,7%). [47]

У САД се проскрипција нитрофурантоина и сулфонамида сматра претераном. [48] У Великој Британији је 30% свих трудница било изложено дејству макар једног антиинфективног лека. [49] Преваленце су високе и у Аустралији и Канади. [50,51]

## Индикације за употребу антиинфективних лекова у трудноћи

Током трудноће дешава се неколико патофизиолошких промена у организму, чиме се повећава ризик од настанка инфекција. Долази до смањења респираторног волумена, уринарне стазе услед повећања утеруса, имунолошке адаптација ради заштите плода... У поређењу са женама које нису трудне, труднице су у повећаном ризику од инфекција појединим организмима, попут вируса инфлуенце, хепатитис Е вируса, херпекс симплекс вируса и паразита маларије. Подаци из неколико студија говоре и о повећаном ризику од кокцидоидомикозе, малих богиња и варичела.

Труднице су у повећаном ризику и од тежих облика инфекција. Тако на озбиљност инфекције вирусом инфлуенце утиче убрзан рад срца, редуковани плућни капацитет и следствена хипоксија. Током епидемије Х1Н1 вируса инфлуенце А 2009. Године, код трудница је био повишен ризик од теже клиничке слике, хоспитализације, интензивне неге и смрти у поређењу са женама које нису биле трудне.

У САД 5% свих смртних случајева због пандемије вируса чиниле су труднице. Подаци указују да је ризик од теже клиничке слике, односно хоспитализације и смрти код трудница у трећем триместру већи у односу на ранији период трудноће. [52]

Промене на нивоу имунолошког система потенцијално могу објаснити повећан ризик од настанка инфекција и њихов тежи клинички облик током трудноће. Како трудноћа напредује, ниво хормона се драматично повећава. Интеракција између полних хормона и имунског одговора је мултифакторијална и може последично утицати на многе органе. Код људи естрадиол може побољшати неке аспекте урођеног имунитета, као и целуларни и хуморални, адаптивни имунски одговор. Ниске концентрације естрадиола потенцирају одговор посредован CD4+ тип 1 Т-хелпер ћелијама (Th1) и целуларни имунитет, док високе концентрације подстичу одговор посредован CD4+ тип 2 Т-хелпер ћелијама (Th2) и хуморални имунитет.

Прогестерон може супримирати имунски одговор мајке и реметити еквилибријум Th1 и Th2 одговора. Механизми утицаја нивоа естрогена и прогестерона на имунски одговор је испитиван у ин витро студијама, не на људима. Постоје подаци који указују на очуваност или чак интензивираност неких компонентни урођеног имунитета (активност фагоцита, број неутрофила, моноцита и дендритских ћелија) током трудноће, нарочито у последња два триместра.

Јављају се и промене у нивоима цитокина: ниво интерферона  $\gamma$ , моноцита хемоатрактант протенина 1 и еотаксина је снижен код већине трудница, док су повишени нивои тумор некрозис фактора  $\alpha$ , интерлеукина-10 и фактора стимулације колонија гранулоцита. Уопштено, долази до снижавања нивоа проинфламаторних цитокина и повећања нивоа цитокина одговорних за фагоцитну активност.

Неке теорије су покушале да објасне алтерацију у имунском систему током трудноће. Најпре се сматрало да је трудноћа стање генералне имуносупресије, која омогућава толеранцију семиалогеног фетуса. Подаци из студија који указују на постојање фетус-специфичног цитотоксичног Т-ћелијског одговора оповргли су наведену теорију. Новија теорија сматра да у трудноћи долази до промене Th1 у Th2 имунски одговор. Th2 ћелије стимулишу стварање Б лимфоцита, продукцију антитела и супримирају цититоксични Т-ћелијски одговор.

Ова промена се сматра одговорном за измењен одговор на респираторне вирусне инфекције и може објаснити тежи клинички ток инфекција вирусом инфлуенце или кокцидоидомикозе, где је целуларни имунитет најважнији. Данас се трудноћа објашњава стањем модулисаног имунолошког система, не имуносупресијом. У одмаклом стадијуму трудноће долази до слабљења адаптивног имунског одговора, пада броја и функције CD4+, CD8+ и природних ћелија убица. Последица ових промена је слаб имунски одговор на инфекције вирусима, гљивицама и паразитима. Са друге стране, појачан целуларни одговор може успешно спречити настанак инфекције.

Плацента је активно имунолошко место, способно за интеракцију и одговор на патогене. Продукција проинфламаторних цитокина од стране инфициране плаценте може активирати имунски одговор мајке и довести до оштећења плаценте, спонтаног побачаја или превременог порођа. Последице могу бити дуготрајне и по фетус, у виду неуролошких секвела и оболевања у одраслом добу потомка. [52]

Најчешће инфекције у трудноћи су инфекције респираторног тракта, инфекције уринарног тракта и бактеријске вагинозе. [53]

### Инфекције уринарног тракта

Инфекције уринарног тракта су најчешћи тип инфекција у трудноћи. Карактеришу се присуством микроорганизама у генито-уринарном тракту. Клинички се могу испољити присуством бактерија у урину, без продуковања симптома, или озбиљнијим стањима, праћеним инфламаторним одговором. Уринарне инфекција тако обухватају широк спектар стања, попут асимптоматске бактериурије, уреитиса, циститиса, акутног пијелонефритиса и пијелонефритиса са бактеријемијом или сепсом. [21] Такође, могу се дефинисати као инфекције доњег тракта, у које би спадао акутни циститис, и горњег тракта, односно акутни пијелонефритис. [54-59]

## Епидемиологија инфекција уринарног тракта у трудноћи

Инфекција уринарног тракта је друго најчешће обољење у трудноћи, након анемије. Сматра се да 5-10% жена пати од уринарне инфекције током трудноће, што је и разлог 5% болничких пријема ових пацијената. [60] Преваленца асимптоматске бактеријурије у трудноћи варира од 2% до 10-13% и слична је код жена које нису трудне. Међутим, појава рекурентне бактеријурије је много чешћа током трудноће. Без адекватне терапије, 30-40% трудница са асимптоматском бактеријуријом ће развити инфекцију уринарног тракта, укључујући пијелонефритис. [54]

Акутни циститис у трудноћи има учесталост од 1% до 4%, док је учесталост акутног пијелонефритиса од 0,5% до 2%. [61] Пијелонефритис се најчешће јавља у другом и трећем триместру трудноће. Фактори ризика за настанак ове уринарне инфекције током трудноће су старост труднице испод 20 година, без ранијег порода, пушење, касно јављање лекару и негестацијски дијабетес. [54]

Иако је инциденца бактеријурије слична или благо повишена код трудница него код жена које нису трудне, могуће последице по мајку и дете могу бити озбиљне. Ризик за прогресију у пијелонефритис је 40%, а повишен је и ризик од прееклампсије, превременог порода и мале тежине бебе на рођењу. Инциденца пијелонефритиса је чешћа код трудница у односу на општу популацију, услед физиолошких промена уринарног тракта које се дешавају током трудноће. [54]

У трудноћи долази до низа структуралних и функционалних промена у уринарном тракту. Код 80% трудница се јавља дилатација уринарног тракта и блага хидронефроза услед смањења тонуса глатког мишића уретре и релаксације сфинктера. Сматра се да је за настале промене одговоран висок ниво прогестерона у трудноћи.

Истовремено, увећан утерус притиска бешику, повећавајући интравезикуларни притисак, што може код трудница довести до везико-уретралног рефлукса и ретенције урина након мокрења. Уринарна стаза и погоршање физиолошких антирефлуксних механизма је добра подлога за раст бактерија и развој инфекције. Придružени фактори ризика су биохемијске промене урина код трудница, који садржи више глукозе, аминокиселина и продуката разградње хормона, што повећава уринарни пХ. [61]

Постоје три клиничка облика уринарних инфекција код трудница: асимптоматска бактеријурија, акутни циститис и акутни пијелонефритис. [54, 60, 61]

#### Микробиологија уринарних инфекција у трудноћи

Узрочници уринарних инфекција код трудница су слични онима у општој популацији. Већину инфекција изазива *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* је одговорна за 63%-85% инфекција, *Klebsiella pneumoniae* (8%), коагулаза негативан *Staphylococcus* (до 15%) и стрептокок групе Б (2-7%). [54-60]

## Асимптоматска бактеријурија

Асимптоматска бактеријурија је присуство микроорганизама у урино култури, без икаквих клиничких манифестација. Учесталост је слична код трудница и жена које нису трудне и износи 2-13%. Без обзира што симптоми изостају, бактеријурија се мора третирати јер се у супротном код 30% пацијенткиња развије клиничка слика акутног пијелонефритиса. Код трудница постоји и додатни ризик по мајку и плод.

Код 2-10% трудница бактеријурија је узрокована сојем стрептокока групе Б, тачније *Streptococcus agalactiae* species. У том случају, увећан је ризик од превременог порођаја, док се ризик од озбиљне неонаталне инфекције увећава чак 25 пута. Ради превенције, саветује се скрининг овог соја код трудница у периоду од 35. до 37. недеље гестације. [62-66]

## Акутни циститис

Акутни циститис се јавља код 1-4% трудница. Због анатомских и физиолошких промена уринарног тракта, асимптоматска бактеријурија може прогредирати 3-4 пута чешће у акутни циститис код трудница у поређењу са пацијенткињама које нису у другом стању. Типичне клиничке манифестације су: дизурија, учестало и ургентно мокрење, бол при мокрењу, нелагодност у доњем делу абдомена, хематурија са пратећом бактеријуријом. Терапија асимптоматске бактеријурије је слична као и за акутни циститис и обухвата антибиотску терапију у трајању од 3 до 7 дана. Једна доза фосфомицина од 3 г, која се детектује у урину наредна 3 дана, показала се као ефикасна. Услед честих рецидива, саветује се скрининг урино културе. У случају хроничне инфекције, може се давати профилактички орално нитрофурантоин у дози од 50-100 мг дневно. [54, 67-70]



## Акутни пијелонефритис

Акутни пијелонефритис се јавља код 1-4% трудница. Учесталост је већа код пацијенткиња са асимптоматском бактеријуријом у поређењу са пацијенткињама без ове инфекције (13-40% наспрам 0,4%). Други фактори ризика су старост (младе труднице), пушење, нижи степен стручне спреме, касно јављање лекару, дијабетес мелитус и нефролитијаза. Акутни пијелонефритис је ретко али озбиљно обољење у трудноћи због могућих компликација, попут акутног оштећења бубрега, анемије, артеријалне хипертензије, хемоллизе, тромбоцитопеније, сепсе, септичког шока, прееклампсије и акутног респираторног дистрес синдрома. Свака десета трудница са пијелонефритисом ће имати превремени порођај, најчешће између 33. и 36. недеље. Код 80-90% трудница акутни пијелонефритис се јавља у другом и трећем триместру, када је уринарна ретенција најизразитија.

Дијагноза се поставља на основу испољених симптома: повишене температуре, грознице, мучнине, повраћања, лумбалног бола, позитивног Голдфламовог знака, бактеријурије и пијурије. Урино култура је обавезна за постављање дијагнозе. Најчешћи патогени нађени у урино култури су: *E.coli* (63-85% случајева), *Klebsiella spp.* (8%), коагулаза негативан *Staphylococci* (15%), *Staphylococcus aureus* (8%) и *Streptococcus agalactiae* (2-10%). Много ређе је инфекција узрокована *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis* и *Chlamydia trachomatis*.

Терапија пијелонефритиса захтева хоспитализацију и интравенозну администрацију антибиотске терапије бар 48 сати после снижавања температуре и повлачења симптома. Након тога, терапија се наставља оралном применом антибиотика 10 до 14 дана уз антипиретике, антиинфламаторне лекове и адекватну хидратацију труднице. Већина пацијенткиња одреагује на примењену терапију унутар 48 сати. Лекови првог избора су бета-лактами (ампицилин или цефалоспорини друге и треће генерације) у комбинацији са гентамицином или карбапенемима, у случају појаве компликација. [54, 71-76]

## Уринарне инфекције и могуће последице на трудноћу

Бактеријурија се може сматрати некомплицованом уринарном инфекцијом једино на почетку трудноће. У одмаклој трудноћи, услед бројних физиолошких промена уринарног тракта, прате је честе компликације. Најозбиљније компликације инфекције уринарног тракта у трудноћи су: мала тежина бебе на рођењу, превремени порођај, анемија, инсуфицијенција бубрега, хипертензија и системска инфекција. Повећава се и ризик од прееклампсије за 50%, највероватније путем инфламаторних процеса. Уколико се не лече, инфекције уринарног тракта у трудноћи могу повећати ризик од поремећаја у току развоја фетуса и менталне ретардације. Озбиљна компликована, односно нелечена уринарна инфекција, посебно пијелонефритис, може се сматрати системском инфекцијом.

Није утврђена каузална веза међу појаве акутног циститиса и пијелонефритиса у трудноћи и нежељених исхода исте (мале тежине на рођењу, превремени пород...) Разлог томе је што се инфекције доњег уринарног тракта лече. У литератури пак постоје подаци о повећаној учесталости превременог порођаја (најчешће између 33. и 36. недеље гестације) међу трудница леченим од пијелонефритиса током трудноће. Друге компликације укључују појаву анемије, сепсе и респираторног дистрес синдрома.

Системске инфекције су најчешћи узрок смрти трудница и породиља. Бактеријурија узрокована сојем *Streptococcus agalactiae* species је значајно повезана са повећаним ризиком за превремену руптуру мембране, превремени пород и рани развој неонаталне системске инфекције. [77-84 ]

## Лечење уринарних инфекција у трудноћи

Приликом избора терапије мора се узети у обзир више фактора, попут најчешћег изазивача инфекције, метаболизма изабраног лека, стадијума трудноће, трансплаценталне дистрибуције лека и потенцијалног утицаја на фетус. Данас не постоји званичан концензус о препорукама за лечење уринарних инфекција у трудноћи. Такође, бројне студије су навеле у резултатима да не постоји значајна предност једног антибиотика наспрам другог, већ да би терапију требало бирати према безбедносном профилу и сензитивности датог лека, као и економским факторима. Препоруке се разликују у различитим земљама. У Канади је прва линија терапије триметорпим и нитрофурантоин, док су пеницилини и цефалоспорини препорука Велике Британије.

У скандинавским земљама лекари углавном прописују бета-лактаме, нитрофурантоин и сулфонамиде. Фосфомицин трометамол се такође показао ефикасним, пацијенткиње га прихватају због лаког дозирања, чиме је обезбеђена комплијанса. Нитрофурантоин, бета-лактами, цефалоспорини, фосфомицин трометанол су лекови безбедни за примену у трудноћи и препорука су за прву линију терапије уринарних инфекција у трудноћи. [55-59, 77, 85-87]

## Респираторне инфекције у трудноћи

Клиничка слика, дијагноза и лечење респираторних инфекција су базирани на сличним принципима код трудница и жена које нису трудне. Код трудница би требало узети у обзир неколико фактора: склоност ка инфекцијама, промене у физиологији мајке и утицај инфекције и терапије на фетус.

У току трудноће, услед компензаторне респираторне алкалозе, долази до повећавања  $pO_2$  и снижавања  $pCO_2$  у поређењу са женама које нису трудне. Упоредо са увећавањем утеруса, дијафрагма се може подићи за 4 цм, док се обим груди може повећати за 2 цм и више. Функционални резидуални капацитет плућа (FRC) се снижава за 20% у току друге половине трудноће, услед снижавања експираторног резервног волумена и резидуалног волумена. Функција дисајних путева је очувана одржавањем вредности форсираног еспиријума у првој секунди (FEV1) и односа FEV1/FVC. Најзначајнија промена респираторних параметара у трудноћи је повећање вентилације у миру за око 50%. Пратеће увећање вентилације није синхронизовано са адекватним повећањем утроска кисеоника (разлика за 20%). Због ових промена, труднице су у већем ризику за развој хипоксије и ацидозе него жене које нису трудне.

Оксигенација мајке је очувана током трудноће, долази само до повећања притиска кисеоника услед хипервентилације. На мукози горњих партија респираторног тракта, хистолошким испитивањем је утврђена хиперемија, хиперреактивност жлезда, повећање активности фагоцита... Ове промене узрокују симптоме назалне пуноће и епикстаксе код трудница.

Симптоме диспнеје у току трудноће има 60% до 70% трудница. Симптоми се најпре јављају у току првог, односно другог триместра, да би се усталили у трећем триместру трудноће. Механизам настанка није у потпуности разјашњен. Један од разлога је прогестероном-индукована хипервентилација. Иако се диспнеја сматра нормалном појавом у трудноћи, услед физиолошких промена, тахипнеја се сматра патолошком.

Труднице су такође у већем ризику за настанак акутног едема плућа због претходних обољења, потенцијалних компликација у трудноћи (прееклампсија/еклампсија, перипартум кардиомиопатија, мултипле гестације, пијелонефритис...) и лекова који се дају у превенцији превременог порођаја (токолитици, магнезијум-сулфат, кортикостероиди).

Код трудница је повећан ризик од настанка аспирационе пнеумоније услед смањења тонуса езофагеалног сфинктера и повећања интраабдоминалног притиска. Ризик је највећи током самог порођаја, а на њега могу утицати седативи, анестетици, аналгетици и дуготрајно лежање.

Алтерације имунског одговора утичу на чешће теже облике инфекција код трудница. Показано је да смртност мајке и плода најчешћа код тешких инфекција SARS коронавирусом, инфлуенца А вирусом субтипа H1N1 и других изазивача пнеумонија.

