UPOTREBA ANTIBIOTIKA U TRUDNOĆI

USE OF ANTIBIOTICS IN PREGNANCY

Svjetlana Stoisavljević Šatara, Aleksandar Pejić*, Vesna Ćurić†,
Nataša Stojaković, Lana Nežić, Nebojša Jovanić‡, Ranko Škrbić, Ana Sabo§

Sažetak. Infekcije trudnice su relativno česte, tako da je često i propisivanje antibiotika u trudnoći. Vrsta antibiotika, doza, trajanje, način i učestalost primjene zavise od uzročnika i težine bolesti. U Sjedinjenim Američkim Državama, prema Upravi za hranu i lijekove (engl., Food and Drug Administration, FDA) svi lijekovi, prema riziku za oštećenje ploda, svrstavaju se u 5 grupa (A, B, C, D, X). Najmanji rizik imaju lijekovi iz grupe A i B, a najveći iz grupe X. Cilj rada je bio da se ispita učestalost primjene antibiotika kod trudnica, koje su najčešće indikacije za njihovu primjenu, koji se antibiotici najčešće koriste i u koju grupu rizika po plod spadaju, te koliko je antibiotska terapija trajala.

Studija je obuhvatila 694 trudnice. Ispitivanje je provedeno tokom 2004. i 2005. godine. Podaci su prikupljeni modifikovanim upitnikom za trudnice Svjetske zdravstvene organizacije, originalno urađenom na Institutu za farmakološka istraživanja "Mario Negri", Milano, Italija.

U toku trudnoće, lijekove je uzimalo 574 (82,71%) žene. U prosjeku, uzimano je 2,84 lijeka po trudnici. Najčešće su korišćeni preparati željeza (69,9%) i vitamini (56,1%), a slijede sistemski antibiotici (33,9%), antimikotici u obliku vaginaleta (22,3%), simpatikomimetici za sprječavanje prijevremenog porođaja (22,0%), polni hormoni (progesteron) (13,9%), te benzodiazepini (12,0%). Od sistemskih antibiotika najčešće su korišćeni beta laktamski antibiotici (penicilini i cefalosporini, FDA grupa B). Najčešće indikacije za terapiju sistemskim antibioticima su bile: infekcije urinarnog trakta, a zatim respiratornog. Utvrđeno je da su antibiotici primjenjivani i kod virusnih infekcija uz opravdanje da se trudnice zaštite od bakterijske superinfekcije. Oko 3% trudnica bilo je na hroničnoj terapiji, koja je započeta prije i trajala je tokom čitave trudnoće (epilepsija, oboljenja štitne žlijezde, i slično).

Antibiotike za sistemsku primjenu je koristila trećina trudnica, a najčešće su korišćeni beta laktamski antibiotici, amoksicilin i cefaleksin. Antibiotici su najčešće korišćeni za liječenje infekcija urinarnog i respiratornog trakta. Kod većine trudnica, liječenje infekcija bilo je neodgovarajuće.

Cljučne riječi: Antibiotici, Trudnoća

Uvod

Zbog mogućeg štetnog djelovanja na plod, primjena lijekova u trudnoći predstavlja poseban terapijski izazov [1-4]. Praktično svi lijekovi sa izuzetkom velikih organskih molekula, kao što su inzulin ili heparin, u manjoj ili većoj mjeri prolaze kroz placentu.

Prvu klasifikaciju lijekova prema riziku koji predstavljaju za plod u trudnoći dali su Švedani [5].