Већина акутних респираторних инфекција, као што су акутни, некомплицовани бронхитис, фарингитис, риносинуситис и грип/прехлада је изазвана вирусима и не захтева антибиотску терапију. У проспективним студијама је показано да трећину респираторних инфекција у трудноћи прате симптоми обољења доњег респираторног тракта: тешко дисање, плитко дисање, „визинг“, цијаноза. Најчешћи изазивачи су риновируси, респираторни синцитијални вирус, коронавируси и вирус инфлуенце. [88-95]

## Најчешће респираторне инфекције и њихово лечење

Адекватан приступ трудницама са респираторним инфекцијама се одвија у две фазе. Иницијална је иста код трудница и жена које нису трудне. Она укључује узимање детаљне анамнезе, физикални преглед и одређивање диференцијалних дијагноза. Патолошке промене у трудноћи су појава тахипнеје, тахикардије и смањења сатурација кисеоником. Друга фаза обухвата процену ризика прописане терапије по мајку и плод. [88]

Најчешће респираторне инфекције у трудноћи су прехлада, бронхитис, синуситис, грип и пнеумонија. [88]

Као код жена које нису трудне, симптоми прехладе или грипа у трудноћи су углавном благи и спонтано нестају у току 10 дана, изузев кашља који траје дуже. Терапија избора је инхалација и примена ацетаминофена, уколико је прехлада праћена температуром. Температура може указати на озбиљнију прехладу, док су неке од великих епидемиолошких студија указале на повезаност фебрилности у прехлади код трудница са поремећајима на рођењу. Мање од 2% трудница ће имати секундарни бактеријски синуситис и захтевати антибиотску терапију. [88, 90]

Акутни бронхитис подразумева инфламаторно обољење бронхија, са клиничком сликом у којој доминирају симптоми попут кашља и избацивања спутума. Уколико кашаљ перзистира дуже од 5 дана, диференцијално дијагностички би требало раздвојити бронхитис од грипа. Код трудница код којих се развије фебрилност, већа је вероватноћа да ће оболети од грипа и пнеумоније него од бронхитиса и прехладе.

У 90% случајева изазивачи бронхитиса су вируси: вирус инфлуенце типа А и Б, вирус параинфлуенце 3, коронавирус, аденовирус, метапнеумовирус, риновирус и респираторни синцитијални вирус. Ретко су изазивачи *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* или *Bordetella pertussis*. На ове патогене би требало посумњати уколико се кашаљ дуго задржи. Терапија акутног бронхитиса је иста као терапија прехладе/грипа. [88]

Труднице са прехладом су у већем ризику за настанак риносинусита. Узрочници готово свих риносинуситиса су вируси, а свега неколико ће развити секундарну бактеријску инфекцију. Некомпликовани акутни вирусни риносинуситис обично траје 7 до 10 дана. Перзистентни симптоми који трају дуже од 10 дана без знакова клиничког побољшања, температура већа од 39 степени, пурулентни назални садржај, бол у глави који траје три или четири дана у континуитету, погоршање тегоба након очекиваног трајања вирусног риносинусита (5-6 дана) указује на бактеријски облик синуситиса. Антибиотска терапија укључује примену амоксицилина са клавулантском киселином 2000 мг / 125 мг у трајању од 5 до 7 дана. Примена левофлоксацина и доксицилина се избегава у трудноћи, због потенцијално ефекта на хрскавицу, кости и зубе фетуса. Према ограниченим подацима из студије, показано је да је доксицилин безбеднији за употребу него други тетрациклини. Додатно, у терапији се могу користити назални иригатори морске соли, ацетаминофен и кортикостероидни назални спрејеви (беклометазон, будесонид). [88, 91]

Пандемије грипа 1918, 1957. и 2009. су биле повезане са повећањем морбидитета и морталитета међу трудницама. Због потенцијалног ризика за настанак тешке инфекције вирусом инфлуенце, у већини земаља се препоручује имунизација трудница током периода гестације. Уколико дође до инфекције, лек избора у трудноћи је оселтамивир. [88, 92]

Инциденца пнеумоније код трудница је слична као код жена које нису трудне и износи 0,2 до 8,5 случајева на 1.000 трудница. Пнеумонија у трудноћи је повезана са високим морбидитетима мајке и фетуса, док је смртност ниска и ретка. Фактори ризика за настанак пнеумоније у трудноћи су: анемија, астма, пушење, злоупотреба супстанци, АИДС/ХИВ и терапија имunosупресивима. Симптоми настају нагло и обухватају

фебрилност, пелвични бол у грудима, плитко дисање, кашаљ и стварање пурулентног спутума. Уколико су поред кашља и фебрилности присутни тахикардија, тахипнеја, смањена сатурација кисеоника, знаци консолидација на плућима, индикован је рендгенски снимак плућа, што у овом случају не би требало избегавати због трудноће. Количина апсорбованог зрачења од стране фетуса је мања од 0,01 mGy, дакле доста испод доза повезаних са било каквим краткорочним и дугорочним последицама. [88, 93, 94]

Труднице са пнеумонијом су у повећаном ризику од превременог порођаја и пулмонарног едема. Студије су такође доказале већу учесталост мале тежине на рођењу деце трудница са пнеумонијом наспрам оних које нису боловале од пнеумоније. Услед елевације дијафрагме за 4 цм, смањења функционалног резидуалног капацитета, повећања потрошње кисеоника и осталих физиолошких промена у трудноћи, труднице су склоније настанку тежег облика пнеумоније. Поменуте промене такође узрокују смањену толеранцију хипоксије од стране трудница, респираторну алкалозу због тахипнеје и следствен смањен проток крви кроз утерус. Узевши све у обзир, бројне смернице саветују пријем трудница у болницу ради детаљнијег мониторинга до клиничког побољшања.

Лек избора за фебрилност у пнеумонији код трудница је ацетаминофен. Сатурација кисеоника се мора држати на нивоу изнад 95% како би се обезбедила адекватна сатурација фетуса. Како су најчешћи изазивачи пнеумоније *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, вируси, *Legionella*, *Staphylococcus aureus*, и грам-негативни бацили, препорука за антибиотску терапију је амоксицилин или амоксицилин са клавуланском киселином + азитромицин. За пацијенткиње алергичне на пеницилине, лек избора је клиндамицин. Хоспитализоване пацијенткиње могу захтевати терапију антипнеумококним бета-лактамом, попут цефтриаксона, цефотаксима, ампицилин-сулбактама уз азитромицин. Пацијенткиње алергичне на цефалоспорине се лече клиндамицином + азтреонам, а у случају тешке пнеумоније и поменуте алергије препорука је ванкомицин (како би се обезбедило дејство на МРСА и резистентан сој *S. pneumoniae*) уз азитромицин и азтреонам.



Тетрациклине, кларитромицин и флуорохиноле би требало избегавати у трудноћи. Кларитромицин је показао тератогеност у студијама на животињама, нема података из студија на људима. Неки од аутора су навели повећан ризик од побачаја након употребе кларитромицина у трудноћи. Флуорохинолони су изазвали феталну артропатију и малформације у студијама на животињама. Међутим, безбедна употреба код трудница је забележена уз препоруку за употребу, уколико алтернативе нису довољно ефикасне и безбедне. Доксициклин се показао безбеднијим за употребу у трудноћи у односу на остале тетрациклине, иако се ризик не може у потпуности искључити.

Варичела-зостер пнеумонија се развија код 10% до 20% трудница заражених малим богињама. Клиничка слика је тешка и смртност мајки износи 40%. Лекови избора су ацикловир и валацикловир, којима се спречава респираторна инсуфицијенција и смрт мајке. Због великог ризика за настанак компликација и феталних и неонаталних секвела, имунизација мајке је неопходна. [88, 93, 94]

## Антиинфективни лекови и ризик од конгениталних малформација

Уопштено говорећи, лекови се не могу прецизно класификовати у тератогене или нетаротогене, не узимајући у обзир пут примене, дозу, трајање терапије и период гестације када се терапија примењује. Са друге стране, под конгениталном аномалијом се може сматрати анатомски дефект, али и метаболичка и функционална аномалија (укључујући менталну ретардацију) узрокована генетским алтерацијама или дејством физичког, хемијског и инфективног агенса. Највећи тератогени ризик је у периоду од треће до осме недеље након зачећа (5. до 10. недеља гестације). Прекид терапије у 10. недељи због ризика од тератогеног ефекта неће умногоме умањити исти.

Фетотоксични ефекат представља нежељено дејство лека и обухвата функционални дефект. Фетотоксични могу бити нестероидни антиинфламаторни лекови јер могу изазвати превремено затварање дуктуса артериозуса. Фетотоксичне ефекте лекова на когнитивне функције и развој мозга је јако тешко уочити, с обзиром да нису акутни и потребно је праћење детета кроз период детињства како би се учили.

Поред анатомских дефеката, по неким ауторима, тератогеност укључује и:

- Неуспех имплантације и побачај;
- Мајор и минор структуралне дефекте;
- Редукцију интраутериног раста;
- Смрт фетуса;
- Постнаталне ефекте.

Листу лекова безбедних за употребу у трудноћи треба пажљиво тумачити. Малом броју лекова је испитивана безбедност и процењен ризик за појаву токсичности – смрти фетуса, структурних малформација и функционалних дефеката. Све трудноће имају базални ризик од настанка конгениталних малформација, који износи 2-3%.

Подаци о безбедности лекова се углавном добијају из ретроспективних случај-контрола студија, које само потврђују повезаност експозиције и дефекта по рођењу без утврђивања каузалне везе. Опсервационе студије и прикази случаја не узимају у обзир многе „збуњујуће“ варијабле, попут узимања бројних лекова у различитим дозама за различите индикације од стране мајке, придружених обољења мајке, комплијансу и реалну изложеност леку. [96, 97]

Неколико опсервационих студија је испитивало повезаност употребе антиинфективних лекова током трудноће и ризика за настанак конгениталних малформација. Услед ниске преваленце ових аномалија у општој популацији (1-3%), већина студија је имала мали узорак и последичну мању снагу.

Амоксицилин и остали лекови из групе пеницилина се најчешће користе у трудноћи. Делују на грам-позитивне аеробе, већину грам-негативних анаероба и аероба, хеликобактер, ентеричке бациле, спирохете... Пролазе кроз плаценту и постижу терапијске концентрације у амнионској течности. На основу резултата студија, ови лекови се нису показали тератогеним. У периоду трудноће постоји потенцијална измена у дозирању у смислу краћег дозног интервала, односно повећања дозе како би се постигла слична плазма концентрација као и код жена које нису трудне. Фармакокинетички параметри, волумен дистрибуције и ренални клиренс се могу повећати током другог и трећег триместра трудноће. [103-109]

Бројни аутори су испитивали повезаност примене бета-лактама (амоксицилина, цефалоспорина, амоксицилин+клавуланска киселина) са ризиком за настанак конгениталних малформација. Резултати су исти: нема статистички значајног повећања ризика. [103-109] Постоји преко 25.000 публикованих случајева употребе амоксицилина током трудноће без повећаног ризика за спонтани побачај, конгениталне малформације, интраутерину смрт фетуса или неонаталне компликације. Једино у две студије је амоксицилин повезан са ризиком за расцеп усана, иако је забележени ризик био благо повишен у односу на базални ризик у општој популацији за ову малформацију (30 на 1.000 рођења). [104, 107] У рандомизираној, контролисаној студији над 4.826 трудница, примећена је повезаност некротизирајућег ентероколитиса новорођенчади са применом амоксицилина са клавуланском киселином током трећег триместра трудноће. [101]

У већини студија спроведених на животињама такође није примећена повећана учесталост конгениталних малформација, нпр. код мишева третираних дозама амоксицилина 3-7 пута већим од хуманих доза или код свиња третираних амоксицилином са клавуланском киселином у дози од 600 мг/кг од дванаестог до четрдесет другог дана гестације. Једино се у студији на мишевима третираним дозама 6-7 пута већим од хуманих терапеутских доза појавила повећана учесталост ембрионске смрти. [101]

Цефалоспорини и пеницилини су прва линија терапије већине инфекција у трудноћи. Саветује се употреба старијих генерација цефалоспорина. Цефалексин, цефахлор, цефотаксим и цефуроксим неће утицати на ризик од настанка нежељених исхода трудноће. Цефактриаксон није повећао ризик од настанка малформација у експерименталним студијама на пацовима. [101, 108, 109]

Две ретроспективне студије су показале потенцијалну повезаност примене цефалоспорина у трудноћи и расцепа усана код новорођенчади, као и појаву кардиоваскуларних поремећаја у периоду одрастања. [101, 102, 108, 109] Каузалност примене цефалоспорина и конгениталних малформација би требало детаљније испитати, упркос томе што бројне популационе случај-контрола студије нису доказале статистички значајно повећање у односу на базални ризик. [110]

На основу података из студија спроведених на животињама и неколико студија на људима, азитромицин није повезан са повећаним ризиком за настанак конгениталних анормалија, односно нежељеног исхода трудноће. [110-115] При терапеутским дозама, азитромицин нема тератогени ризик, те спада у категорију Б, према ФДА класификацији, као и еритромицин. Иако постоје студије које говоре у прилог настанку хипертрофичне стенозе пилоруса након примене овог лека у прве две недеље по рођењу. [113] Примењен у најчешћој индикацији, за инфекције горњег респираторног тракта, код 123 труднице није довео до пораста инциденце малформација у односу на 1-3% инциденце у општој популацији која није на терапији. [113]

Кларитромицин припада категорији Ц, према ФДА класификацији. Тератогени ефекти, попут изазивања расцепа непца, кардиоваскуларних анормалија и рестрикције феталног раста, јавили су се у студијама на животињама (пацови, мајмуни, мишеви, зечеви) и у концентрацијама 2 до 17 пута већим од оних примењених у терапији на људима. Овај лек се не препоручује за употребу код трудница, изузев у случају непостојања терапијске алтернативе. [116-119]

Нитрофурантоин припада категорији Б, док се у литератури јавља напомена да га не би требало користити у термину порођаја. Разлог овоме су студије које су показале повећан ризик за настанак иктеруса уколико се користи у последњих 30 дана трудноће. У контраиндикацијама за употребу стоји примена од 38. до 42. недеље гестације, током порога и када је он индикуван услед неонаталне анемије. Нитрофурантоин може индуковати хемолитичку анемију фетуса или новорођенчета са дефицитом глукозо-6-фосфат дехидрогеназе. [120-124]

Фосфомицин, који се најчешће користи у терапији уринарних инфекција у трудноћи, није показао ризик од настанка малформација у репродуктивним студијама на животињама. [125-129]

Триметоприм се избегава у првом триместру трудноће, јер делује као антагониста фолне киселине и повећава ризик од настанка дефекта неуралне цеви. У студијама на животињама је узроковао ембрионалне и дефекте по рођењу, док се исто није потврдило у студијама на људима. Комбинацију триметоприм-сулфаметоксазол треба избегавати у последњем триместру услед потенцијалног утицаја сулфонамида да истисне билирубин из везе са албумином и следствено повећа ризик од настанка иктеруса. [129]

Хинолони и флуорохинолони се често користе у терапији инфекција уринарног тракта. Према FDA класификацији, сврстани су у категорију Ц. Контраиндикувана је примена у току трудноће услед тератогеног дејства и могућег оштећења зглобне хрскавице фетуса. Повезаност примене флуорохинолона и настанка артропатије је забележена у студијама на животињама. До сада није забележен нежељени ефекат флуорохинолона на хрскавицу, као ни повећање инциденце конгениталних анормалија након терапије овим лековима у току трудноће. [130]

У студији Loebstein R, Addis A, Ho E et al. није било статистички значајне разлике у инциденци дефекта на рођењу, спонтаних побачаја, превремених порођаја између групе од 200 трудница које су биле на терапији флуорохинолонима наспрам контролне групе исте величине узорка на терапији антибиотицима безбедним за употребу у току трудноће. Иста студија је навела повећање учесталости тзв. „терапијских абортуса“ услед већег потенцијалног тератогеног ризика у односу на реалан ризик примене ових лекова у трудноћи. [131] Многи други аутори су потврдили наведене резултате. [132, 133] Ципрофлоксацин је од стране ФДА одобрен у постекспозиционој профилакси и терапији антракса код трудница.

Аминогликозидни антибиотици припадају категорији Д, према ФДА класификацији. Стрептомицин може довести до оштећења слуха плода, гентамицин припада категорији Ц уз напомену да се користи само код врло тешких инфекција грам негативним бактеријама. Фармакокинетика ових лекова у трудноћи је измењена, јер долази до увећања клиренса лека. У студијама на животињама након примене стрептомицина, гентамицина, неомицина, амикацина, тобрамицина и канамицина долазило је до ирверзибилног вестибуларног и аудиолошког оштећења. [134] У литератури постоји неколико приказа случаја глувоће код деце чије су мајке у току трудноће биле на терапији стрептомицином. [135-144] Новији подаци опсервационих студија нису показали повезаност употребе аминогликозида током трудноће и ототоксичности новорођенчета.