Prema saveznoj Upravi za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl., Food and Drug Administration, FDA) svi lijekovi se mogu svrstati u 5 grupa na osnovu njihovog rizika za plod (A, B, C, D i X) [6]. Lijekovi grupe A i B su bezbjedni, lijekovi grupe C bi trebalo da se daju samo, ako korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod, a grupe D samo u slučaju životne opasnosti po majku ili ozbiljne bolesti za koju su sigurniji lijekovi neefikasni. Rizik upotrebe lijekova

iz kategorije X kod trudnica jasno prevazilazi svaku moguću korist. [6]

Infekcije trudnice su relativno česte, pa su i antibiotici grupa najčešće propisanih lijekova u trudnoći [3,7,8]. Vrsta antibiotika, doza, trajanje, način i učestalost primjene zavise, prije svega, od uzročnika, ali i težine kliničke slike [3,4]. Poželjno je koristiti efikasan, ali i najmanje toksičan antibiotik. Trajanje liječenja nije uvijek tačno određeno, ali ne bi trebalo biti kraće od sedam, ni duže od četrnaest dana, zbog opasnosti od razvoja i selekcije rezistentnih mikroorganizama, neželjenih efekata za majku i plod, kao i ekonomskih razloga. Najčešće propisivani antibiotici i njihova FDA klasifikacija, prema riziku koji predstavljaju za plod, prikazani su u listi 1 [4,6].

Lista 1. Klasifikacija najčešće korišćenih antibiotika prema riziku za plod (FDA klasifikacija)

Antibiotik	Grupa rizika
Penicilini	B
Cefalosporini	B
Aztreonam	B
Klindamicin	B
Metronidazol	X (I trimestar); B (II i III trimestar)
Azitromicin	B
Eritromicin	B
Nitrofurantoin	B
Sulfonamidi	B (I i II trimestar); D (III trimestar)
Trimetoprim	C
Kotrimoksazol	B/C (I i II trimestar); D (III trimestar)
Klaritromicin	C
Hloramfenikol	C
Fluorirani hinoloni	C
Vankomicin	C
Tetraciklini	D
Aminoglikozidi	D

Cilj rada je bio da se utvrdi:

- učestalost upotrebe antibiotika u trudnoći,
- indikacije za njihovu primjenu,
- koji se antibiotici najčešće koriste i u koju FDA grupu rizika za plod spadaju, te
- koliko je prosječno trajanje terapije.

Ispitanice i metode

Ispitivanje je obuhvatilo 694 trudnice, koje su tokom 2004. i 2005. godine kontrolisale trudnoću u ginekološkim ambulantama Doma zdravlja u Banjoj Luci, Prijedoru, Gradiški, Bijeljini, Kozarskoj Dubici, Kotor Varoši i Zdravstvenoj ustanovi "Jelena" u Banjoj Luci. Podaci su prikupljeni modifikovanim upitnikom za trudnice Svjetske zdravstvene organizacije, originalno urađenom na Institutu za farmakološka istraživanja "Mario Negri", Milano, Italija [9]. Za svaku trudnicu popunjen je upitnik koji je imao četiri poglavlja: (A) podatke o majci, (B) podatke o terapiji tokom trudnoće (B1: terapija lijekovima započeta prije trudnoće za hronična oboljenja i nastavljena u toku trudnoće; B2: terapija propisana u toku trudnoće do prijema u bolnicu radi porođaja), (C) podatke o porođaju (C1: terapija lijekovima od prijema u bolnicu do porođaja; C2: terapija u puerperijumu; (D) podatke o novorođenčetu.

Podaci o majci, opstetričkoj istoriji, upotrebi lijekova prije trudnoće, u toku trudnoće i porođaja, indikacijama, trajanju terapije, prikupljeni su prospektivnim praćenjem u toku trudnoće i nakon porođaja. Svi lijekovi koji su korišćeni u toku trudnoće razvrstani su prema ATC klasifikaciji (*engl., Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, ATC Classification System*) i razvrstani prema riziku za plod koristeći FDA klasifikaciju.

Rezultati

Prosječna starost trudnica bila je 26,78 godina. Najveći broj ispitanica je starosti 20 do 29 godina (472 trudnice, 68,01%), a po obrazovnoj strukturi najviše ih je sa završenom srednjom školom (455 trudnica, 65,56%). U 583 (84,01%) slučajeva trudnoća je bila planirana, a najviše je bilo prvorođetki (318 ispitanica, 45,82%).

Od ukupno 694 trudnice, njih 574 (82,71%) je uzimalo lijekove, a 120 (17,29%) nije. Prosječan broj korišćenih lijekova po trudnici je 2,84, odnosno lijek je trudnicama u ispitivanoj grupi propisan 1.971 put.

Od 574 (82,71%) trudnice, koje su uzimale lijekove, njih 19 (3,31%) su bile hronične bolesnice, čija je terapija započeta prije trudnoće i trajala je sve vrijeme trudnoće. Najčešće korišćeni lijekovi,

kod hroničnih bolesnika, su bili: antiepileptici, hormoni štitnjače i tireostatici.

Na slici 1 zbirno su prikazane najčešće korišćene grupe lijekova u toku trudnoće. Na prvom mjestu su preparati željeza, zatim vitamini, te antibiotici za sistemsku primjenu, ginekološki antiinfektivni i antiseptici, simpatomimetici za sprječavanje prijevremenog porođaja, selektivni blokatori kalcijumskih kanala sa direktnim djelovanjem na srce (verapamil), polni hormoni (progesteron) i benzodiazepini (diazepam).

Slika 1. Procentualna zastupljenost najčešće korišćenih lijekova u ispitivanoj grupi trudnica

Antibiotike za sistemsku primjenu koristilo je 235 (33,86%) trudnica. Najčešće su korišćeni beta laktamski antibiotici (penicilini) (ATC grupa J01C) i cefalosporini (ATC grupa J01D), te makrolidni antibiotici (ATC grupa J01F) (0,43%) i u veoma malom procentu fluorirani hinoloni (ATC grupa J01M) (0,14%).

Vrste najčešće korišćenih antibiotika za sistemsku primjenu prikazana je na slici 2. Najčešće korišćeni antibiotici su cefaleksin (42,14%) i amoksisicilin (38,84%). Antibiotici za sistemsku primjenu su najčešće korišćeni u II trimestru trudnoće (slika 3).

Praćene su najčešće indikacije za propisivanje lijekova u trudnoći: bol, nadoknada vitamina, virusne infekcije (nazebl ili grip), muka ili povraćanje, gorušica, infekcije urinarnog trakta, infekcije respiratornog trakta, genitalne infekcije, preteći abortus, EPH gestoza, anemija, venski varikoziteti ili hemoroidi, dermatološka oboljenja, nervoza ili poremećaj sna, kašalj i ostalo.

Slika 2. Procentualna zastupljenost najčešće korišćenih grupa antibiotika za sistemsku upotrebu po trimestrima trudnoće u ispitivanoj grupi trudnica

Slika 3. Procentualna zastupljenost antibiotika za sistemsku upotrebu po trimestrima trudnoće u ispitivanoj grupi trudnica

Najčešće indikacije za terapiju antibioticima su bile: infekcije urinarnog trakta (11,9%), infekcije respiratornog trakta (2,9%), a zatim virusne infekcije, kao što je nazebl ili grip (1,4%).

Trajanje liječenja infekcija urinarnog trakta sistemskim antibioticima je bilo: kraće od 1 nedjelje kod 39,80% trudnica, jednu do 2 nedjelje kod 29,12% trudnica; duže od 2 nedjelje kod 17,47% trudnica, a njih 13,59% je uzimalo povremeno antibiotik.

Trajanje liječenja infekcija respiratornog trakta sistemskim antibioticima je bilo: kraće od 1 nedjelje kod 55,55% ispitanica, jednu do 2 nedjelje kod 27,77% trudnica, a njih 16,66% je uzimalo povremeno antibiotik.

Rasprava

Samo za neke antibiotike sigurno je dokazano da su neškodljivi tokom trudnoće [3-6]. Poznavanje antibiotika je ograničeno što potvrđuju i upozorenja

proizvođača lijekova na oprez u primjeni nekih antibiotika tokom trudnoće, posebno u I trimestru.