Тетрациклини пролазе плаценту и достижу концентрацију у плазми пупчане врпце и амниотској течности које су 60%, односно 20% нивоа концентрације лека у крвотоку мајке. Припадају категорији Д, према ФДА класификацији. Тератогени су, могу довести до хепатотоксичности мајке и акумулације у костима и зубима фетуса. Након ин утеро експозиције тетрациклинима у другом и трећем триместру трудноће, може доћи до дисколорације зуба и инхибиције раста тубуларне кости фетуса. Студије указују да су ови нежељени ефекти јако ретки након примене доксициклина, чиме он спада у групу безбеднијих тетрациклина за употребу у току трудноће и у педијатријској популацији. [145]

Ризик за дисколорацију млечних зуба се јавља након четири или пет месеци гестације, када почиње процес калцификације зуба. Међутим, ризик од мањих малформација је повишен након употребе тетрациклина у првом триместру трудноће. Студије указују и на повишен ризик од изазивања дефекта неуралне цеви и кардиоваскуларних малформација након терапије окситетрациклином. [145-149]

Највећа мета-анализа које је испитивала тератогене и токсичне ефекте 11 најчешће коришћених антибиотика широког спектра дејства анализирао је сву доступну литературу у периоду од 1940. до 2005. године. Тератогени потенцијал се описно рангирао од „непостојећи“ (пеницилин Г и ВК), „мало вероватан“ (амоксицилин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксициклин, левофлоксацин и рифампицин) до „неодређени“ (клиндамицин, гентамицин и ванкомицин). Свих 11 антибиотика продире кроз плаценту. Хлорамфеникол, клиндамицин, гентамицин, рифампицин и ванкомицин достижу концентрације у циркулацији пупчане врпце једнаке оној у крвотоку мајке. Ципрофлоксацин, клиндамицин, левофлоксацин и ванкомицин достижу концентрације у амнионској течности које су веће од оних у крвотоку мајке. Користећи ФДА процену ризика, од испитиваних лекова, у категорију Б су сврстани амоксицилин, клиндамицин, пеницилин Г, пеницилин ВК и ванкомицин; у категорију Ц хлорамфеникол, ципрофлоксацин, гентамицин, левофлоксацин и рифампицин; а у категорију Д само доксициклин. [101]

#### Антиинфламаторни лекови

Главни антиинфламаторни лекови су гликокортикоиди и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Гликокортикоиди спадају у стероидне хормоне, док нешто другачију хемијску грађу и слично антиинфламаторно дејство поседују нестероиди. [2, 150]



Нестероидни антиинфламаторни лекови су међу највише коришћеним лековима. Данас је на тржишту доступно преко 50 различитих НСАИЛ-а. С обзиром да су индиковани у терапији учесталих симптома, попут бола, главобоље, прехладе и грипа и да су доступни без лекарског рецепта, често се користе и у трудноћи. Студије показују да у САД једна од четири труднице користи неки од ОТС регистрованих нестероидних антиинфламаторних лекова. У првом триместру их користи 22,6% трудница, а међу најчешће коришћеним су ибупрофен, аспирин и напроксен. [151]

### Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

Први представник ове групе лекова је ацетилсалицилна киселина. Поред аспирина, овде спадају и деривати сирћетне киселине (индометацид, диклофенак, кеторолак, толметин), деривати пропионске киселине (ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен), оксиками (пироксикам), фенамати (меклофенамат, мефенамична киселина), пиразолони (фенилбутазон, оксифембутазон) и остали (сулиндак, кеторолак). Сви НСАИЛ-и обухватају разноврсне агенсе који имају различите хемијске структуре. Поседују три главна ефекта:

- Антиинфламаторне ефекте – модификују инфламаторне реакције;
- Аналгетске ефекте – ублажавају одређене типове боли;
- Антипиретичке ефекте – снижавају повишену телесну температуру.

Сви наведени ефекти се остварују инхибицијом арахидонске циклооксигеназе, те следственом инхибицијом продукције простагландина, тромбоксана и простацikliна. С обзиром да су ове супстанце медијатори у процесу запаљења, примена нестероидних антиинфламаторних лекова као инхибитора доводи до смиривања и повлачења знакова запаљења. НСАИЛ-и могу своје ефекте ређе остварити и другим механизмима, чиме их можемо сврстати у групу „осталих“ антиинфламаторних лекова. [2, 150]

Постоје два типа циклооксигеназе – ЦОКС-1 и ЦОКС-2. ЦОКС-1 је конститутивни ензим, присутан у свим ткивима, укључујући и тромбоците. Има надзорну улогу у организму и задужена је за одржавање хемостазе ткива. Њена улога у току живота се врло мало мења. ЦОКС-2 се налази у ћелијама које учествују у процесима запаљења, попут леукоцита и макрофага. Индукована је у запаљенским ћелијама, када се оне активирају. ЦОКС-2 је одговорна за производњу простагландинских медијатора инфламације. [2, 150]

Инхибицијом ЦОКС-2 добија се антиинфламаторно дејство нестероидних антиинфламаторних лекова, тачније тражени терапеутски ефекат. Инхибиторним деловањем на ензим ЦОКС-1 добијају се нежељена дејства, посебно она у гастроинтестиналном тракту. [2, 150]

За антиинфламаторно дејство НСАИЛ-а, поред инхибиције ензима циклооксигеназа, задужени су у мањој мери и други механизми. Претерано реактивни кисеонични радикали, створени у инфламацији, могу узроковати оштећење ткива. Сулиндак и други НСАИЛ-и који имају јак ефекат на уклањање слободних радикала могу допринети смањењу даљег оштећења ткива. Ацетилсалицилна киселина може инхибирати експресију појединих транскрипционих фактора НФ-кБ, који имају кључну улогу у транскрипцији гена за синтезу фактора инфламације. [2, 150]

Од НСАИЛ-а који се тренутно користе, потентни антиинфламатори су индометацин и пироксикам, док парацетамол не поседује антиинфламаторно дејство. [2, 150]

Поред антиинфламаторног дејства, ови лекови испољавају антипиретички и аналгетски ефекат. Нормална телесна температура је регулисана у центру у хипоталамусу задуженом за одржавање баланса између продукције и губитка топлоте. Повишена телесна температура настаје када постоји поремећај у овом центру. Нестероидни антиинфламаторни лекови делују антипиретички тиме што подесе центар у хипоталамусу на нормалне вредности. У тренутку, терморегулациони системи (дилатација периферних крвних судова, знојење...) активирају се у циљу смањења повишене телесне температуре. Ово се постиже инхибицијом стварања простагландина у хипоталамусу.

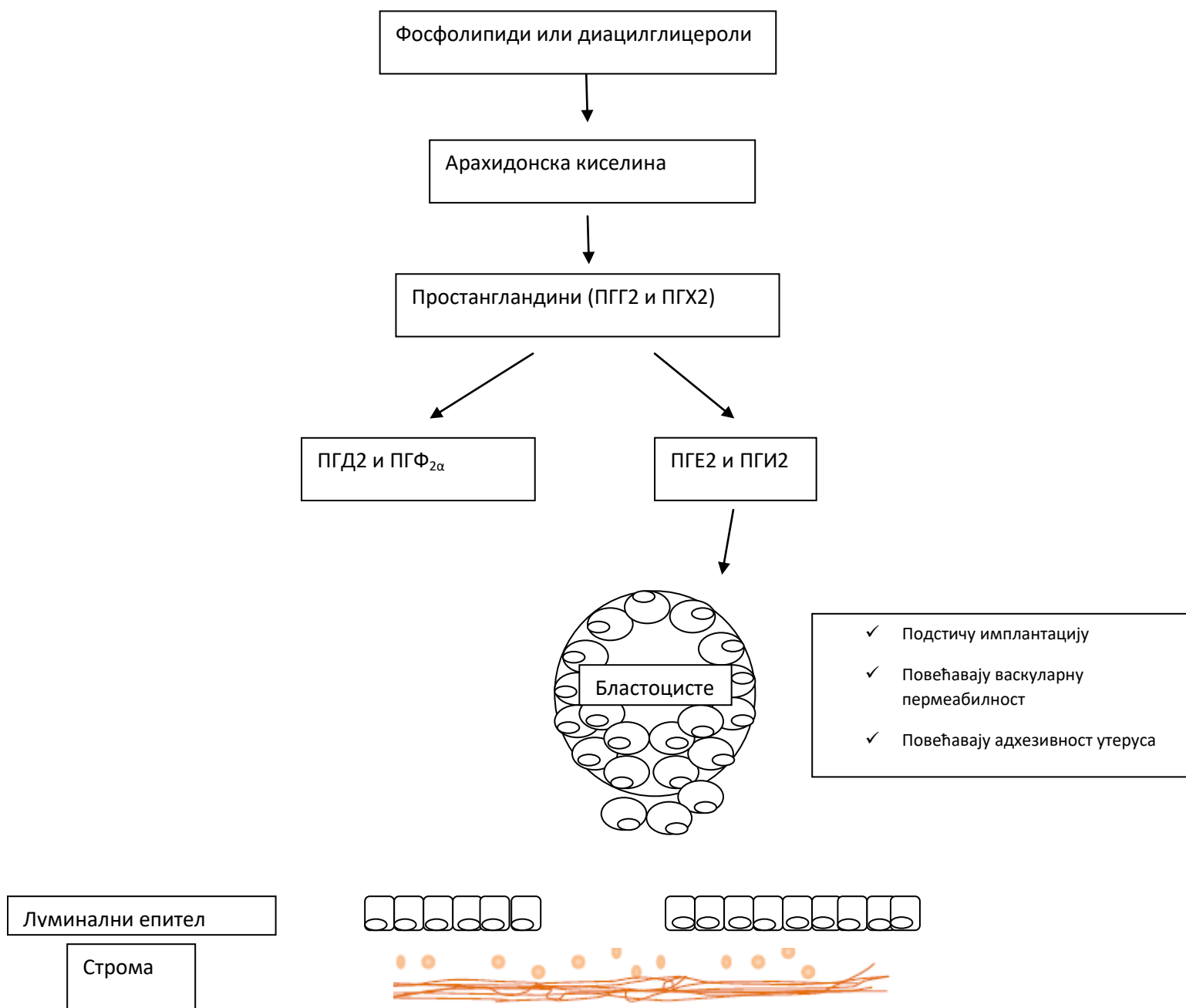
Током запаљенске реакције, бактеријски ендотоксини се ослобађају из макрофага пироген интерлеукин ИЛ-а, који у хипоталамусу стимулише стварање простагландина из групе Е. Ослобођени простагландини доводе до пораста вредности на коју је подешена температура тела. Сматра се да поред простагландина постоји низ медијатора који утичу на термостат у хипоталамусу. Стога је јасно да се антипиретички ефекат НСАИЛ-а остварује додатним, необјашњеним механизмима. [2, 150]

Нестероидни антиинфламаторни лекови се користе за лечење акутних и хроничних запаљења чији узрок није инфективне природе, попут реуматоидног артритиса, реуматске грознице, анкилозирајућег спондилитиса, бурзитиса и слично. Ефикасни су и против болова који су удружени са инфламацијом или оштећењем ткива. Смањујући продукцију простагландина, смањена је сензитизација ноцицептора медијаторима инфламација, чиме долази до ублажавања бола. Из тог разлога су ефикасни у отклањању бола код артритиса, бурзитиса, бола мишићног и везивног порекла, зубобоље, дисменореје, бола после порођаја, бола услед метастаза у костима. Могу се комбиновати са опиодима и смањити потребу за истима. Ефикасност код главобољи, поред аналгетског ефекта, може бити последица изостанка вазодилататорног дејства простагландина на церебралне крвне судове. [2, 150]

Теоретски, на основу основног механизма дејства ових лекова, постоји бојазан да примена нестероидних антиинфламаторних лекова, попут индометацина, ибупрофена, ацетилсалицилне киселине и целекоксиба, може утицати на имплантацију ембриона.

Инхибирајући ЦОКС, НСАИЛ-и инхибирају синтезу простангладина у већини органа, укључујући репродуктивни систем. Тиме може доћи до патолошке имплантације и губитка ембриона. У студијама на пацовима је доказано да примена индометацина и целекоксиба доводи до статистички значајне редукције децидуализације утеруса. Овим је потврђена важна улога простангладина у процесу имплантације ембриона и даљим догађајима. [152]

Сматра се да простангладини играју кључну улогу у свим репродуктивним процесима, укључујући овулацију, имплантацију и менструацију. Ензими циклооксигеназе (ЦОКС-1 и ЦОКС-2) медијатори су конвертовања арахидонске киселине у простангладин Х<sub>2</sub>, који се даље конвертује у различите простангладине под дејством специфичних синтаза. Ранија ин витро истраживања су показала високе нивое простангладин синтазе (ПГДС) и простациклин синтазе (ПГИС) у раној фази трудноће пацова. Студије на људима су доказале повезаност ниских нивоа фосфолипазе А<sub>2</sub>, који ослобађа арахидонску киселину из мембране фосфолипида, ЦОКС-2 и следствено простангладина са неуспехом имплантације зигота код пацијенткиња са рекурентним побачајима. У студијама на мишевима је такође доказана важна улога у процесу имплантације, с обзиром да није дошло до исте због недостатка ензима ЦОКС и фосфолипазе А<sub>2</sub>. Простангладини утичу на васкуларну пермеабилност утеруса и одржавање тзв. „прозора за имплантацију“. Стога инхибиција синтезе простангладина потенцијално може утицати на репродуктивне процесе, што и јесте предмет истраживања бројних студија. [152-156]



Слика 1. Улога простангландина у имплантацији ембриона. [152]

## Антиинфламаторни лекови у трудноћи

Нестероидни антиинфламаторни лекови се сматрају безбедним за употребу до трећег триместра трудноће. У току трећег триместра применом ових лекова повећава се ризик за прерано затварање дуктуса артериозуса, изузев ниских доза ацетилсалицилне киселине, која има индикацију за употребу у току трудноће. [157, 158]

Наиме, ниске дозе ацетилсалицилне киселине се користе за лечење прееклампсије код трудница са антифосфолипидним синдромом и пацијенткиња које подлежу ин витро фертилизацији, односно интрацитоплазматској инсеминацији. Ниске дозе ацетилсалицилне киселине су доказале добар безбедносни ризик без статистички значајног утицаја на појаву крварења код мајке и беба на узорку од 32.000 трудница. [159, 160] Нема довољно података о безбедности употребе инхибитора циклооксигеназе-2 у трудноћи, стога се саветује да се ови лекови избегавају. Слична ситуација је и са ацетилсалицилном киселином у средњим и високим дозама. ФДА је класификовала ацетилсалицилну киселину у категорију Ц и Д, са напоменом да је контраиндикована примена у трећем, а опрезна примена у првом и другом триместру. Показано је да може продужити трудноћу, повећати губитак крви током порођаја и повећати учесталост мртворођености. Ибупрофен је класификован у категорију Б и Д, уз напомену да је контраиндикована примена у трећем триместру трудноће, јер може довести до продужетка трудноће, превременог стезања дуктуса артериозуса и смањења амнионске течности. Примена у првом и другом триместру се саветује уз опрез. Парацетамол се категорише у Б, чиме се његова примена у току трудноће сматра безбедном. [2, 161-164]

Безбедносни профил и ризик од настанка нежељених ефеката током примене у трудноћи највише зависе од времена узимања НСАИЛ-а, дозе и типа антиинфламаторног лека.

У студијама на популацији од 200.000 трудница, међу којима је преко 11.000 трудноћа било изложено дејству НСАИЛ-а, није било статистички значајне разлике у учесталости мускулоскелеталних и кардиоваскуларних малформација, у поређењу са трудницама које нису биле изложене дејству ових лекова. Нешто већа, али статистички безначајна повезаност примећена је приликом примене ибупрофена у првом триместру трудноће и настанка структурних дефеката на срцу. [162-164]

Примена нестероидних антиинфламаторних лекова у трећем триместру трудноће повећава ризик од настанка малформација. Инхибиција синтезе простагландина применом НСАИЛ-а или високе дозе ацетилсалицилне киселине у трећем триместру може узроковати превремено затварање дуктуса артериозуса. Индометацин и ибупрофен имају већи ризик за ово нежељено дејство, док примена ацетилсалицилне киселине, према резултатима неких студија, може повећати ризик за фетално и неонатално крварење.

Повезаност примене нестероидних антиинфламаторних лекова и ризика за спонтане побачаје је испитивана у бројним студијама са опречним резултатима. У студији на 1.097 трудница, примена НСАИЛ-а у првих 14 дана гестације је била повезана са ризиком од спонтаног побачаја у поређењу са контролном групом трудница које су примале ацетаминофен и нису биле изложене дејству осталих нестероидних лекова. Поред лекова, фактори ризика за спонтани побачај су примена терапије дуже од 14 дана и мањи индекс телесне масе (БМИ). Резултати студије су у корелацији са хипотезом да основним механизмом деловања нестероидних антиинфламаторних лекова, инхибицијом синтезе простагландина долази до отежане имплантације ембриона и следствено повећања ризика за побачај. У студији других аутора, након изостављања бројних варијабли које могу утицати на негативан исход трудноће, повећан ризик од спонтаних побачаја настао услед примене нестероидних антиинфламаторних лекова није забележен. Наиме, фактори ризика за спонтани побачај, поред примене НСАИЛ-а, укључују и старост мајке, дијабетес, обољење штитасте жлезде, присуство поремећаја коагулације крви, пушење, инфламаторне болести, претходни спонтани побачаји, ин витро фертилизација...

На основу наведеног, не може се доћи до јасног закључка о повећаној учесталости спонтаних побачаја након примене нестероидних антиинфламаторних лекова у трудноћи.

Даље студије су неопходне како би се утврдило да ли ризик заиста постоји, нарочито приликом краткотрајне примене ових лекова (<24-48 ч).