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije, u prosjeku, 86% trudnica tokom trudnoće upotrijebi 2,9 različitih lijekova, ne računajući preparate željeza i vitamine [1]. Visok procenat upotrebe antibiotika tokom trudnoće i dalje se povećava (79% žena u porodilištu u prosjeku primi 3,3 različita lijeka). Zbirni podaci iz šest evropskih centara za praćenje kongenitalnih malformacija (2 u Francuskoj, 2 u Italiji, 1 u Velikoj Britaniji i 1 u Holandiji) ukazuju da 36,2% anketiranih trudnica uzima najmanje jedan lijek (isključujući vitamine i minerale) tokom I trimestra trudnoće [7]. Najčešće su korišćeni sistemski antibiotici (12,3%), antiemetici (10,6%), i lijekovi za sprečavanje prijetjećeg pobačaja (5,5%). Danska studija ukazuje da je 28,7% trudnica izloženo lijekovima visokorizičnim po plod [10].

Zabrinjavajući su podaci iz jugozapadne Francuske, po kojima 99% žena uzima lijekove tokom trudnoće [11]. Prosječan broj lijekova po trudnici je 13,6. Dalje, 1,6% trudnica uzima lijekove koji prema FDA klasifikaciji pripadaju kategoriji X, a 59% trudnica uzima lijekove koji pripadaju kategoriji D. Najčešće su propisivane slijedeće grupe lijekova: preparati željeza, lijekovi za gastrointestinalni sistem, dermatološki lijekovi i analgetici. [11]

Prema podacima ispitivanja provedenog na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu [12] najčešće korišćeni lijekovi su: preparati željeza (54%) i vitamini i minerali (27%), tokolitici (16%), sistemski antibiotici (14%), endokrinološki lijekovi (4%), analgetici-antipiretici (3%). Od antibiotika su, kao i u ovdje prikazanom ispitivanju, najčešće propisivani penicilini i cefalosporini.

Prospektivno ispitivanje trudnica pokazalo je korišćenje najmanje dva lijeka tokom trudnoće, a 93% ih je uzimalo više od pet. Oko 37% tih lijekova su bili antibiotici [12]. Drugo ispitivanje trudnica je pokazalo uzimanje antibiotika u 28% do 38% slučajeva [13].

Po FDA klasifikaciji lijekova prema sigurnosti za plod, penicilini i cefalosporini pripadaju kategoriji B. Zbog toga su to antibiotici koji se najčešće koriste u trudnoći [1-3,7,8], što je potvrđeno i ovim ispitivanjem. Mali broj trudnica (0,52%) je uzimao eritromicin, koji takođe spada u sigurne lijekove tokom trudnoće (kategorija B). Fluorirani hinoloni spadaju u grupu C lijekova po

riziku za plod i oni se ne preporučuju u trudnoći. U ovom ispitivanju je 0,17% trudnica u III trimestru trudnoće uzimalo ciprofloksacin.

Sistemski antibiotici su najčešće propisivani za liječenje infekcija urinarnog sistema (11,9%). U radu nije praćeno da li se radi o asimptomatskoj bakteriuriji ili nekomplikovanim infekcijama urinarnog sistema. Nažalost, terapija je davana empirijski, na osnovu kliničke slike, bez mikrobiološke potvrde uzročnika. Trajanje antibiotske terapije infekcija urinarnog sistema u većini slučajeva nije bilo odgovarajuće. Po preporukama, optimalno trajanje terapije asimptomatske bakteriurije i nekomplikovanih infekcija urinarnog sistema kod trudnica je 10 do 14 dana [1-3].

Zaključci

Veoma visok procenat trudnica koristi lijekove tokom trudnoće i u visokom procentu uzimaju se skoro tri različita lijeka.

Najčešće korišćeni lijekovi su preparati željeza, zatim vitamini i na trećem mjestu po učestalosti su antibiotici za sistemsku primjenu. Antibiotike za sistemsku primjenu je koristilo preko trećine trudnica.

Najčešće korišćeni sistemski antibiotici su beta laktamski antibiotici (cefaleksin i amoksicilin), koji prema kategoriji rizika za plod po FDA spadaju u grupu sigurnih lijekova (grupa B).