Недостатак података у литератури постоји и за примену високих доза ацетилсалицилне киселине током трудноће и периода лактације. Салицилати у средњим и високом дозама пролазе плаценту и улазе у феталну циркулацију. Забележени су случајеви примене високих доза ацетилсалицилне киселине и повећања феталног морталитета, заостатка интраутериног раста плода, појаве интоксикације, патолошког крварења и неонаталне метаболичке ацидозе (приликом примене дозе од 2,4 г ацетилсалицилне киселине дневно). Попут НСАИЛ-а, примена ацетилсалицилне киселине непосредно пред порођај може довести до превременог затварања дуктуса артериозуса.

ФДА је у званичном саопштењу из 2015. на основу прегледа литературе закључила да су подаци из студија неконзистентни како би утврдили повезаност примене НСАИЛ-а и побачаја. Студије су имале бројне лимите: није идентификован разлог примене нестероидних антиинфламаторних лекова (могуће је да су примењивани како би сузбили симптоме побачаја, попут болних грчева), студије су искључивале труднице са терапијски индукованим абортусом на терапији НСАИЛ-има и нису бележиле период гестације на старту студије. Последњи податак је од нарочите важности, с обзиром да ризик од спонтаног побачаја варира у зависности од недеље гестације и по правилу не може да се деси после 20. недеље. [165]



## Циљеви и хипотезе

А) Истраживање има два циља:

- Главни циљ студије је да се испита ефекат саветовања трудница од стране клиничког фармаколога о употреби лекова током трудноће, као и утицај датог савета на исход трудноће.
- Испитаће се и учесталост урођених аномалија и фетотоксичних ефеката код трудница које су узимале антиинфективне и антиинфламаторне лекове.

Б) Хипотезе:

- Саветовање трудница о употреби лекова у току трудноће од стране стручног лица (клиничког фармаколога) смањује број намерних прекида трудноће;
- Код трудница које су прошле саветовање клиничког фармаколога није повећана учесталост аномалија у односу на општу популацију трудница које се нису саветовале;
- Не постоји повећана учесталост аномалија и фетотоксичних ефеката у студијској популацију у односу на популацију трудница која није узимала антиинфективне лекове;
- Не постоји повећана учесталост аномалија и фетотоксичних ефеката у студијској популацији у односу на популацију трудница која није узимала антиинфламаторне лекове.

## Материјал и метод

### А. Врста студије: Клиничка опсервациона студија – студија пресека

Спроведена је студија пресека на студијској популацији која је обухватила 751 трудницу. У популацију су укључене труднице које су дошле у саветовалиште Службе за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу у периоду од 1997. године до 2012. године, и биле на терапији благим аналгетикама, односно антиинфективним лековима. Коначна укупна популација је износила 284 труднице. Након добијања усмене сагласности о учествовању у истраживању, 91 трудница је интервјуисана телефоном. Подаци који су прикупљени током интервјуа су: подаци о запослењу, ниво образовања, исход трудноће након саветовања од стране клиничког фармаколога (намерни побачај, спонтани побачај или порођај), тежина детета на рођењу, време и начин порођаја, број претходних намерних и спонтаних побачаја, број деце, примена фолне киселине као профилаксе конгениталних аномалија, присуство конгениталних аномалија или било каквог поремећаја у развоју детета. Информације везане за примену лекова, попут имена лека, дозе, недеље гестације у којој је лек примењен, трајање терапије у данима и савет дат од стране клиничког фармаколога су прикупљени из медицинских картона пацијенткиња архивираних у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу.

Б. Популација која се истражује: Популација обухвата све труднице које су потражиле савет у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац у периоду 1997-2012. године – 751 трудница. Од тога је издвојена субпопулација свих оних које су узимале антиинфективне и антиинфламаторне лекове. Из студије су искључене пацијенткиње које су долазиле по савет пре узимања антиинфективних и антиинфламаторних лекова.

В. Узорковање: Узорковања неће бити јер је испитивањем обухваћена цела популација.

Г. Варијабле које се мере у студији:

- Старост трудница (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Запосленост (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом);
- Ниво образовања (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом);
- Гестацијска старост (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Дијагноза због које пацијенткиња прима један или више лекова (сазнаје се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Трудноћа по реду (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом);
- Тежина детета на рођењу (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом);
- Начин порађања (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
  - Природним путем
  - Царским резом
- Време порођаја (сазнаје се на основу података датих приликом телефонског разговора са пацијенткињом)
  - Порођај у термину
  - Преверемени порођај

- Да ли је трудница претходно имала спонтани побачај и број побачаја (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Да ли је трудница претходно имала намерне побачаје и број побачаја (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Да ли је претходно имала деце и број деце (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Лекови које трудница прима током трудноће (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње)
  - Генерички назив лека;
  - Дневна доза лека;
  - Дужина примене лека;
  - Недеља трудноће у којој почиње примена лека;
  - Да ли је лек коришћен током тератогеног периода.
- Да ли је коришћена профилакса (одговарајућа доза фолне киселине) за аномалије? (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње);
- Савет клиничког фармаколога (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње)
  - Савет за промену терапије (мање тератогени лек који до тада није био коришћен);
  - Процена базалног ризика за настанак малформација (једнаком нивоу у општој популацији);
  - Процена умереног ризика за настанак малформација;
  - Процена високог ризика за настанак малформација;
  - Други савет.
- Исход трудноће (прати се на основу увида у медицински картон пацијенткиње)
  - Извршен намеран побачај;
  - Дошло је до спонтаног побачаја;
  - Рођење детета

- Да ли постоји урођена аномалија или не (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера);
- Врста аномалије (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера);
- Да ли постоји било какав поремећај у развоју детета на самом рођењу и шта је примећено током развоја (податак најпре добијен из телефонског раговора са пацијенткињом, у случају потврдног одговора проверен у медицинској документацији дечијих и школских диспанзера).

Д. Снага студије и величина узорка: Снага студије Р је 0,8;  $\alpha$  је 0,05, претпостављена разлика у учесталости између група је 15%. Саветовање код клиничког фармаколога се показало да има бољу предиктивну вредност за позитивне исходе трудноће у односу на FDA класификацију, док није било статистички значајне разлике у предвиђању негативних исхода међу ова два мерила. [166] Потребна величина узорка је 571 пацијенткиња. Узорковања неће бити јер је испитивањем обухваћена цела популација.

Студија је одобрена од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац и спроведена у складу са принципима Хелсиншке декларације о испитивањима на људима.

## Статистика

Стандардна дескриптивна статистика је коришћена како би описала студијску популацију, њене карактеристике и изложеност антиинфективним и антиинфламаторним лековима. Аритметичка средина и стандардна девијација су рачунате за све континуалне варијабле. За категоријске варијабле су коришћени проценти. Нормалност расподеле варијабле је рачуната Колмогоров-Смирноф тестом. Уколико је иста доказана, користио се Студентов Т-тест, у супротном разлика међу групама за континуалне варијабле (интервјуисане и неинтервјуисане пацијенткиње) рачуната је непараметријским, Ман-Витнијевим тестом. Хи-квадрат тест је коришћен за одређивање разлике у учесталости. Разлика међу групама је статистички значајна, уколико је  $p < 0.05$ . Израчунат је сирови и прилагођени odds ration (OR) и 95% интервал поверења за све варијабле које су праћене у студијској популацији. Иста статистика је одвојено рађена за групу пацијената која је интервјуисана телефоном и за оне које то нису и чији су подаци обрађени из доступне медицинске документације. Логистичком регресијом је испитиван утицај независних и збуњујућих варијабле на исходе у студији. Најпре је урађена униваријантна логистичка регресија за сваку појединачну варијаблу. Мултиваријантни модел логистичке регресије је конструисан како би испитао утицај сваке појединачне варијабле након подешавања осталих варијабле. Интеракција међу појединим варијаблама и потенцијални утицај на исход су такође испитани и исказани odds ratio-ом, интервалом поверења и  $p$  вредношћу. Урађени су модели логистичке регресије за све статистички значајне варијабле са утицајем на исходе који су испитивани у студији. Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптимални модел. Статистичка анализа је урађена на РС рачунару применом лиценцираног статистичког пакета IBM SPSS 21.0.

## Резултати

У периоду од 1997. до 2012. године укупно 751 трудница је посетила Службу за клиничку фармакологију Универзитета у Крагујевцу ради саветовања о употреби лекова током трудноће. Од укупног броја пацијенткиња, 284 труднице, односно 38% је користило благе аналгетике или антиинфективне лекове. Ове пацијенткиње су сачињавале студијску популацију. Унутар студијске популације, телефонским интервјуом је испитивана 91 трудница, док је остатак од 193 труднице био анализиран на основу доступних података у медицинској документацији.

Карактеристике популације су биле сличне међу групама. Није било статистички значајне разлике у просечној старости међу групама, интервјуисаних и неинтервјуисаних трудница ( $p = 0.1$ ).  $28.1 \pm 5.5$  година у групи трудница које су интервјуисане телефоном ( $n = 91$ ) и  $27.8 \pm 5.0$  година у групи трудница са којима није контактирано телефоном ( $n = 193$ ). Није било статистички значајне разлике међу групама у погледу гестацијске старости у тренутку узимања антиинфламаторних и антиинфективних лекова ( $p = 0.988$ ). Износила је у недељама  $11.61 \pm 7.124$ , за групу трудница које нису интервјуисане телефоном, и  $11.48 \pm 7.303$ , за групу трудница које су интервјуисане телефоном. Најраније су се труднице јављале по савет Служби за клиничку фармакологију у 3. недељи гестације у обе групе, а најкасније у 33. недељи гестације у групи анкетираних трудница, односно у 36. недељи код трудница чији су подаци обрађивани на основу доступне медицинске документације.

Заједничке карактеристике популације са упоредном анализом статистичке значајности су приказане у табели 1.

	Неанкетиране труднице (n = 193)			Анкетиране труднице (n = 91)			
	Просечна старост ± сд	Минимум	Максимум	Просечна старост ± сд	Минимум	Максимум	P value
Старост труднице (у годинама)	27,75±5,027	17	42	28,08±5,484	17	40	p = 0.1
Гестацијска старост у тренутку консултовања клиничког фармаколога (у недељама)	11,48±7,303	3	36	11,61±7,124	3	33	p = 0.988
Дужина примене лека (у данима)	11.5 ± 7.3	1	18	5,68±3,685	1	24	p = 0.188

Табела 1. Карактеристике популације анкетираних и неанкетираних трудница

Није било статистички значајне разлике у запослености трудница међу групама. Међутим, како су труднице анкетиране телефонским путем, више варијабли је праћено са потенцијалним утицајем на исход трудноће, попут трудноће по реду, тежине детета на рођењу, броја деце, броја претходних спонтаних и/или намерних побачаја, дужине примене одређеног лека, недеља трудноће у којој је започета терапија и трајање трудноће у недељама. Преглед наведених карактеристика у популацији анкетираних трудница је дат у табели 2.



	Просек $\pm$ сд	Минимум	Максимум
Трудноћа по реду	1,89 $\pm$ 1,005	1	5
Тежина детета на рођењу (у грамима)	3418 $\pm$ 558,788	2150	4850
Број деце	1,93 $\pm$ 0,755	1	4
Број претходних спонтаних и/или намерних побачаја	0,24 $\pm$ 0,691	0	4
Почетак примене лека (у недељи трудноће)	8,01 $\pm$ 7,968	1	33
Дужина трајања трудноће (у недељама)	36,87 $\pm$ 8,601	4	41

Табела 2. Карактеристике популације анкетираних трудница

Разлог јављања по савет у Службу за клиничку фармакологију је био сличан у обе популације, анкетираних и неанкетираних трудница. По савет о избору терапије инфекција је долазило 96% неанкетираних и 91% анкетираних трудница, док је свега по 8 њих у свакој групи долазило по савет приликом примене терапије болних стања. Најчешће инфекције су захватале респираторни и уринарни тракт.

Један или више антиинфективних лекова током трудноће користило је 85% трудница из целе студијске популације, док је 15% њих користило један или више аналгетика. У оквиру студијске популације од 284 труднице, 67% пацијенткиња је користило антиинфективне и антиинфламаторне лекове током тератогеног периода.

Саветовање од стране клиничког фармаколога је било слично, без статистички значајне разлике унутар студијске популације. Више од половине трудница је добило процену базалног ризика од примењеног лека (52,1% неанкетираних трудница и 51,6% анкетираних трудница). Остала расподела процене ризика је приказана на графицима 1. и 2.

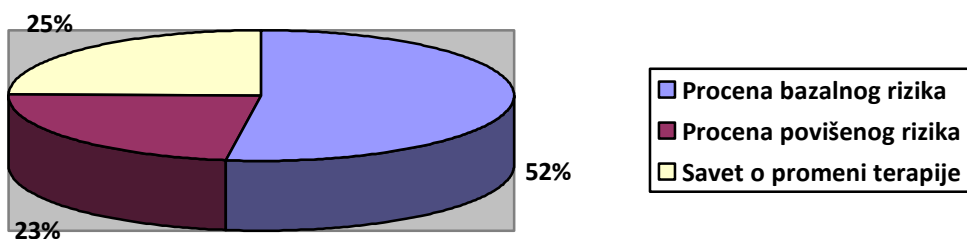


График 1. Савет клиничког фармаколога у групи неанкетираних трудница

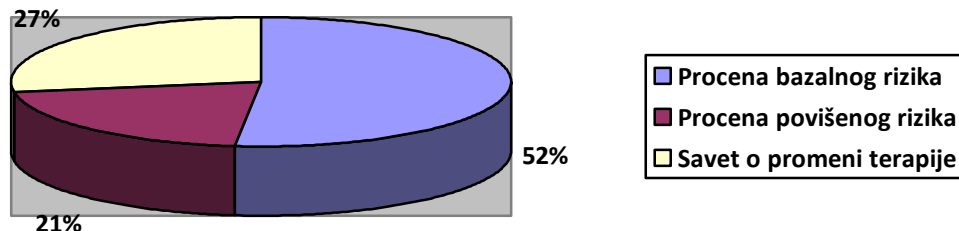


График 2. Савет клиничког фармаколога у групи анкетираних трудница

По савет и процену ризика за настанак конгениталних малформација након употребе једног лека долазило је 65% трудница, док 35% трудница то чини након терапије са више лекова.

У популацији анкетираних трудница, највећи број порођаја је био природним путем у термину са рођењем детета. Осам трудноћа се завршило намерним, а пет спонтаним побачајем.

Од 91 труднице, 13 је имало раније спонтане побачаје, 10 намерне побачаје.

Две труднице су родиле децу са конгениталним аномалијама, док је десеторо деце имало поремећаје у развоју, који су у овој студији дефинисани као присуство астме и алергијских манифестација током одрастања, гојазности и кардиоваскуларних проблема у развоју детета. Као превенцију конгениталних аномалија, 50,5% трудница није узимало фолну киселину, док 49,5% трудница то јесте чинило.

У погледу терапије антиинфективних лекова, најчешће коришћени међу неанкетираним трудницама су аминогликозиди (50 трудница), цефалоспорини (39 трудница) и пеницилини (34 труднице). У групи анкетираних трудница највише прописивани су тетрациклини (21 трудница), аминогликозиди (16 трудница) и пеницилини и цефалоспорини (12 трудница). Расподела употребе антиинфективних лекова у обе групе трудница је приказана на графику 3.

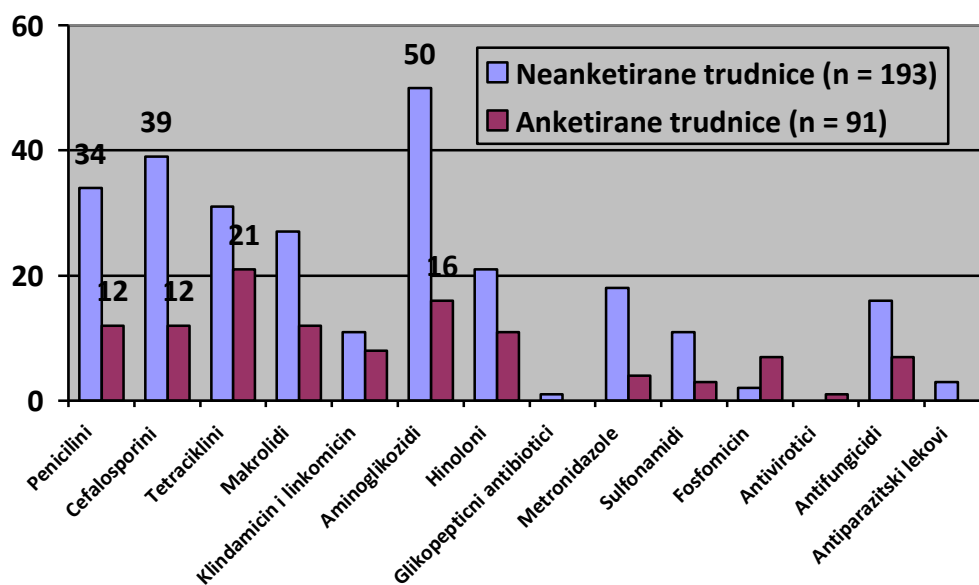


График 3. Употреба антиинфективних лекова међу неанкетираним и анкетираним трудницама

Терапија бола у групи неанкетираних трудница се најчешће базирала на примени деривата пропионске киселине, деривата сирћетне киселине и ацетилсалицилне киселине. У другој групи, анкетираних трудница, деривати пропионске и сирћетне киселине су најчешће примењивани, као и ацетаминофен. Расподела употребе антиинфламаторних аналгетика у обе групе трудница је приказана на графику 4.

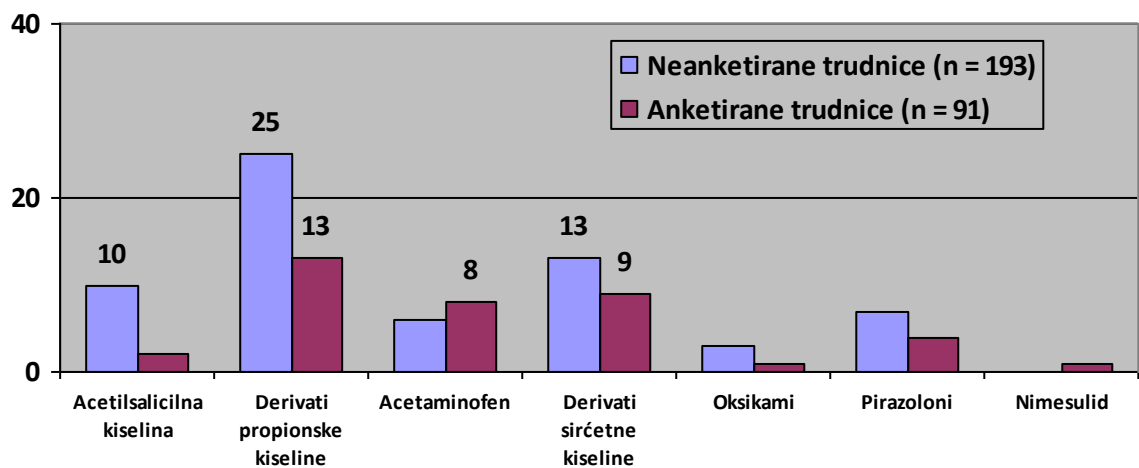


График 4. Употреба антиинфламаторних лекова међу неанкетираним и анкетираним трудницама

Табела 3. – Антиинфективни и антиинфламаторни лекови коришћени у студијској популацији

Група лекова или појединачни лек	Неанкетиране труднице (n = 193)	Труднице интервјуисане телефоном (n = 91)
Пеницилини	34 (17,9%)	12 (13,2%)
Цефалоспорини	39 (20,5%)	12 (13,2%)
Тетрациклини	31 (16,3%)	21 (23,1%)
Макролиди	27 (14,2%)	12 (13,2%)
Клиндамицин и линкомицин	11 (5,8%)	8 (8,8%)
Аминогликозиди	50 (26,3%)	16 (17,6%)
Хинолони	21 (11,1%)	11 (12,1%)
Гликопептидни антибиотици	1 (0,5%)	0 (0%)
Метронидазоле	18 (9,5%)	4 (4,4%)
Сулфонамиди	11 (5,8%)	3 (3,3%)
Фосфомицин	2 (1,1%)	7 (7,7%)
Антивиротици	0 (0%)	1 (1,1%)
Антифунгициди	16 (8,4%)	7 (7,7%)
Антипаразитски лекови	3 (1,6%)	0 (0%)
Ацетилсалицилна киселина	10 (5,3%)	2 (2,2%)
Деривати пропионске киселине	25 (13,2%)	13 (14,3%)
Ацетаминофен	6 (3,2%)	8 (8,8%)
Деривати сирћетне киселине	13 (6,8%)	9 (9,9%)
Оксиками	3 (1,6%)	1 (1,1%)
Пиразолони	7 (3,7%)	4 (4,4%)
Нимесулид	0 (0%)	1 (1,1%)

## Група трудница које су интервјуисане телефоном

Мултиваријантном логистичком регресијом је од стране клиничког фармаколога испитиван утицај појединих варијабли на вероватноћу процене ризика од конгениталне аномалије или фетотоксичности као „високе“ у групи трудница које су интервјуисане телефоном ( $n = 91$ ). Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптимални модел (Cox Snell R square = 0.056, Nagelkerke R Square = 0.113). Модел логистичке регресије описује одлуку о процени ризика следећом једначином:

$$\log(\text{odds}) = -1.466 + 3.285 * \text{тетрациклини} + 20.888 * \text{тератогени период.}$$

Други исход који је анализиран у групи од 91 труднице интервјуисане телефоном је присуство било каквог поремећаја у развоју детета. Резултати анализе су указали да међу укљученим варијаблама једино примена цефалоспорина у току трудноће има статистички значајан ефекат на овај исход. Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптималан модел (Cox Snell R square = 0.056, Nagelkerke R Square = 0.113). Модел логистичке регресије описује вероватноћу за настанак поремећаја у развоју детета следећом једначином:

$$\log(\text{odds}) = 0.693 + 1.806 * \text{цефалоспорини.}$$

Трећи исход који је испитиван у овој популацији је ризик од спонтаног или намерног побачаја. Употреба тетрациклина током трудноће и процена „високог“ ризика за конгениталне аномалије и фетотоксичност од стране клиничког фармаколога је имала статистички значајан утицај на овај исход.

Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптимални модел (Cox Snell R square = 0.089, Nagelkerke R Square = 0.16). Модел логистичке регресије је описан следећом једначином:

$$\log(\text{odds}) = 0.431 + 0.353 * \text{тетрациклини} + 1.658 * \text{процена „високог“ тератогеног ризика.}$$

Бинарном логистичком регресијом је такође испитиван утицај свих праћених варијабли на одређени исход код трудница које нису анкетирани путем телефона. Пратио се утицај поменутих варијабли на три исхода:

1. Процена повишеног ризика за настанак конгениталних аномалија, од стране клиничког фармаколога;
2. Побачај (спонтани или намерни) као исход трудноће;
3. Присуство поремећаја у развоју детета.

На први исход, тј. процену повишеног ризика од стране клиничког фармаколога, статистички значајан утицај су имале следеће варијабле: примена тетрациклина и намерни побачај као исход трудноће. Од 91 труднице, колико је користило антиинфективне и антиинфламаторне лекове током тератогеног периода, клинички фармаколог је дао процену да је повишен ризик у односу на базални ниво у општој популацији код 19 пацијенткиња, од којих је 13 било на терапији тетрациклина. Статистичка значајност варијабле „употреба тетрациклина“ је потврђена Пирсоновим Хи-квадрат тестом са вредношћу  $p = 0,000$ .

У популацији трудница које су испитиване телефонским путем, дошли смо до податка да је укупно било осам намерних побачаја. Од тога је код шест пацијенткиња, након примене одређених антиинфективних и антиинфламаторних лекова, клинички фармаколог проценио повишен ризик од настанка конгениталних аномалија. Статистичка значајност варијабле „намерни побачај“ је потврђена Пирсоновим Хи-квадрат тестом са вредношћу  $p = 0,001$ .

Сирови OR (odds ration), интервала поверења (CI) и  $p$ -вредности за испитиве варијабле су дати у табели 4.



Варијабле	Процена повишеног ризика од стране клиничког фармаколога		
	Сирови OR	95% интервал поверења	p-вредност
Старост труднице	1,045	0,851 – 1,284	p = 0,675
Образовање труднице	0,030	0,000 – 1,917	p = 0,098
Запосленост труднице	0,433	0,071 – 2,629	p = 0,363
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	1,076	0,950 – 1,219	p = 0,246
Дијагноза труднице	1,932	0,116 – 32,060	p = 0,646
Трудноћа по реду	2,262	0,783 - 6,535	p = 0,132
Начин порађања	3,841	0,502 – 29,406	p = 0,195
Термин порођаја	1,130	0,057 – 22,290	p = 0,936
Спонтани побачај	0,173	0,004 – 8,225	p = 0,373
Претходни спонтани побачаји	1,606	0,331 – 7,789	p = 0,557
Намерни побачај	1,671	није могуће одредити	p = 0,999
Претходни намерни побачаји	0,387	није могуће одредити	p = 1,000
Тежина на рођењу	1,001	0,999 – 1,002	p = 0,329
Број деце	0,809	0,219 – 2,990	p = 0,750
Употреба пеницилина	1,527	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба цефалоспорина	1,030	0,158 – 6,719	p = 0,975
Употреба тетрациклина	0,051*	0,014 - 0,186	p = 0,000
Употреба макролида	0,498	0,082 – 3,017	p = 0,448
Употреба аминогликозида	0,575	0,098 – 3,377	p = 0,540
Употреба клиндамицина и линкомицина	1,377	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба хинолона	2,632	0,163 – 34,166	p = 0,528

Употреба метронидазола	4,784	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба фосфомицина	2,071	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба антимицотика	1,205	0,082 – 17,683	p = 0,892
Употреба антивиrotика	1,793	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба деривата пропионске киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба парацетамола	1,359	0,062 – 29,709	p = 0,864
Употреба деривата сирћетне киселине	2,381	0,362 – 15,679	p = 0,367
Употреба оксикама	5,351	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба пиразолона	1,615	није могуће одредити	p = 0,999
Дужина примене терапије	0,945	0,811 – 1,101	p = 0,468
Почетак терапије (недеља трудноће)	0,889	0,656 – 1,206	p = 0,451
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,998
Да ли је примењена фолна киселина?	1,327	0,323 – 5,453	p = 0,694
Намерни побачај	0,063*	0,007 – 0,597	p = 0,016
Трајање трудноће	0,995	0,642 – 1,421	p = 0,821
Присуство конгениталних аномалија	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 1.000
Присуство поремећаја у развоју	2,081	0,222 – 19,538	p = 0,521

Табела 4. Сирови OR, 95% интервал поверења (CI) и p-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије, p < 0.05

У табели 5. је приказана вредност прилагођеног OR (adjusted odds ration), 95% интервала поверења (CI) и р-вредност статистички значајних варијабли у групи анкетираних трудница.

Процена повишеног ризика од стране клиничког фармаколога			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Намерни побачај	0,147	0,020 - 1,075	р = 0,059
Употреба тетрациклина	12,645	3,554 – 44,991	р = 0,000

Табела 5. Прилагођени OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$$p < 0.05$$

Након прилагођавања, утицај варијабле „намерни побачај“ више није био статистички значајан фактор за праћени исход, тачније за процену повишеног ризика од стране клиничког фармаколога.

Други исход који је праћен у популацији трудница анкетираних телефоном је исход трудноће, односно спонтани или намерни побачај. Варијабле које су показале статистички значајан утицај су: трудноћа по реду, број деце, број претходних спонтаних побачаја, примена тетрациклина и процена повишеног ризика за појаву конгениталних анормалија. Пирсоновим Хи-квадрат тестом је потврђен статистички значајан утицај процене повишеног ризика на појаву намерних и/или спонтаних побачаја са  $p = 0,005$  и примене тетрациклина са  $p = 0,033$ .

Од 13 побачаја у популацији од 91 труднице, 6 трудница је било на терапији тетрациклинима. Такође, 7 од 13 трудница је имало процену повишеног ризика од стране клиничког фармаколога.

Сирови OR (odds ratio), интервала поверења (CI) и р-вредности за испитаве варијабле су дати у табели 6.

Побачај (намерни или спонтани)			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Старост труднице	1,081	0,919 – 1,272	p = 0,345
Запосленост труднице	1,722	0,331 – 8,963	p = 0,344
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	1,169	0,984 – 1,389	p = 0,075
Дијагноза труднице	0,712	0,038 – 13,332	p = 0,820
Број деце	9,083	1,599 – 51,586	p = 0,013
Претходни спонтани побачај	33,400	1,173 – 950,803	p = 0,040
Трудноћа по реду	0,102	0,021 – 0,490	p = 0,004
Употреба пеницилина	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба цефалоспорина	0,493	0,053 – 4,603	p = 0,535
Употреба тетрациклина	3,714*	1,037 – 13,309	p = 0,044
Употреба макролида	1,074	0,173 – 6,657	p = 0,939
Употреба аминогликозида	0,399	0,045 – 3,538	p = 0,410
Употреба клиндамицина и линкомицина	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999

Употреба хинолона	2,575	0,380 – 17,450	p = 0,332
Употреба метронидазола	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	8,647	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба фосфомицина	0,000	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба антимицотика	0,496	0,046 – 5,406	p = 0,565
Употреба антивиrotика	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба деривата пропионске киселине	1,441	0,103 – 20,080	p = 0,786
Употреба парацетамола	2,392	0,127 – 45,223	p = 0,561
Употреба деривата сирћетне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба оксикама	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба пиразолона	8,117	0,396 – 166,268	p = 0,174
Дужина примене терапије	0,636	није могуће одредити	p = 1,000
Почетак терапије (недеља трудноће)	0,162	није могуће одредити	p = 1,000
Трајање трудноће	3,244	није могуће одредити	p = 0,995
Примена фолне киселине	-10,340	није могуће одредити	p = 0,999
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	1,191	није могуће одредити	p = 1,000
Процена повишеног ризика	0,156*	0,045 – 0,545	p = 0,004

Табела 6. Сирови OR, 95% интервал поверења (CI) и p-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије, p < 0.05

У табели 7. је приказана вредност прилагођеног OR (adjusted odds ration), 95% интервала поверења (CI) и р-вредност статистички значајних варијабли у групи анкетираних трудница.

Побачај (намерни или спонтани)			
Варијабле	Прилагођени OR (adjusted OR)	95% интервал поверења (CI)	р-вредност
Процена повишеног ризика	0,156*	0,045 – 0,545	p = 0,004
Употреба тетрациклина	1,423	0,300 – 6,753	p = 0,657

Табела 7. Прилагођени OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$$p < 0.05$$

Након прилагођавања, утицај варијабле „примена тетрациклина“ више није био статистички значајан фактор за праћени исход, тачније појаву спонтаног или намерног побачаја.

Трећи исход који је праћен у популацији трудница анкетираних телефоном је присуство поремећаја у развоју. Једино је примена цефалоспорина показала статистички значајан утицај на овај исход. У студијској популацији било је укупно 10 поремећаја у развоју детета, који су укључивали бронхијалну астму, појаву гојазности, алергија и кардиоваскуларне сметње. Четири од десет трудница чија су деца имала неки од наведених поремећаја у развоју биле су на терапији цефалоспоринима. Пирсоновим Хи-квадрат тестом је потврђен статистички значајан утицај примене цефалоспорина на појаву поремећаја у развоју детета са  $p = 0,024$ .

Сирови OR (odds ration), интервала поверења (CI) и р-вредности за испитаве варијабле су дати у табели 8.

Поремећај у развоју детета			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Старост труднице	0,874	0,682 – 1,120	р = 0,287
Запосленост труднице	0,140	0,001 – 14,912	р = 0,409
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	0,875	0,753 – 1,018	р = 0,083
Дијагноза труднице	није могуће одредити	није могуће одредити	р = 0,999
Број деце	0,160	0,025 – 1,019	р = 0,052
Претходни спонтани побачај	није могуће одредити	није могуће одредити	р = 0,999
Претходни намерни побачаји	није могуће одредити	није могуће одредити	р = 0,998
Трудноћа по реду	0,920	0,110 – 7,676	р = 0,938
Порођај у термину	није могуће одредити	није могуће одредити	р = 0,999
Тежина на рођењу	1,000	0,998 – 1,003	р = 0,767
Употреба пеницилина	0,275	0,042 – 1,785	р = 0,176
Употреба цефалоспорина	0,143*	0,031 – 0,651	р = 0,012
Употреба тетрациклина	0,979	0,128 – 7,476	р = 0,984
Употреба макролида	2,805	није могуће одредити	р = 0,999
Употреба аминогликозида	1,166	0,175 – 7,771	р = 0,874
Употреба клиндамицина и линкомицина	0,300	0,025 – 3,603	р = 0,342

Употреба хинолона	0,286	0,022 – 3,759	p = 0,341
Употреба метронидазола	3,929	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	5,605	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба фосфомицина	0,367	0,024 – 5,510	p = 0,468
Употреба антимицотика	1,469	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба антивиротика	8,097	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба деривата пропионске киселине	0,645	0,037 – 11,361	p = 0,765
Употреба парацетамола	6,381	0,907 – 44,905	p = 0,063
Употреба деривата сирћетне киселине	4,267	0,677 – 26,892	p = 0,122
Употреба пиразолоне	8,625	0,491 – 151,639	p = 0,141
Дужина примене терапије	0,982	0,820 – 1,175	p = 0,839
Почетак терапије (недеља трудноће)	1,017	0,791 – 1,307	p = 0,897
Трајање трудноће	0,493	0,049 – 4,921	p = 0,547
Примена фолне киселине	2,446	0,526 – 11,368	p = 0,254
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	0,331	0,036 – 3,050	p = 0,329
Процена повишеног ризика	2,571	0,305 – 21,668	p = 0,385

Табела 8. Сирови OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,  $p < 0.05$



У табели 9. је приказана вредност прилагођеног OR (adjusted odds ration), 95% интервала поверења (CI) и р-вредност статистички значајне варијабле у групи анкетираних трудница.

Поремећај у развоју детета			
Варијабле	Прилагођени OR (adjusted OR)	95% интервал поверења (CI)	р-вредност
Употреба цефалоспорина	0,164*	0,038 – 0,708	р = 0,015

Табела 9. Прилагођени OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$$p < 0.05$$

## Група трудница које нису интервјуисане телефоном

У групи од 193 труднице са којима није контактирано телефоном, ризик од настанка конгениталних аномалија процењен као висок од стране клиничких фармаколога такође је анализиран као категорички исход методама логистичке регресије. Варијабле укључене у регресију су употреба тетрациклина, аминогликозида, хинолона, деривата пропионске киселине и било ког другог лека током тератогеног периода. Backward Stepwise Deletion метод је коришћен како би се пронашао оптималан модел (Cox Snell R square = 0.215, Nagelkerke R Square = 0.323). Регресиони модел је описан следећом једначином:

$$\log(\text{odds}) = -3.505 + 2.013 * \text{тетрациклини} + 1.113 * \text{аминогликозида} + 1.355 * \text{хинолони} + 1.117 * \text{деривати пропионске киселине} + 1.179 * \text{употреба лекова током тератогеног периода.}$$

Бинарном логистичком регресијом је испитиван утицај свих праћених варијабли на исход трудноће код трудница које нису анкетирани путем телефона. Статистички значајан утицај су имале следеће варијабле: старост труднице и податак да ли је лек примењен у тератогеном периоду или не. Од 123 труднице које су користиле антиинфективне и антиинфламаторне лекове током тератогеног периода, клинички фармаколог је дао процену повишеног ризика у односу на базални ниво у општој популацији за њих 38. Статистичка значајност варијабле „примена лека у тератогеном периоде“ је потврђена Пирсоновим Хи-квадрат тестом са вредношћу  $p = 0,001$ .

Старост труднице у тренутку посете Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу такође статистички значајно утиче на процену ризика и савет клиничког фармаколога. Од 44 труднице којима је процењен повишен ризик од настанка конгениталних аномалија након примене испитиваних лекова, шест трудница је било старости од 29 година и 6 старости од 23 године. Пирсоновим Хи-квадрат тестом није утврђена статистичка значајност,  $p = 0,228$ .

Од антиинфективних лекова, примена тетрациклина, аминогликозида и хинолона је показала статистички значајан утицај на процену повишеног ризика за настанак конгениталних аномалија у трудноћи. У студијској популацији трудница које нису интервјуисане телефоном, 31 пацијенткиња је током трудноће узимала неки од тетрациклина, од тога је код 18 процењен повишени ризик. Аминогликозиде је примало укупно 50 трудница, док је код 17 процењен повишен ризик. Од 21 труднице која је била на терапији хинолонима, код 9 је процењен повишен ризик за појаву аномалија. Статистичка значајност за све наведене варијабле се потврдила Пирсоновим Хи-квадрат тестом (редом  $p = 0,000$ ;  $p = 0,050$ ;  $p = 0,030$ ).

Сирови OR (odds ration), интервала поверења (CI) и р-вредности за испитиве варијабле су дати у табели 10.

Процена повишеног ризика од стране клиничког фармаколога			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Старост труднице	0,871*	0,782 – 0,970	р = 0,012
Запосленост труднице	1,486	0,495 – 4,464	р = 0,48
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	1,059	0,949 – 1,182	р = 0,306
Дијагноза труднице	1,717	0,154 – 19,182	р = 0,661
Употреба пеницилина	1,369	0,404 – 4,645	р = 0,614
Употреба цефалоспорина	0,453	0,148 – 1,386	р = 0,165
Употреба тетрациклина	0,084*	0,033 – 0,218	р = 0,000
Употреба макролида	0,463	0,148 – 1,451	р = 0,186
Употреба аминогликозида	0,361*	0,158 – 0,829	р = 0,016
Употреба клиндамицина и линкомицина	2,923	0,422 – 20,241	р = 0,277
Употреба хинолона	0,204*	0,069 – 0,602	р = 0,004
Употреба гликопептидних антибиотика	5,549	није могуће одредити	р = 1,000
Употреба метронидазола	0,615	0,159 – 2,385	р = 0,482
Употреба сулфонамида	0,261	0,066 – 1,037	р = 0,056
Употреба фосфомицина	1,012	није могуће одредити	р = 0,999
Употреба антимицотика	5,720	0,936 – 34,952	р = 0,059

Употреба ацетилсалицилне киселине	2,720	0,704 – 10,508	p = 0,147
Употреба деривата пропионске киселине	2,569*	1,061 – 6,221	p = 0,037
Употреба парацетамола	0,255	0,021 – 3,037	p = 0,279
Употреба деривата сирћетне киселине	1,202	0,324 – 4,463	p = 0,784
Употреба оксикама	1,174	0,075 – 18,441	p = 0,909
Употреба пиразолона	1,478	0,256 – 7,855	p = 0,648
Дужина примене терапије	0,970	0,838 – 1,122	p = 0,681
Почетак терапије (недеља трудноће)	1,005	0,925 – 1,090	p = 0,686
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	3,490*	1,145 – 10,640	p = 0,000

Табела 10. Сирови OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи неанкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,  $p < 0.05$

У табели 11. је приказана вредност прилагођеног OR (adjusted odds ration), 95% интервала поверења (CI) и р-вредност статистички значајних варијабли у групи анкетираних трудница.

Процена повишеног ризика од стране клиничког фармаколога			
Варијабле	Прилагођени OR (adjusted OR)	95% интервал поверења (CI)	р-вредност
Старост труднице	0,960	0,884 – 1,042	р = 0,326
Употреба тетрациклина	0,137*	0,055 – 0,340	р = 0,000
Употреба аминогликозида	0,331*	0,136 – 0,775	р = 0,012
Употреба хинолона	0,256*	0,085 – 0,778	р = 0,018
Употреба деривата пропионске киселине	2,973*	1,006 – 8,668	р = 0,045
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	3,23*	1,083 – 9,631	р = 0,035

Табела 11. Прилагођени OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи неанкетираних трудница

\* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,  $p < 0.05$

У табелама 12. и 13. је приказан прилагођени odds ratios логистичке регресије за поједине студијске варијабле, категорисан према три велика исхода: процена „високог“ тератогеног ризика од стране клиничког фармаколога, присуство поремећаја у развоју детета и спонтани, односно намерни побачај. Варијабле које су укључене у регресију су: употреба антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће, употреба лекова током тератогеног периода и процена „високог“ тератогеног ризика од стране клиничких фармаколога (једино када се присуство поремећаја у развоју и спонтани/намерни побачај сматрају исходима, тј. независним варијаблама).

Табела 12. Прилагођени odds ratio за варијабле – антиинфективни лекови, подељене према исходима студије. Празна поља указују на немогућност одређивања вредности због малог узрока. Неке од варијабли су искључене из табеле или због ретке учесталости или због присуства код свих трудница. Стога није било могуће укључити их у логистичку регресију и израчунати ORs.

Варијабле	Процена „високог“ ризика (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Процена „високог“ ризика (труднице које нису интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Поремећај у развоју (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Намерни/спонтани побачај (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )
Употреба пеницилина	није могуће одредити	1,369 (0,404-4,645)	0,275 (0,042-1,785)	није могуће одредити
Употреба цефалоспорина	1,030 (0,158-6,719)	0,453 (0,148-1,386)	0,143 (0,031-0,651)	0,164* (0,038-0,708)
Употреба тетрациклина	12,645* (3,554-44,991)	0,137* (0,055-0,340)	0,979 (0,128-7,476)	1,423* (0,300-6,753)
Употреба макролида	0,498 (0,082-3,017)	0,463 (0,148-1,451)	није могуће одредити	1,074 (0,173-6,657)
Употреба клиндамицина и линкомицина	није могуће одредити	2,923 (0,422-20,241)	0,300 (0,025-3,603)	није могуће одредити
Употреба аминогликозида	0,575 (0,098-3,377)	0,331* (0,136-0,775)	1,170 (0,170-8,074)	0,399 (0,045-3,538)
Употреба хинолона	2,522 (0,179-35,641)	2,973* (1,006-8,668)	0,286 (0,022-3,759)	2,575 (0,380-17,450)
Употреба гликопептидних антибиотика	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба метронидазола	није могуће одредити	0,615 (0,159-2,385)	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба сулфонамида	није могуће одредити	0,261 (0,066-1,037)	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба фосфомицина	није могуће одредити	није могуће одредити	0,367 (0,024-5,510)	није могуће одредити
Употреба антимикотика	1,205 (0,082-17,683)	5,720 (0,936-34,952)	није могуће одредити	0,496 (0,046-5,406)
Употреба антивиротика	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба антипаразитских лекова	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити	није могуће одредити

\* статистички значајан ORs према резултатима логистичке регресије,  $p < 0.05$



Табела 13. Прилагођени odds ratio за варијабле – антиинфламаторни лекови, подељене према исходима студије. Празна поља указују на немогућност одређивања вредности због малог узрока. Неке од варијабли су искључене из табеле или због ретке учесталости или због присуства код свих трудница. Стога није било могуће укључити их у логистичку регресију и израчунати ORs.

Варијабле	Процена „високог“ ризика (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Процена „високог“ ризика (труднице које нису интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Поремећај у развоју (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )	Намерни/спонтани побачај (труднице интервјуисане телефоном) (OR <sub>adjusted</sub> )
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	2,72 (0,704-10,508)	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба деривата пропионске киселине	није могуће одредити	2,973* (1,006-8,668)	0,645 (0,037-11,361)	1,441 (0,103-20,080)
Употреба парацетамола	1,359 (0,062-29,709)	0,255 (0,021-3,037)	6,381 (0,907-44,905)	2,392 (0,127-45,223)
Употреба деривата сирћетне киселине	2,381 (0,362-15,679)	1,202 (0,324-4,463)	4,267 (0,677-26,892)	није могуће одредити
Употреба оксикама	није могуће одредити	1,174 (0,075-18,441)	није могуће одредити	није могуће одредити
Употреба пиразолона	није могуће одредити	1,48 (0,276-7,922)	8,625 (0,491-151,639)	8,117 (0,396-166,268)
Употреба лекова током тератогеног периода	није могуће одредити	3,23* (1,083-9,631)	0,331 (0,036-3,050)	3,290 (0,000-/-)
Процена “високог“ ризика	није могуће одредити	није могуће одредити	2,216 (0,070-70,289)	није могуће одредити

\* статистички значајан ORs према резултатима логистичке регресије,  $p < 0.05$

## Дискусија

Наша студија је показала да је процена „високог“ тератогеног ризика начињена од стране клиничког фармаколога повезана са употребом одређених антиинфективних лекова са познатим тератогеним ефектом (тетрациклини, аминогликозиди и хинолони).

Употреба већине тетрациклина је контраиндикувана у трудноћи, услед доказаног ризика по мајку од настанка хепатотоксичног ефекта, односно има нежељене ефекте на кости и зубе новорођенчета. [167, 168] Ови лекови доводе до дисколорације зуба фетуса приликом ин утеро експозиције током другог и трећег триместра. Пролазећи плаценту, достижу 20-60% системске циркулације у плазми пупчане врпце и амнионској течности. Ови нивои лека могу довести до акумулације у зубима и костима фетуса. Формирањем хелата са калцијумом из костију такође доприносе наведеним нежељеним ефектима. Новије опсервационе студије говоре у прилог већој безбедности примене доксициклина код трудница и деце у поређењу са осталим тетрациклинима. Резултати су указали да примена доксициклина током трудноће не доводи до повећања ризика за дисколорацију зуба код деце. [169, 170] Примена тетрациклина се показала као статистички значајна варијабла која утиче на процену високог ризика од стране клиничког фармаколога код обе групе пацијенткиња, анкетираних и неанкетираних трудница.

Примена аминогликозида у трудноћи је такође повезана са великим ризиком од изазивања нежељених ефеката по фетус. У литератури се може наћи неколико приказа случаја тоталне, ирверзибилне, конгениталне глувоће код деце чије су мајке примале неки од аминогликозида (стрептомицин) у току трудноће. Патогенеза овог нежељеног ефекта аминогликозида није до краја разјашњена. Једна од хипотеза је везана за рецепторе за Н-метил-Д-аспартат (НМДА), који се налазе у синапсама између кохлеарних ћелија и неуралних аферената. Аминогликозиди могу имитирати ефекат полиамина на овим рецепторима, узоркујући оштећење. Примена антагониста НМДА рецептора у студијама на животињама и следствени мањи губитак слуха говори у прилог наведеној хипотези.

У погледу ототоксичности, редослед међу аминогликозидима је следећи: гентамицин>тобрамицин>амикацин>неомицин. [172] Примена аминогликозида, поред функционалних промена, може довести и до структуралних промена, попут дегенерације неурона спиналне ганглије. [173] Друга хипотеза се садржи у потенцијалу аминогликозида да створе реактивне радикале који могу оштетити унутрашње ухо. Потврда ове хипотезе је добијена након примене антиоксиданаса и смањења ототоксичности аминогликозида у студијама на животињама. [174,175]

Флуорохинолони се генерално избегавају током трудноће. Како је показано у експерименталним студијама на животињама, могу довести до оштећења хрскавице. Према резултатима мета-анализе, ниједан токсичан ефекат по хрскавицу нити повећан ризик од настанка конгениталних малформација приликом употребе хинолона током трудноће није документован. [176] У проспективној кохортној студији Loebstein и сарадника упоређивани су исходи трудноће код 200 жена третираних флуорохинолонима наспрам 200 трудница на доказано безбедним лековима за употребу у току трудноће. Није било статистички значајне разлике у конгениталним аномалијама, спонтаним абортусима, иако је забележена већа инциденца намерних побачаја. Закључак наведене студије је да процењена категорија Ц хинолона често може да премаши реалан ризик. [177]

Према резултатима наше студије у популацији неанкетираних трудница, примена лекова у тератогеном периоду је статистички значајно утицала на посматрани исход – процену повишеног ризика за настанак конгениталних малформација, донетом од стране клиничког фармаколога. Према дефиницији, тератогени период јесте период ембриогенезе током ког може доћи до оштећења плода под дејством различитих тератогених агенаса. Тератогеним се назива сваки агенс који може узроковати абнормалност у функцији, односно развићу фетуса. У току прве две недеље од зачећа, фетус је углавном отпоран на дејство тератогена. Тада се ефекат манифестује или смрћу фетуса или преживљавањем, без икаквих конгениталних малформација. Ћелије фетуса у прве две недеље трудноће нису дефинитивно диференциране, те уколико дође до смрти једне ћелије, друга може преузети њену функцију. [178, 179]

Од треће до десете недеље трудноће потенцијални утицај тератогена је максималан. Могу утицати на појединачан орган, на један систем органа у једној фази трудноће, док у другој на потпуно други систем органа. Врло је важан тачан период узимања потенцијално тератогених лекова, јер нам може пуно о рећи о типу малформације која може настати. Тако талидомид примењен у између 35. и 37. дана трудноће може узроковати малформације уха, а уколико се примени нешто касније, између 41. и 44. дана узроковаће амелију или фокомелију. [178, 179]

Најчешће узроци конгенитални малформација су генетски (25%) и полигенетски, односно мултифакторијални, који обухватају утицај генетског материјала и фактора средине (65%). Остатак је узрокован дејством тератогена. Базални ризик од настанка великих конгениталних малформација у општој популацији, без примене икаквих лекова, јесте 2-3%. Велике малформације обухватају оне које су инкомпатибилне са преживљавањем фетуса (аненцефалија), малформације које захтевају велике хируршке захвате (расцеп непца, конгенитално срчано обољење) и малформације које узоркују велику дисфункционалност (ментална ретардација). У нешто већем проценту (7-10%) јављају се минор малформације (малформације уха, полидактилија...) [178, 179]

Колико ће одређени лек бити тератоген зависи од много фактора. Најважнија варајабла, чији је утицај потврђен и у нашој студији, јесте тачан период примене тератогеног лека. Доза примењеног лека такође може утицати на тератогени потенцијал неког лека (по правилу већа доза познатог тератогена може испољити снажнији тератогени ефекат, иако не мора увек бити тако), пут примене (неки лекови су тератогени уколико се примене на одређени начин, на шта највише утиче степен апсорпције), комбинација генотипа мајке и фетуса, као и други спољни и морфолошки фактори (тежина мајке и фетуса, ин утеро позиција фетуса, хередитет, утерина васкуларизација и исхрана). [178, 179]

Свакако процена тератогеног ризика као „високог“ и информисање трудница о истом у току саветовања у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу значајно повећава вероватноћу намерног или спонтаног побачаја.

Употреба аналгетика из групе деривата пропионске киселине је била статистички значајно повезана са проценом „високог“ тератогеног ризика у групи неанкетираних трудница. У деривате пропионске киселине спадају ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен, флурбипрофен и напроксен. Основни механизам дејства нестероидних антиинфламаторних лекова је одговор и за тератогене ефекте. Наиме, у студијама на пацовима је показано да ЦОКС-2 није презентована током периода ембриогенезе. Овим се потврђује да је инхибиција ЦОКС-1 одговорна за настанак тератогених нежељених ефеката. [180] Америчка агенција за храну и лекове је 2015. године извршила поновну процену безбедносног профила аналгетика који се користе током трудноће. Претрагом доступне литературе, нађени су подаци о прописиваним нестероидним антиинфламаторним лековима (ибупрофен, напроксен, диклофенак, целекоксиб) и повећаном ризику од побачаја. Међутим, услед бројних лимита у дизајну студија, препорука употребе аналгетика током трудноће остаје иста. [181]

Нестероидни антиинфламаторни лекови се сматрају безбедним за примену у току трудноће све до трећег триместра. Након тога могу изазвати превремено затварање дуктуса артериозуса. Ацетилсалицилна киселина у ниским дозама се и у наведеном периоду може давати за одобрене индикације (превенција прееклампсије, код трудница са антифосфолипидним синдромом). [161]

Од лекова из групе деривата пропионске киселине најчешће коришћен аналгетик је ибупрофен. У већини студија, 50% испитиваних трудница је навело да је користило ибупрофен у периоду трудноће. [182, 183] Његова примена је контраиндикувана у трећем триместру, због ризика од продужавања трудноће и превременог затварања дуктуса артериозуса. Опредна примена се саветује и у току првог и другог триместра трудноће.

У студији Nezvalova-Henriksen и сарадника, ибупрофен примењен у другом триместру трудноће је био повезан са малом тежином на рођењу. Уколико се примењује касније, у другом и трећем триместру трудноће, статистички је значајно повезан са настанком астме код деце од 18 месеци. [182] Такође, примена других нестероидних антиинфламаторних лекова у току трудноће, изузев ацетилсалицилне киселине (диклофенак, напроксен, целекоксиб, ибупрофен као монотерапија или у комбинацији), у неколико студија је утицала на повећан ризик од спонтаног побачаја. [184] Насупрот томе, постоје и студије које говоре о непостојећем утицају на повећање ризика за спонтани побачај након примене напроксена и ибупрофена, додуше када је терапија примењена у првих шест недеља трудноће. [185] У литератури постоје и подаци о могућем настанку поремећаја новорођенчета у виду настанка перзистентне пулмонарне хипертензије, након примене ових лекова у току трудноће. [186] Новији подаци су доказали повезаност примене нестероидних антиинфламаторних лекова са настанком аномалије великих артерија (декстро-транспозиције), док је примена напроксена у првом триместру повезана са настанком орофацијалног расцепа. [187, 188] Исто тако постоје докази из литературе који указују на повезаност примене нестероидних антиинфламаторних лекова са настанком конгениталних аномалија, попут дефекта вентрикуларног септума [189], синдрома амнионских брида [190], гастрошизе [191]. Према резултатима анималних студија, нестероидни антиинфламаторни лекови са високим односом инхибиције ЦОКС-1/ЦОКС-2 могу изазвати дефекте на рођењу. Најчешће примењене комбинације аналгетика – ибупрофен и кетопрофен, ибупрофен и диклофенак – инхибирају ЦОКС-1 60% више када је ЦОКС-2 блокирана 80%.

Међутим, у великој проспективној кохортној студији која је укључивала 69.929 жена, од којих је 3.023 користило нестероидне аналгетике у раној трудноћи, није нађена јасна повезаност примене ове групе лекова у првих 12 недеља трудноће са појавом конгениталних аномалија на срцу и орофацијалног расцепа. [183]

У другој студији су резултати потврђени – примена четири најчешће коришћена аналгетика током трудноће (ибупрофен, диклофенак, напроксен, пироксикам) није била повезана са повећаним ризиком за настанак конгениталних малформација. Резултати су ипак указивали на повећан ризика за малу тежину бебе на рођењу, уколико је трудница у другом триместру трудноће користила ибупрофен и диклофенак. Значајна повезаност је потврђена и код појаве астме у периоду до 18 месеци по рођењу и примене ибупрофена током другог и трећег триместра трудноће. Статистичка значајност се одржала упркос деловању других фактора ризика за појаву астме, попут превременог порођаја, пушења током трудноће, ин утеро експозиције парацетамолу, астме мајке, дојења, излагања новорођенчета пушачком диму, парацетамолу, ибупрофену (директно или дојењем). [183]

Терминалне бронхиоле се развијају тек после 28. недеље гестације, док се сматра да су плућа много осетљивија на дејство спољних фактора након другог триместра. У дисајним путевима доминантнија је форма ЦОКС-1, чија инхибиција узрокује бронхоконстрикцију. Ибупрофен у тренутку достизања максималне плазма концентрације инхибира 90% изоформе ЦОКС-1. Све наведено може потенцијално објаснити настанак астме у детињству након примене ибупрофена у периоду трудноће. [183]

Анималне студије са кетопрофеном нису показале ембриотоксичност и тератогеност. Мера опреза је иста као и код ибурпофена – уколико се користи у касној трудноћи, може узроковати превремено затварање дуктуса артериосуса и продужење порођаја. У прва два триместра се може користити само у случају када потенцијална корист превазилази ризик. [192]

Поред наведеног, наша студија је такође показала статистички сигнификантну повезаност примене цефалоспорина током трудноће са повећаним ризиком од настанка поремећаја у развоју детета, укључујући астму у детињству, присуство алергија, гојазности итд. Иако у литератури не постоје дефинитивни подаци о безбедносном профилу употребе цефалоспорина у току трудноће, они се ипак често користе у различитим индикацијама (пнеумонија, отитис, синуситис, инфекције уринарног тракта). [193]

У студији на пацовима, цефалоспорини, који у свом саставу имају Н-метилтиотетразолски ланац у дозама већим од хуманих, за један и по до осам пута су узроковали тестикуларну токсичност. [194] Berkovitch и сарадници су спровели студију са циљем да истраже потенцијалну тератогеност цефуроксима након интраутерине апликације, али без икаквог дефинитивног закључка. [193]

Пеницилини и цефалоспорини су прва линија терапије у различитим индикацијама, мада се старији припадници ових група лекова преферирају услед доказане безбедности употребе. Тако се за цефалексин, цефахлор, цефотаксим и цефуроксим не очекује да имају тератогени ризик. Према доступним подацима из литературе, учесталост конгениталних аномалија након примене цефалоспорина у трудноћи није већа у односу на базалну у општој популацији. Иако постоје студије које су показале повезаност примене појединих цефалоспорина са настанком аномалија, већина говори у прилог супротном. Две студије су показале повезаност употребе цефалоспорина током трудноће са настанком расцепа усне и кардиоваскуларних поремећаја током одрастања. [96]

У студији Ерића и сарадника, од 527 трудница из Новог Сада и Загреба на терапији бета-лактамима, петина је користила цефалоспорине. Малформације су се јавиле код 3 новорођенчета. Циста хориоидног плексуса код једне бебе и кратки френулум језика код друге бебе након ин утеро експозиције цефалексином. Трећа трудница је родила дете са синдактилијом другог и трећег прста на левом стопалу након терапије цефахлором. [195] Каузалност појаве ових малформација након примене цефалоспорина би требало детаљније проучити.

Систематски прегледни чланци су доказали да генерална примена антибиотика у току трудноће повећава ризик за настанак астме у раном животном добу, што може бити у корелацији са нашим резултатима. Студије са прецизним циљем да испитају повезаност примене цефалоспорина у трудноћи са ризиком од настанка поремећаја у развоју детета јесу неопходне како би се закључак студије утврдио. [196]



У групи анкетираних трудница на појаву побачаја, било спонтаних или намерних, значајно су утицале варијабле попут трудноће по реду, броја деце, броја претходних спонтаних побачаја и примене тетрациклина. Значајност наведених репродуктивних фактора је потврђена у литератури. Након једног побачаја, ризик за наредни је 20%, 28% након два и 43% након три или више узастопних побачаја. Уколико је прва трудноћа успешна, побачај се деси код свега 5% жена. Неке од студија су такође показале да се ризик за побачај повећава са бројем трудноћа, иако има и опозитних закључака. Логично објашњење повезаности са побачајима је компензаторно репродуктивно понашање, тј. пацијенткиње након неуспеле трудноће чешће покушавају да остану трудне, што доводи до великог броја трудноћа и кратког периода између њих. [196]

Студија Flory и сарадника је испитивала утицај примене поједине групе антибиотика на ризик од настанка спонтаног побачаја. Резултати примене тетрациклина се слажу са резултатима наше студије. По овој студији, примена макролида (изузев еритромицина), хинолона, тетрациклина, сулфонамида и метронидазола током ране трудноће је повећавала ризик од настанка спонтаног побачаја.

Раније студије на ову тему нису доказале повезаност, на шта могу утицати бројни лимити студије, потенцијална пристрасност и мала статистичка снага. Веза примене тетрациклина и ризика за намерни побачај је јасна. Тетрациклини припадају категорији Д, контраиндикована је њихова примена у току трудноће. Могу довести до тератогених нежељених ефеката и прављења депоа у зубима и костима фетуса. Узимајући у обзир да су клинички фармаколози врло упознати са доступним литературним подацима, није изненађујуће зашто су проценили ризик од настанка конгениталних аномалија као „висок“ код пацијенткиња које су користиле ове лекове у току трудноће. Повезаност између примене тетрациклина и процене високог тератогеног ризика је била значајна у обе студијске групе пацијенткиња.

Као што је већ наведено, тетрациклини имају доказан тератогени ризик, нарочито уколико се користе у другом месецу трудноће. Према доступним подацима, примена ових лекова повећава ризик од настанка дефекта неуралне тубе, расцепа непца и других великих конгениталних аномалија. [197-199] Са друге стране, новији подаци указују на задовољавајући безбедносни профил доксициклина, у поређењу са другим припадницима тетрациклина који се могу применити у току трудноће. [200]

Дискрепанца у процени тератогеног ризика међу клиничким фармаколозима и лекарима опште праксе (или другим специјалистима, изузев клиничких фармаколога) који се ослањају на FDA класификацију испитивана је у неколико студија. У студији Ердељића и сарадника, процена тератогеног ризика од стране клиничког фармаколога је имала много већи предиктивни фактор у односу на FDA класификацију. Разлика у процени је била највећа у групи пацијенткиња којима је процењен висок ризик за тератогеност. Негативна предвиђања су била слична, без обзира да ли је процена вршена FDA класификацијом или саветовањем клиничког фармаколога. [166, 201]

Ово је био разлог због кога су процену ризика у овој студији радили стручњаци у тој области, какви су клинички фармаколози, уместо формалног ослањања на FDA класификацију. Многе друге студије су говориле да FDA класификација превише упрошћава процес доношења одлуке о употреби лекова у току трудноће, подједнако често је погрешно протумачена или злоупотребљена. Услед недостатка информација или некоришћења поузданих извора информација, често долази до прецењивања ризика од стране здравствених радника, изузев клиничких фармаколога. [202]

У једној од студија које су испитивале ову тематику, већина учесника је сматрала да је више од 30% лекова тератогено или фетотоксично. Главни узрок прецењивања тератогеног ризика је страх од последица. Са друге стране, нереална процена ризика може утицати на доношење одлуке пацијенткиње и донети јој непотребну забринутост. У тим случајевима, труднице имају завршну реч. [202]

Наша студија је потврдила да процена тератогеног ризика као „високог“ за одређени лек повећава вероватноћу да трудница индукује намерни побачај. Управо због овога, процена тератогеног ризика би требало да буде што прецизнија и донесена од стране клиничких фармаколога.

Број трудница које користе лекове током трудноће се више него дуплирао за последњих 30 година. Данас статистика говори да девет од десет жена користи бар један лек током периода трудноће. [202] Према резултатима већине студија, највише коришћени лекови током трудноће су антиинфективни лекови, аналгетици, лекови за гастроинтестиналне поремећаје и лекови за психијатријске поремећаје. [203, 204]

Велики проблем данас представља и самомедикација препаратима са режимом издавања без лекарског рецепта. Сматра се да више од 90% трудница користи лек прописан од стране лекара или ОТЦ регистрован лек. [205, 206]

ФДА је од јуна 2015. увела нови формат детаљнијег означавања лекова, везаног за информације о употреби у току трудноће и дојења, са роком за адаптацију до јуна 2020. године. Разлог ове промене је често погрешно тумачење претходне ФДА класификације као градацијског система, затим поједностављено и понекад неадекватно коришћење словног система и категорисање лека са нежељеним ефектима доказаним у студијама на животињама у категорију лека који нема доступне информације о тератогености и фетотоксичности у студијама на животињама.

Нови систем означавања ће омогућити клиничарима да јасно процене однос користи и ризика приликом лечења трудница и дојиља, биће им доступно више информација о ризицима одређеног лека на основу већ доступних података, узимаће се у обзир придружена обољења и њихов утицај, доступни подаци из анималних студија ће се ставити у контекст примене лекова код људи, подаци из хуманих студија ће бити наведени (уколико су доступни), биће јаснији наводи о недостатку података о процени ризика. Одељак о примени лека у току трудноће ће садржати делове о регистру експозиције леком током трудноће (уколико постоје о датом леку, садржаће детаљне информације о свакој трудници), сумарно о ризику (уколико лек има системску апсорпцију садржаће податке о случајевима када је лек контраиндикиван у трудноћи, процену ризика према подацима из студија на животињама, односно људима, процену ризика на основу фармаколошког механизма дејства лека, процену ризика у општој и популацији оболелих), разматрања из праксе (ризик по мајку/плод повезан са болешћу, прилагођавање дозе током трудноће и постпарталног периода, могуће нежељене реакције по мајку и плод, утицај на порођај) и податке из медицине засноване на доказима. Процена ризика, разматрања из праксе и анализа доступних података из литературе ће бити укључени и у процену ризика датог лека током периода дојења. [202, 207, 208]

Поред наведених измена, експерти попут клиничких фармаколога су и даље неопходни ради прецизне процене тератогеног ризика након несмотрене употребе лекова током раног периода трудноће. [202, 207, 208]

## Закључак

Закључци наше студије су следећи:

- Најчешће коришћени лекови у узорку су били антиинфективни и антиинфламаторни лекови (38% трудница);
- Највећи број трудница користио је лекове током тератогеног периода (68%);
- Најчешће коришћени антиинфективни лекови у обе групе су били аминогликозиди и тетрациклини;
- Најчешће коришћени антиинфламаторни лекови код испитиваних трудница су били деривати пропионске киселине;
- У 52% случајева, клинички фармаколог је донео процену базалног ризика за настанак конгениталних анормалија, који је једнак ризику у општој популацији која није изложена дејству одређеног лека и износи 2-3%;
- У групи неанкетираних трудница, на процену повишеног ризика за настанак конгениталних анормалија од стране клиничког фармаколога статистички значајно утичу старост труднице, примена лека у тератогеном периоду и примена одређених група лекова: тетрациклина, аминогликозида, хинолона и деривата пропионске киселине;
- У групи телефоном анкетираних трудница, на процену повишеног ризика за настанак конгениталних анормалија од стране клиничког фармаколога утиче примена тетрациклина;
- Поремећај у развоју детета, који је укључивао кардиоваскуларне поремећаје, појаву бронхијалне астме, алергијских манифестација и гојазности

значајније се јављао у групи пацијенткиња које су биле на терапији цефалоспоринима током периода трудноће;

- На појаву побачаја, спонтаних и намерних у популацији телефоном анкетираних трудница највише утиче учестали гравдитет, број деце, претходни спонтани побачаји и примена тетрациклина током трудноће;
- Наша студија је показала да клинички фармаколози доносе највалиднију процену тератогеног ризика након употребе антиинфламаторних и антиинфективних лекова у раном периоду трудноће. Овај закључак потврђују резултати процене, с обзиром да је иста донета као „висок ризик“ код оних лекова са већ доказаним тератогеним потенцијалом доступним у медицинској литератури;
- Информисање пацијенткиња о процени „високог“ тератогеног ризика примењеног лека је повезана са повећаном вероватноћом спонтаног, односно намерног побачаја, тачније може утицати на труднице у доношењу одлуке о прекиду трудноће;
- Специфичну популацију пацијената, какве су труднице, потребно је да детаљније воде и прате специјалисти фармакологије, који ће адекватно проценити однос потенцијалног ризика и користи терапије за мајку и плод. Како би се обезбедила безбеднија и рационалнија употреба лекова током трудноће, потребна је додатна процена ризика коришћења лекова у трудноћи, поред процене дате ФДА класификацијом. Клинички фармаколози су специјалисти најадекватније обучени за овакав вид саветовања;

- Додатни значај се огледа у томе да би се резултати могли применити на целокупни здравствени систем, што би за последицу могло имати увођење саветовања трудница од стране клиничког фармаколога у рутинску праксу на територији читаве Србије.

## Литература

1. Јанковић С. Лекови и жене у Радоњић В, Јанковић С. Клиничка фармација, Крагујевац, 2008: 144-54.
2. Јанковић С. Фармакологија и токсикологија. Медицински факултет у Крагујевцу, Крагујевац и Београд, 2011.
3. Посебне теме у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Фармакологија. Пето издање, Дата статус, Београд, 2005: 731-34.
4. Kallen B. Drugs During Pregnancy- Methodological Aspects. Springer, 2016.
5. Whittle MJ, Hanretty KP. Identifying Abnormalities. BMJ 1986; 293: 1485-1488.
6. Посебна подручја фармакотерапије у Фармакотерапијски водич. Треће издање, Агенција за лекове и медицинска средства Србије, Београд, 2011: 582-600.
7. Mitchell AA, Gilboa SM, Weler MM et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011; 205 (1): 51-8.
8. Briggs G, Freeman R. Drugs in Pregnancy and Lactation. Wolters Kluwer, Tenth edition, Philadelphia, 2015.
9. Philipson A. The use of antibiotics in pregnancy. J Antimicrob Chemother. 1983; 12 (2); 101-2.
10. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L et al. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. PLoS One 2013; 8 (12):e82932.
11. Amann U et al. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006; 15 (5): 327-37.
12. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998; 81 (1): 1-8.
13. Sprinter MY et al. Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. South Med J, 1997; 90 (5): 498-502.
14. Mattison DR. Clinical Pharmacology During Pregnancy, Elsevier 2013.



15. Hoeke H, Roeder S, Bertsche T et al. Assessment of maternal drug intake by urinary bio monitoring during pregnancy and postpartally until the third perinatal year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015.doi: 10.1002/pds.3943.
16. Nakhai-Pour HR, Berard A. Major malformation after first trimester exposure to aspirin and NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008; 1 (5): 605-16.
17. Draper ES et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroshisis? *Am J Epidemiol*. 2008; 167 (4): 485-91.
18. Vagapandu S.N et al. Recent patents on proteases and kinases anti-infective agents: a review. *Recent Pat Antiinfective Drug Discov*. 2006; 1 (2): 209-24.
19. Waksman SA. Successes and failures in the search for antibiotics. *Adv Appl Microbiol*. 1969; 11: 1-16.
20. Von Nussbaum F et al. Antibacterial natural products in medicinal chemistry-exodus ir revival? *Angew Chem Int Ed Engl*. 2006; 45 (31): 5072-129.
21. DiPiro J, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey ML. *Pharmacotherapy: A pathohistological Approach*. 8<sup>th</sup> Edition. 2011: McGraw-Hill Medical.
22. Cuddy PG. Antibiotic classification: implications for drug selection. *Crit Care Nurs Q*. 1997; 20 (3): 89-102.
23. Hogberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advantages. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31 (11): 509-15.
24. Bush K. Past and Present Perspective on B-Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
25. Etebu E, Arikekpar I. Antibiotics: Classifications and mechanism of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR* 2016; 4: 90-101.
26. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanism of action: A guide for clinicians. *J Anesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33 (3): 300-5.
27. Dowling AM, O'Dwyer J, Adley C. Antibiotics: Mode of action and mechanism of resistance in Mendez-Vilas A. *Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and educational programme*.2017.
28. Антибактеријски лекови у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Фармакологија*. Пето издање, Дата статус, Београд, 2005: 635-53.

29. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of Antibiotics Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015; 35 (11): 1052-62.
30. Erić M, Leppee M, Sabo A. Beta-lactam antibiotics during pregnancy: A cross-sectional comparative study Zagreb-Noví Sad. *European review for medical and pharmacological sciences* 2012; 16 (1): 103-10.
31. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (3): 221.
32. Hansen C, Andrade SE, Freiman H et al. Trimetoprim-sulfonamide Use during First Trimester of Pregnancy and the Risk of Congenital Anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25 (2): 170-8.
33. Enav Y, Raed S, Bibiana C, Hiba A, Shabtai R, Zohar N. The Safety of Quinolones in Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2014; 69 (11): 681-94.
34. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2015; 35 (11): 1052-62.
35. Golberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *J Clin Pharmacol.*2013; 53 (9): 991-5.
36. Koss CA, Baras DC, Lane SD et al. Investigation of Metronidazole Use during Pregnancy and Adverse Birth Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.*2012; 56 (9): 4800-5.
37. Stokholm J, Schjorring S, Pedersen L et al. Prevalence and Predictors of Antibiotics Administration during Pregnancy and Birth. *Plosone.*2013; 8 (12).
38. Santos F, Oraichi D, Berard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*2010; 191 (4): 418-27.
39. Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: Prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Americal Journal of Obstretics & Gynecology.* 1991; 165 (1): 33-40.
40. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Trends in anti-infective drugs during pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012; 19 (3): 460-5.

41. Aviv RI, Chubb K, Lindow SW. The prevalence of maternal medication ingestion in the antenatal period. *S Afr Med J*. 1993; 83 (9): 657-0.
42. Fonseca MR, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalence of drug use during pregnancy: a pharmacoepidemiological approach. *Rev Saude Publica*. 2002; 36 (2): 205-12.
43. Lugo NT, Cardenas FR, Ernesso GA. Uso di medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogenico. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2004; 20 (4): 8.
44. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van der Berg L, Olsen J, Sorensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999; 55 (2): 139-44.
45. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15 (5): 327-37.
46. Heikkila AM. Antibiotics in pregnancy- a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med*. 1993; 25 (5): 467-71.
47. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 81 (1): 1-8.
48. Piper JM, Baum C, Kennedy DL, Price P. Maternal use of prescribed drugs associated with recognized fetal adverse drug reactions. *Am J Obstet Gynaecol*. 1988; 159 (5): 1173-7.
49. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 (10): 2238-46.
50. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2000; 40 (2): 165-72.
51. Gendron MP, Martin B, Oraichi D, Berard A. Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65 (5): 523-31.
52. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. *N Eng J Med*. 2014; 370 (23): 2211-8.

53. Lain SJ, Roberts CL, Warning J, Vivian-Taylor J, Ford JB. A survey of acute self-reported infections in pregnancy. *BMJ Open*.2011; 1 (1): :e000083.
54. Hooton TM, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate*, 2019.
55. Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women, 2010 update.
56. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on pyelonephritis (acute), 2018.
57. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on urinary tract infection (lower), 2018.
58. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on urinary tract infection (recurrent), 2018.
59. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Quality standard on urinary tract infections in adults, 2015.
60. Szweda H, Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy- an updated overview. *Developmental Period Medicine*.2016; 20: 4.
61. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 11 (1): 67-77.
62. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2: 50.
63. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD000490.
64. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1252.
65. Lin K, Fajardo K. U.S.Preventive Service Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: w20.

66. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu Am et al. Duration of Treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.: CD000491.
67. Haris RE, Gilstrap LC. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 18.
68. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103.
69. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 (2): 49.
70. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Disease Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29: 745.
71. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 18.
72. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-yr retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 219.
73. Rouse DJ, Anrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 119.
74. Gratacos E, Torres PJ, Vila J et al. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis* 1994; 14: 927.
75. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 86: 560.
76. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 683.
77. Szweda H, Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy- an updated overview. *Developmental Period Medicine*.2016; 20: 4.
78. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a

- prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 1324.
79. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 13.
  80. Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med* 2003; 31: 41.
  81. Romero R, Oyarzun E, Mazor M et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576.
  82. Archabald KL, Friedman A, Raker CA, Anderson BL. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 406.
  83. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 927.
  84. Alies EC, Gilboa SM, Gill SK et al. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary infections in the first trimester and birth defects. National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106: 940.
  85. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyżko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015; 11 (1): 67-77.
  86. Clinical practice guidelines, Management of urinary tract infections in pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive, 2018.
  87. Perinatal Practice Guideline- Clinical Guideline, Urinary Tract Infections in Pregnancy, SA Health, 2017.
  88. Larson L, File TM. Treatment of respiratory infection in pregnant women. UpToDate 2018.

89. Maxwell C, McGeer A, Young Tai KF et. Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 358.
90. Waller DKM Hashmi SS, Hoyt AT et al. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects. *National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. Birth Defects Res* 2018; 110: 342.
91. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1.
92. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374: 451.
93. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynaecol Clin North Am* 2001; 28: 553.
94. Chen YN, Keller J, Wang IT et al. Pneumonia and pregnancy outcome: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynaecol* 2012; 207: 288.
95. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 29.
96. Antimicrobial safety in Pregnancy and Lactation in Medication Guidelines For Obstetrics and Gynaecology. First Edition, Volume 2, 2017.
97. Gwee A, Cranswick N. Anti-infective use in children and pregnancy: current deficiencies and future challenges. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 79 (2): 216-21.
98. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and lactation.* 10th Edition ed: Wolters Kluwer; 2014.
99. Vickers M, Brackley K. *Drugs in pregnancy. Current Obstetrics and Gynaecology.* 2002; 12 (3): 131-7.
100. Christof Schaefer. *Drugs During Pregnancy and Lactation - Treatment Options and Risk Assessment.* Third Edition, 2015.
101. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006; 107 (5): 1120-38.
102. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: *National Birth Defects*

- Prevention Study. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2009; 163 (11): 978-85.
103. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schönheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicilin and pregnancy outcome in Denmark. Br J Clin Pharmacol. 2003; 55 (2): 216-21.
  104. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernandez-Diaz S. Maternal Exposure to Amoxicillin and the Risk of Oral Clefts. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2012.
  105. Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. Gynecol Obstet Invest 1996; 41: 82-4.
  106. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R et al. First trimester exposure to amoxicilin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58 (3): 298-302.
  107. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug Treatment During Pregnancy and Isolated Orofacial Clefts in Hungary. The Cleft Palate-Craniofacial Journal. 2007; 44 (2): 194-202.
  108. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184 (6): 1289-96.
  109. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2000; 50 (2): 161-5.
  110. Antimicrobial safety in Pregnancy and Lactation Y Medication guidelines for obstetrics and gynaecology. First Edition, Volume 2, 2017.
  111. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. BMC Pregnancy Childbirth, 2006; 6: 18.
  112. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S et al., Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141 (1): 31-4.
  113. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. Pediatrics. 2015; 135 (3): 483-8.



114. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006; 30: 6-18.
115. van den Broek NR, White SA, Goodall M, Ntonya C, Kayira E, Kafulafula G, et al. The APPLe study: a randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med*. 2009; 6 (12): e1000191.
116. Clarithromycin. United States Prescribing Information. Revised May 2016. US FDA.
117. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PloS one*. 2013; 8 (1): e53327.
118. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *American journal of perinatology*. 1998; 15 (9): 523-5.
119. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2000; 9 (7): 549-56.
120. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol*. 2013; 121: 306-13.
121. ACOG. Committee Opinion Number 494: Sulfonamides, Nitrofurantoin, and Risk of Birth Defects. *Obstetrics and gynecology*. 2011; 117 1484-5.
122. Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunefeld E, Matok I, Levy A. Exposure to nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. *Journal of clinical pharmacology*. 2013; 53 (9): 991-5.
123. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001; 95 (1): 119-26.
124. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G, et al. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in

- pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2009; 113 (2 Pt 1): 339-45.
125. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose Fosfomycin trometamol: a review. *Infection*. 1992; 20 (4): S313-6.
  126. Bayrak O, Cimentepe E, Inegol I, Atmaca AF, Duvan CI, Koc A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2007; 18 (5): 525-9.
  127. Ferreres L, Paz M, Martin G, Gobernado M. New studies on placental transfer of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977; 23 Suppl 1: 175-9.
  128. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977; 23 Suppl 1: 141-51.
  129. Loocwood CJ, Magriples U. Prenatal care: Patient education, health promotion and safety of commonly used drugs. *UpToDate* 2018.
  130. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 143 (2): 75-8.
  131. Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42 (6): 1336-9.
  132. Yefet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2014; 69 (11): 681-94.
  133. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58 (8): 4392-8.
  134. Warchol ME. Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 73 (3): 221-8

135. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2000; 32 (3): 309-13.
136. Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? *JOGC*.2007; 29 (2): 140-5.
137. Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 688–91.
138. Yoshioka H, Monma T, Matsuda S. Placental transfer of gentamicin. *J Pediatr* 1972; 80: 121–3.
139. Regev RH, Litmanowitz I, Arnon S, Shiff J, Dolfon T. Gentamicin serum concentrations in neonates born to gentamicin-treated mothers. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 890–1.
140. Lazebnik N, Noy S, Lazebnik R, Hezroni Y, Amoday I, Aviram A. Gentamicin serum half-life: a comparison between pregnant and non-pregnant women. *Postgrad Med J* 1985; 61: 979–81.
141. Suarez V, Olson G, Saade G, Locksmith G, Hankins G. The effect of in utero exposure to gentamicin on newborn otoacoustic emissions. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: S52.
142. Hulton SA, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. *Am J Med Genet* 1995; 58: 91–3.
143. Leroux L. Is there an acquired congenital deafness due to streptomycin? *Ann Otolaryngol*. 1950; 67 (2-3): 194-6.
144. Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med*. 1964; 271 (29): 949-51.
145. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol*. 1997; 89 (4): 524-8.
146. Siddiqui MA, Janjua MZ. Effect of prenatal doxycycline administration on skeletal differentiation in long bones of Albino rat. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 211–4.
147. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 88 (1): 27-33.

148. Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med* 1981; 26: 135–41.
149. Genot MT, Golan HP, Porter PJ, Kass EH. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *J Oral Med* 1970; 25: 75–9.
150. Антиинфламаторни и имуносупресивни лекови у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Фармакологија. Пето издање, Дата статус, Београд, 2005: 244-61.
151. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206 (3): 228.e1-228.e8.
152. Singh M, Chaundy P, Asselin E. Embryo Implantation Disorders. *Pregnancy Disorders and Perinatal Outcomes.* 2012: 3-19.
153. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 209.
154. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 880.
155. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2001; 76: 957.
156. Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16: 1323.
157. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 824.
158. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530.

159. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007 May 26; 369 (9575): 1791-1798.
160. Wang L, Huang X, Li X, et al. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7720.
161. Bermas BL. Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. UpToDate 2018.
162. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, Levy A. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol*. 2012 Nov; 39 (11): 2163-9.
163. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec; 187 (6): 1623-30.
164. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*. 2013 Jul; 120 (8): 948-59.
165. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. 2015. Доступно на [www.fda.com](http://www.fda.com). Сајт последњи пут посећен 29.12.2018.
166. Erdeljic V., Francetic I., Makar-Ausperger K., Likic R., Radacic-Aumiler M. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues during pregnancy? *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2010; 66: 1037.
167. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep*. 2006; 31 (55): 1-27.
168. Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KK, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline-induced discoloration of deciduous teeth: case series. *J Int Oral Health*. 2014; 6 (3): 115-9.

169. Cohan SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Growth Inhibition of Prematures Receiving Tetracyclin. *Am J Dis Child.* 1963; 105: 453.
170. Cross R., Ling C., Day N.P.J., McGready R., Paris D.H. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood- time to rebuild its reputation? *Expert Opin. Drug Saf.* 2016; 15 (3): 367-82.
171. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009; 23 (1): 18-28.
172. Basile AS, Huang JM, Xie C, Webster D, Berlin C, Skolnick P. N-methyl-D-aspartate antagonists limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nat Med.* 1996; 2 (12): 1338-43.
173. Ernfors P, Duan ML, ElShamy WM, Canlon B. Protection of auditory neurons from aminoglycoside toxicity by neurotrophin-3. *Nat Med.* 1996; 2 (4): 463-7.
174. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurootol.* 2002; 7 (3): 171-4
175. Sinswat P, Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamicin in guinea pig. *Kidney Int.* 2000; 58 (6): 2525-32.
176. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 143 (2): 75-8.
177. Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 (6): 1336-9.
178. Niebyl, J, Simpson, J, *Glob. libr. women's med.*,(ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10096.
179. Baccino CA. Birth defects: Causes. UpToDate, 2019.
180. Van Gelder M, van Rooji I, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg L, Roeleveld N. Teratogenic mechanism of medical drugs. *Human Reproduction Update.* 2010; 16 (4): 378-94.

181. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy, 2015. Доступно на [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Сајт последњи пут посећен 16.04.2019.
182. Nezvalova-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG*.2013; 120 (8): 948-59.
183. Gelder M, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs during Pregnancy and the Risk of selected Birth Defects: A Prospective Cohort Study. *PlosOne*.2011; 6 (7): e22174.
184. Nakhai- Pour H.R., Broy P., Sheehy O., Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2011; 183 (15): 1713-20.
185. Edwards D.R.V., Aldridge T., Baird D.D., Funk M.J., Savitz D.A., Hartmann K.E. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120 (1): 113-22.
186. Van Marter L., Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Louik C., Mitchell A.A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Late Pregnancy and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* 2013; 131 (1): 79-87.
187. Marsh C.A., Cragan J.D., Alverson C.J., Correa A. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore-Washington Infant Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 211 (4): 404e1-9.
188. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001; 15: 371–5.
189. Bateman DN, McElhatton PR, Dickinson D et al. A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England. *Eur J Clin Pharmacol*.2014; 60: 635–41.
190. Werler MM, Bosco JLF, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*.2009; 85: 52–7.

191. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet Part A*.2009; 149: 1399–406.
192. Carbone C, Rende P, Comberiati P, Carnovale D, Mammi M, De Sarro G. The safety of ketoprofen in different ages. *J Pharmacol Pharmacother*.2013; 4 (1): S99-S103.
193. Berkovich M., Segal-Socher I., Greenberg R., Bulkowshtein M., Arnon J., Merlob P. et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br. J. Clin. Pharmacol*.2000; 50 (2): 161-5.
194. Martens M.G. Ceohalosporins. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1989; 16 (2): 291-304.
195. Erić M, Lepee M, Sabo A, Culig J.  $\beta$ -lactam antibiotics during pregnancy: a cross-sectional comparative study Zagreb-Novı Sad. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16: 103-10.
196. Tulandi T, Al-Fozan H. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestation and diagnostic evaluation. *UpToDate*, 2019.
197. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 88 (1): 27-33.
198. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 18–28.
199. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol*. 1997; 89 (4): 524-8.
200. Cross R., Ling C., Day N.P.J., McGready R., Paris D.H. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood- time to rebuild its reputation? *Expert Opin. Drug Saf*. 2016; 15 (3): 367-82.
201. Erdeljić Turk V, Francetić I, Makar Aušperger K, Likić R, Radačić-Aumiler M. Clinical Pharmacology Consultation and Outcomes Associated with Pregnancy Exposure to FDA X Drugs. *Clinical Therapeutics*. 2015; 37 (8S): e14.



202. Mosley J.F., Smith L.L., Dezan M.D. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract.* 2015; 13: 605.
203. Csajka C., Jaquet A., Winterfeld U., Meyer Y., Einarson A., Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drugs use during pregnancy: a Swiss survey. *Swiss Med. Wkly* 2014; 144: w13936.
204. Twigg M.J., Lupattelli A., Nordeng H. Women's beliefs about medication use during pregnancy: a UK perspective. *Int. J. Clin. Pharm* 2016; 38: 968-76.
205. Robertson E.K., Hurtwitz E.L. Prescription Drug Use During and Immediately Before Pregnancy in Hawai'i- Findings from the Hawai'i Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009-2011. *J. Med. Public Health* 2014; 73 (12): 382-6.
206. Servey J., Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am. Fam. Physician* 2014; 90 (8): 548-55.
207. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 2014. Доступно на сајту [www.fda.com](http://www.fda.com). Сајт последњи пут посећен 3.1.2019.
208. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P.T.* 2016; 41 (11): 713.5.