Antibiotici su najčešće korišćeni za liječenje infekcija urinarnog i respiratornog trakta, a trajanje liječenja infekcija urinarnog trakta, kod većine trudnica, bilo je neodgovarajuće.

Literatura

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Bojanić Ž. Lekovi i trudnoća. Beograd: Vojna štamparija; 2001.
3. Prostran M, Kažić T. Antibiotici. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001.
4. Realí A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. J Chemother. 2005; 17: 123-30.
5. Sannerstedt R, Berglund F, Flodh H, Hedstrand AG. Medication during pregnancy and breast-feeding--a

- new Swedish system for classifying drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980; 18: 45-9.
6. Federal Register 1980; 44: 37434-67.
7. De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, Bianchi F. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. Occupational Exposures and Congenital Anomalies. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52: 977-82.
8. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA.* 1978; 239: 843-6.
9. Kasilo O, Romero M, Bonati M, Tognoni G. Information on drug use in pregnancy from the Viewpoint Regional Drug Information Centre. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 35: 447-53.
10. Olesen C, Sørensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Steffensen FH. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999; 78: 686-92.
11. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet.* 2000; 356: 1735-6.
12. Sabo A, Stanulović M, Jakovljević V, Grujić Z. Collaborative study on drug use in pregnancy: the results of the follow-up 10 years after (Novi Sad Centre). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001; 10: 229-35.
13. Miljković Z, Sabo A, Stanulović M, Jakovljević V, Grujić I. Drug use during pregnancy, labor and the puerperium and after the Drug Use in Pregnancy Study. *Med Pregl.* 2001; 54: 34-7.

Summary. *Infections of the pregnant are quite frequent, thus the prescription of antibiotics in pregnancy happens quite often too. Type of antibiotic, dose, duration, way and frequency of use depend on the cause and seriousness of the illness. In the United States of America, according to the Food and Drug Administration (FDA), all the drugs, according to the risk of damage to fetus, are classified in 5 groups (A, B, C, D, X). The least risk bear the drugs from the A and B groups and the greatest are in the X group. The aim of the study was to examine frequency of use of antibiotics by the pregnant, the most common indications for their use, types of antibiotics that are most often used and risk group of fetus damage they belong to, as well as the duration of antibiotic therapy.*

The Study included 694 pregnant. The examination was conducted in the course of 2004 and 2005. The data were collected by a modified World Health Organization questionnaire for the pregnant, originally developed in the Institute for Pharmacological Research "Mario Negri" in Milan, Italy.

In the course of pregnancy, the drugs were taken by 574 (82.71%) women. The average was 2.84 of drug per pregnant. The most often used were iron supplements (69.9%) and vitamins (56.1%), followed by system antibiotics (33.9%), antimycotics in the form of vaginalettes (22.3%), sympathomimetics for prevention of premature delivery (22.0%), sexual hormones (progesteron) (13.9%), and benzodiazepines (12.0%). Out of the system antibiotics, the most often used were beta lactam antibiotics (penicillins and cephalosporins, FDA group B). The most common indications for system antibiotics therapy were: infections of urinary tract and also respiratory. It was established that antibiotics were applied at pregnant even in viral infections with excuse of protecting the pregnant from bacterial super infection. About 3% of the pregnant were on the chronic therapy, which had begun earlier and lasted during the whole pregnancy (epilepsy, thyroid gland diseases and alike).

Antibiotics for system application were used by one third of the pregnant and most often used ones were beta lactam antibiotics, amoxicillin and cephalixin. Antibiotics were most often used for treatment of infections of urinary and respiratory tract. At majority of the pregnant, the treatment of infections was inappropriate.

Key words: *Antibiotics, Pregnancy*

Svjetlana Stoisavljević-Šatara, Nataša Stojaković, Lana Nežić, Ranko Škrbić

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Banja Luka

**Aleksandar Pejić*

Alkaloid, Skoplje, Predstavništvo Banja Luka

†Vesna Ćurić

Zdravstvena ustanova "Jelena", Banja Luka

‡Nebojša Jovanić

Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Banja Luka

§Ana Sabo

Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad