

# Farmakoterapija stomatološke bolesnice tijekom trudnoće i laktacije

Ileana Linčir  
Kata Rošin-Grget

Katedra za farmakologiju  
Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu

## Sažetak

*Stomatolog praktičar mora u svom radu osobito pozornost posvetiti trudnici i ženi u laktaciji. Mnogi lijekovi mogu u trudne žene ili pak u majke koja doji prijeći kroz placentu ili alveolarne stanice dojke i ući u fetalni krvotok ili majčino mlijeko i nepovoljno utjecati na fetalni razvoj djeteta ili na novorođenče. Učinak medikamentozne terapije na plod ili novorođenče ovisi o vrsti lijeka, njegovoj količini, duljini terapije, te u kojem je tromjesečju trudnoće lijek propisan trudnici.*

*Ovo je pregled rizika od lijekova koji se uobičajeno rabe u terapiji orodentalnoga sustava trudnice ili žene u laktaciji. Navedeni su i popisi lijekova koji mogu biti štetni u trudnoći i onih koji su kontraindicirani u doba dojenja.*

*Ključne riječi: lijekovi i trudnoća, klasifikacija rizika lijekova u trudnoći, lijekovi i dojenje.*

Acta Stomat Croat  
2001; 95-102

PREGLEDNI RAD  
Primljeno: 3. ožujka 2001.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ileana Linčir  
Katedra za farmakologiju  
Stomatološki fakultet  
Šalata 11, 10000 Zagreb

## Uvod

Trudnica tijekom trudnoće veoma često uzima lijekove. Ispitivanje provedeno godine 1992. pokazalo je da 14% žena ne uzima lijekove do poroda (1). U nizu ostalih studija pokazano je da među zemljama postoje znatne razlike u načinima liječenja (2,3).

Stomatolog koji za trudnu ženu treba terapijsko sredstvo uobičajeno u stomatološkoj praksi mora odrediti moguću korist takva liječenja koja jasno mora prevladati moguće rizike. Farmakoterapiju u trudnoći prate problemi izbora lijeka i doze, prvenstveno zbog mogućega teratogenog ili toksičnog učinka lijeka na plod i fiziološke prilagodbe majke na trudnoću (4).

Tijekom trudnoće nastaju promjene u fiziologiji trudne žene te u sastavu tjelesnih tekućina i tkiva.

Ta činjenica ima za posljedicu promjene u farmakokinetici lijekova danih trudnici. Ta promjena farmakokinetičkih varijabli određuje u konačnici ulazak lijeka i njegovih metabolita ili toksičnih razgradnih tvari u cirkulaciju majke i njihov prijelaz u posteljicu, te terapijski i toksični odgovor ploda na njih (5).

## Farmakokinetika u trudnoći

*Apsorpcija* lijeka može u trudne žene biti smanjena kao posljedica kombinacije usporena gastičnog pražnjenja i smanjena motiliteta. Povećana razina progesterona u plazmi tijekom trudnoće smatra se odgovornom za smanjenje motiliteta crijeva (6). Uz to je smanjeno lučenje želučane kiseline, a povećano lučenje sluzi, zbog čega nastaje porast

želučanog pH. To može utjecati na topljivost lijeka i na njegovu apsorpciju.

Apsorpcije može biti i na drugim mjestima a ne samo u gastrointestinalnom sustavu. Npr. povećana apsorpcija plućima može biti posljedica većeg minutnog volumena, a povećana apsorpcija kožom posljedica njezine povećane površine i cirkulacije krvi (7).

Prividni volumen *distribucije* mnogih lijekova predvidivo raste tijekom trudnoće kako raste i volumen plazme od 30% na 50% tijekom prvoga tromjesečja (8). Neki od tih lijekova pokazani su u Tablici 1. Kao posljedica hemodilucije albumini se u plazmi snižuju, a slobodni dio lijeka, koji se inače veže za albumine, raste. No učinak lijeka najčešće nije promijenjen, jer slobodni dio lijeka biva podložan biotransformaciji (6). Laurence smatra kako terapijska vodilja tijekom trudnoće treba biti da se koncentracija lijeka održava na nižoj granici preporučena raspona doza (5).

Tablica 1. *Promjene prividnog volumena raspodjele lijekova tijekom trudnoće (7)*

Table 1. *Change in apparent volume of distribution of drugs during pregnancy\**

Lijek / Drug	Trudnoća (tjedana) / Gestation (weeks)			
	10	20	30	40
Ampicilin	36	45	57	68
Caffeine	2	8	16	32
Furosemide	1	9	20	29
Meperidine	32	27	21	16

\* Values represent % increase from prepregnancy values

*Izlučivanje.* U trudnoći nastaju popratne promjene srčanoga rada i promjene brzine glomerularne filtracije koji rastu 30-50% (9). Povećani prividni volumen distribucije uz veći renalni klirens uzrokom su snižene koncentracije lijeka u majčinu krvotoku. Lijekovi koji se primarno nepromijenjeni izlučuju urinom, poput amoksicilina, povećano se izlučuju pri nižim "stady-state" serumskim koncentracijama. Kod sustavskih infekcija njihove doze treba podvostručiti (ali ne i za urinarne infekcije, jer se penicilini koncentriraju u urinu) (5).

Često se tijekom trudnoće razvija i kolestaza što može rezultirati smanjenim jetrenim klirensom

lijekova koji se izlučuju preko žuči, premda se klinički to teško može utvrditi (6).

### Prijenos lijekova kroz posteljicu

Funkcija je posteljice tijekom trudnoće da štiti plod, održava trudnoću i sprječava moguće odbacivanje ploda, dovodi hranjive sastojake i odvodi razgradne tvari, biotransformira endogene i xenobiotične tvari, te da ima endokrinu aktivnost. No svaki lijek ili tvar iz okoliša koji uspiju ući u majčin krvotok treba smatrati sposobnim da prođe kroz posteljicu i uđe u plod, dok se ne dokaže drugačije (7).

Općenito, lipofilni, neionizirani lijekovi niske molekularne mase, slobodni, nevezani za proteine plazme, prolaze kroz posteljicu. Prolaz lijekova kroz posteljicu najčešće se događa jednostavnom difuzijom. Kao i kod difuzije, kroz ostale biološke membrane lipofilni lijekovi lakše prolaze kroz posteljicu od onih koji nisu topivi u lipidima. Lijekovi koji su neionizirani pri fiziološkom pH također lakše prolaze kroz posteljicu od bazičnih ili kiselih lijekova. Međutim ta razlika nije apsolutna jer i neki lijekovi koji su ionizirani pri fiziološkom pH, poput salicilata (aspirin), mogu brzo i učinkovito doći do fetusa (10). Prijelaz mnogih tvari kroz posteljicu zahtijeva energiju ili posebne prenosioc.

Neki lijekovi poput barbiturata, opioidnih analgetika i lokalnih anestetika "ograničeno" se prenose kroz posteljicu zato što smanjenje majčina krvotoka u posteljici može reducirati i prolaz tih tvari kroz nju. Kontrakcije uterusa u vrijeme poroda, oksitoksična sredstva, izvana primijenjeni simpatomimetici ili blokatori  $\beta$ -adrenergičnih receptora utječu na hemodinamiku majke i ploda te mogu modificirati distribuciju lijeka u majke i njegov prijenos kroz posteljicu.

### Neželjeni učinci lijekova na plod

Već godine 1920., kada je otkriveno da X-zračenje tijekom trudnoće uzrokuje fetalne malformacije ili smrt, spoznalo se da vanjski agensi mogu utjecati na razvoj ploda. Lijekovi, kao mogući

uzročnici teratogenoga djelovanja, prepoznati su 1960. šokantnim iskustvom s talidomidom (11). Smatra se da je izlaganje lijekovima ili kemijskim tvarima uzrokom oko 1% fetalnih malformacija (12).

Lijekovi mogu djelovati na embrio i fetus izravno i neizravno. Svi lijekovi koji utječu na diobu stanice, enzime, sintezu proteina ili DNK potencijalno su izravno teratogeni. Neizravno su opasni lijekovi koji djeluju na uterus (vasokonstrikcija reducira opskrbu krvlju i uzrokuje fetalnu anoksiju; misoprostol /sintetski analog prostaglandina E/ uzrokuje kontrakcije uterusa što dovodi do pobačaja) i na majčinu hormonsku ravnotežu.

Najosjetljivije razdoblje za velike anatomske abnormalnosti jest vrijeme organogeneze koja se zbiva od 2. do 8. tjedna intrauterinog života. Neželjeni učinci lijekova koje uzima majka u to doba mogu biti uzrokom trajnih prirodnih defekata (13). Nakon što su organi formirani abnormalnosti su manje anatomske dramatične, no na razvoj ploda lijekovi i dalje mogu utjecati.

Uzimanje lijekova zadnjih tjedana trudnoće može štetno utjecati na plod u vrijeme poroda. U to doba novorođenčce još nema potpuno razvijen metabolički sustav te on ne može preraditi i odstraniti lijek brzo i učinkovito. Kao rezultat toga može nastati predoziranje.

Lijekovi poznati po teratogenom učinku, vjerojatno teratogeni ili oni pod sumnjom da su teratogeni, navedeni su u Tablici 2.

Lijekovi za koje se zna da su *teratogeni*:

- *Etanol* u trudnoći uzrokuje oštećenje fetalnoga razvoja, a ono se očituje smanjenim rastom, abnormalnim razvojem lica, ostalim fizičkim

abnormalnostima i mentalnom retardacijom (14,15,16).

- *Citotoksični lijekovi* mogu izazvat malformacije ako se uzimaju u ranoj trudnoći, ali češće dovode do pobačaja (5).
- *Retinoidi* poput *izotretinoina* i *etretinata*, kojima se koriste dermatolozi u liječenju raznih kožnih bolesti (psorijaza, akne i dr.), poznati su teratogeni koji izazivaju ozbiljne abnormalnosti (skeletne deformitete) u fetusa (17).
- *Antikonvulzivi*. Čestoća kongenitalnih malformacija među djecom žena koje boluju od epilepsije 2-3 je puta veća nego u zdravoj populaciji. Nijedan antikonvulziv se u vezi teratogenim učinkom ne može izdvojiti kao bezopasan ni znatno sigurniji od ostalih antiepileptika. *Phenitoin* (18) može uzrokovati rascijep nepca/usne, *valproat* (19) defekte neuralne tube, *karbamazepin* spinu bifidu i hipospadiju (malformaciju muške uretre) (20). No žena koja boluje od epilepsije i koja je pod terapijom antikonvulzivima ima 90%-tim mogućnost da rodi normalno dijete ako redovito kontrolira serumski  $\alpha$ -fetoprotein ultrazvučnim pregledom uterusa i dijagnostičkom amniocentezom (21).
- *Antikoagulans varfarin* primijenjen u prvome tromjesečju može izazvati nazalnu hipoplaziju i razne abnormalnosti središnjega živčanog sustava, koje se javljaju u 25% djece. Primijenjen u zadnjem tromjesečju postoji rizik da tijekom poroda izazove intrakranijalna krvarenja u novorođenčeta (22).

Obično postoji otpor terapijskoj primjeni lijekova u trudnoći za koje se sumnja da mogu biti štetni. Međutim mnogim kontroliranim studijama došlo se je do zaključka da se i ti lijekovi, ako su prijeko potrebni, mogu bez opasnosti upotrebljavati u trudnoći. No bez sumnje je najbolja preporuka izbjegavati bilo koji lijek u prvom tromjesečju trudnoće.

Lijekovi *vjerojatno teratogeni* jesu kokain i spolni hormoni. Podatci pokazuju da u djece izložene kokainu tijekom trudnoće raste rizik kongenitalnih malformacija (23,24,25), a za spolne su hormone rezultati brojnih studija doveli do zaključka da su slabo teratogeni i da se uz potreban oprez mogu upotrebljavati (26,27).

Tablica 2. *Moguće štetni lijekovi u trudnoći (5)*

Table 2. *Possible harmful drugs in pregnancy*

Lijekovi / Drugs		
Poznati kao teratogeni / Known to be teratogenic	Vjerojatno teratogeni / Probably teratogenic	Pod sumnjom / Under suspicion
Ethanol Citotoxics Retinoides (etretinate) Anticonvulsants Warfarin	Cocaine Sex hormones	Antacids Aspirin Benzodiazepines Diuretics Iron Neuroleptics

Američki Ured za hranu i lijekove (FDA) postavio je pet kategorija za lijekove prema stupnju rizika koji oni predstavljaju za trudnu ženu i njezin plod (28).

Kategorije su označene slovima A, B, C, D i X, navedene su u Tablici 3 s objašnjenjem svake kategorije. Lijekovi iz A i B kategorije smatraju se sigurnima i u doba trudnoće. Lijekovi iz kategorije C mogu se upotrebljavati unatoč riziku. Lijekove iz kategorije D trebalo bi izbjegavati. Lijekovi iz skupine X kontraindicirani su jer je rizik njihove uporabe znatno veći od moguće koristi. Ta je kategorizacija vodič koji omogućuje da se razmjerno sigurno propisuju lijekovi trudnoj ženi.

### Izbor lijekova za stomatološku bolesnicu u trudnoći

Stomatolog treba kod trudnice odrediti onu moguću terapijsku korist lijeka za njezino liječenje koja

mora prevladati opasnosti mogućeg rizika. Većinu neobvezatnih dentalnih zahvata mora se odgoditi do završetka trudnoće, ali ne bi trebalo odgađati zahvate trudnicama s orodentalnom boli, uznapredovalom bolesti ili infekcijom.

Lijekovi koje stomatolog najčešće treba u liječenju trudnica jesu lokalni anestetici, analgetici, antimikrobni lijekovi i sedativi/anksiolitici.

### Rizik od uporabe pojedinih lijekova

#### Lokalni anestetici i dodatci

Uporaba lokalnih anestetika u trudnoći smatra se razmjerno sigurnom. Lidokain (Anelok, Lidokain) je najčešće rabljen lokalni anestetik amidnoga tipa, niske toksičnosti. Indeks rizika za trudnoću lidokaina je B. Lidokain kao i ostali lokalni anestetici može prijeći u posteljicu. U fetusa postoji značajni manjak kiselog  $\alpha_1$ -glikoproteina (proteina

Tablica 3. Klasifikacija lijekova prema riziku tijekom trudnoće

Table 3. Pregnancy risk drug classification

Skupina / Category	Raspoloživi klinički podaci / Available clinical data	Preporuka / Recommendation
A	Odgovarajuća ispitivanja u trudnica nisu u prvom tromjesečju trudnoće pokazala nikakav rizik za plod i nema podataka o štetnosti u kasnijim stadijima. / Adequate studies in pregnant women have failed to show a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy - and there is no evidence of risk in later trimesters.	Potporna njihovoj sigurnoj uporabi. / Supporting their safe use.
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetne učinke za plod, ali nema odgovarajućih ispitivanja u trudnih žena. / Animal studies have not shown an adverse effect on the fetus, but there are no adequate clinical studies in pregnant women.	Prikladni za uporabu tijekom trudnoće. / Appropriate for use during pregnancy.
C	Pokusi na životinjama pokazali su štetne učinke na plod, ali nema odgovarajućih ispitivanja u ljudi. / Animal studies have shown an adverse effect on the fetus, but there are no adequate studies in humans.	Mogu biti korisni unatoč mogućem teratogenom riziku. / May be useful despite its potential teratogenic risks.
D	Postoje dokazi o riziku za ljudski plod. / There is evidence of risk to the human fetus.	Općenito ove lijekove treba izbjegavati. Međutim zbog moguće koristi pri uporabi u trudnoći mogu se primijeniti unatoč mogućem riziku. / Generally these drugs should be avoided, but the potential benefits of use in pregnant women may be acceptable despite potential risks.
X	Ispitivanja na životinjama i ljudima potvrđuju fetalne abnormalnosti ili učinke koji potvrđuju očiti rizik za plod. Opasnost prevladava nad mogućom koristi. / Studies in animals or humans show fetal abnormalities, or adverse reaction reports indicate evidence of fetal risk. The risks involved clearly outweigh potential benefits.	Lijekovi su kontraindicirani u trudnoći. Rizik nedvojbeno prevladava nad mogućom koristi. / Drugs are contraindicated. The risks involved clearly outweigh potential benefits.

za koji se veže lidokain i drugi bazični lijekovi) i zato je količina slobodnog, nevezanog lijeka veća. To može izazvati fetalnu depresiju središnjega živčanog sustava. Stomatolog treba ograničiti dozu na najmanju količinu kojom postiže učinkovitu kontrolu boli (29).

**Adrenalin** - prirodni hormon, indeks rizika za trudnoću je C - nema teratogeni učinak ako se primjeni uz lokalne anestetike. Kako adrenalin može stimulirati kardiovaskularne funkcije treba ga upotrebljavati oprezno i točno dozirati (30). Adrenalin može produžiti drugi stadij poroda jer inhibira spontane i oksitocinom potaknute kontrakcije uterusa. Također može izazvati anoksiju fetusa (31).

### **Neopioidni analgetici**

Među brojnim periferno djelujućim analgeticima za ublažavanje oralne boli tijekom trudnoće najboljim se smatra *paracetamol* (acetaminofen) (32, 33). Indeks rizika za trudnoću mu je B. Nakon njega je *aspirin*. On ima indeks D. Aspirin trudnice mnogo upotrebljavaju i do sada u umjerenim dozama nije dokazana njegova teratogenost (34,35,36). Moguće je da povećano nastajanje prostaglandina tijekom trudnoće nadilazi neželjeni učinak aspirina u uobičajenim dozama. No aspirin, kao i druge nesteroidne protuupalne lijekove (NES analgetici) poput *ibuprofena* i *naproksena*, treba izbjegavati u trećem tromjesečju trudnoće zbog njihova zajedničkog mehanizma inhibicije sinteze prostaglandina. Blokadom sinteze prostaglandina koji su uključeni u početak poroda može se uporabom NES analgetika produžiti trudnoća. Uz to inhibitori prostaglandina mogu prouzročiti konstrikciju *ductus arteriosus* u fetusa od čega će u djeteta nastati pulmonalna hipertenzija. Činjenica da je aspirin antitrombotički agens i da ima sposobnost izazvati krvarenje znači da aspirin treba zabraniti u vrijeme poroda kako bi se izbjegle komplikacije i poslije-porođajna krvarenja u majke (37).

### **Antimikrobni lijekovi**

Za *penicilin G*, *penicilin V*, *ampicilin*, *amoxicilin* i *cefalosporine* (svi indeksa rizika B) općenito se smatra da su sigurni ako se uporabe u trudnoći. Kako je već spomenuto, farmakokinetika ampicilina u trudnoći je promijenjena te koncentracije lijeka u plazmi budu niže u usporedbi s kon-

centracijama u žena koje nisu trudne (38). Trudnoća znatno povećava brzinu izlučivanja ampicilina (39). Slični rezultati znatno bržeg izlučivanja nađeni su i u farmakokinetičkim studijama na trudnicama uporabom fenoksimetilpenicilina (*Penicilin V*) (40). *Eritromicin* (osim eritromicin estolata) (41, 42), *klindamicin* - (oba indeksa rizika C) i *metronidazol* (indeks rizika B) smatraju se minimalno rizičnim (43). Međutim vrlo oprezan treba biti s antibioticima koji imaju ograničenu indikaciju u stomatologiji: *aminoglikozidi* (*gentamicin*) prolaze posteljicu i teoretski mogu uzrokovati otološka i možda nefrološka oštećenja u ploda iako do danas nisu potvrđeni slučajevi intrauterinih oštećenja s *gentamicinom* i *tobramicinom* (41).

**Tetraciklini** upotrebljeni u terapiji tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izazivaju u djece diskoloraciju zuba i inhibiciju razvoja kosti. Zbog tog učinka na kosti i zube, kao i mogućeg izazivanja masne degeneracije jetre u trudnica, tetraciklini se ne bi trebali rabiti tijekom trudnoće osim u vitalnim indikacijama (44,45).

**Kloramfenikol** je kontraindiciran u trudnoći zbog toksičnosti za majku i mogućeg zatajenja fetalne cirkulacije nazvanog "sindrom sivog djeteta" ("gray baby syndrome") (46).

### **Sedativi-anksiolitici**

**Benzodiazepini** (indeks rizika za trudnoću D) su anksiolitici koji se najčešće propisuju u trudnoći. Lako prolaze kroz posteljicu. U trudnice postoji određeni rizik od kongenitalnih malformacija, ako je tijekom prvoga tromjesečja primala benzodiazepine, no podatci su kontradiktorni i čini se da je stvaran mogući štetan učinak malen (47,48). Trudnica tijekom zadnjih dana trudnoće ili poroda treba izbjegavati benzodiazepine, ako je moguće, jer mlitavost mišića, apnea i mogući razvoj ovisnosti u djeteta može postati kliničkim problemom (49). No jedna klinički prihvatljiva doza benzodiazepina minimalan je rizik u usporedbi s kroničnom primjenom benzodiazepina tijekom trudnoće (50).

### **Lijekovi i dojenje**

U posljednjih desetak godina u Europi i SAD-u sve je više majki koje doje svoju djecu. Ta činjenica

u kombinaciji s naglim rastom množine novih farmakoloških tvari, te zabrinutošću zbog zagađivača okoliša, može predstavljati opasnost za dijete koje pije majčino mlijeko. Kada je majci potreban lijek, tada ju liječnici odviše često odvrću od dojenja umjesto da se dobro informiraju ulazi li lijek u majčino mlijeko i je li opasan za dijete (51,52).

Majčino mlijeko tvori kompleks proteina, ugljikohidrata, masti i tekućine koja je po sastavu slična serumu. Njegov sastav se mijenja tijekom tjedana ili mjeseci laktacije, ali i za vrijeme jednog dojenja. Majčino mlijeko ima pH oko 7,0, što utječe na prijelaz lijekova iz cirkulacije majke u mlijeko. Da bi lijek ušao u majčino mlijeko on iz cirkulacije majke pasivnom difuzijom kroz stanične membrane, filtracijom kroz pore ispunjene vodom ili vezivanjem za proteinske nosače ulazi u alveolarne stanice dojki. Kako je pH mlijeka niži nego pH krvi, bazični lijekovi se mogu lako koncentrirati u njemu, a koncentracija kiselih lijekova u mlijeku niža je nego u plazmi. Neelektroliti poput etanola i ureje brzo prelaze u mlijeko i brzo dosegnu koncentraciju kao u plazmi bez obzira na pH mlijeka (53).

Za većinu je lijekova koncentracija lijeka u mlijeku slična onoj u majčinoj krvi. Od jedne doze lijeka majci obično u dijete prijeđe oko 0,05% do 2%. Većina lijekova koje uzima majka ne predstavlja opasnost za dijete, ali postoje i izuzetci. Postupci kojima se može smanjiti prolaz lijeka u majčino mlijeko jesu, primjerice, dojiti dijete neposredno prije nego što se uzme lijek tako da se prije idućeg dojenja izluči znatna količina lijeka. No neki lijekovi su kontraindicirani i treba ih izbjegavati za vrijeme dojenja, a kod nekih je potreban privremeni prekid dojenja. Postoje i lijekovi koji se smiju vrlo oprezno davati (Tablica 4). Temeljno načelo farmakoterapije za stomatologa koji mora izvršiti zahvat kako bi liječio patološku promjenu orodentalnog sustava žene u laktaciji jest izbor najsigurnijeg lijeka (54).

Lijek koji stomatolog često upotrebljava u svom radu je *lokalni anestetik*. Niske koncentracije lidokaina i njegova metabolita monoetilglicinskih lidida nađene su u majčinu mlijeku nakon dentalnih zahvata, ali čini se da nisu opasne za dijete (55).

*Tetrakain* (koji je 20 puta toksičniji od prokaina) može izazvati ozbiljne neželjene učinke zbog brze apsorpcije nakon topikalne uporabe (56).

Tablica 4. Lijekovi kontraindicirani tijekom dojenja  
Table 4. Drugs contraindicated during breastfeeding

Kontraindicirani / Contraindicated	Upotrebljavati oprezno / Administer with caution
Bromocriptine Cocaine Cyclophosphamide Cyclosporine Doxorubicin Ergotamine Lithium Methotrexate Phencyclidine (PCP) Phenindione	Antacides Aspirin Clemastine Phenobarbital Primidone Salicylazosulfapyridine (sulfasalazine)
Potreban je privremeni prekid dojenja / Temporary cessation of breastfeeding required	Učinci lijeka nisu poznati ali potreban je oprez / Unknown drug effects, but of caution necessary
Radiopharmaceuticals: Gallium 67 Indium 111 Iodine 125 Iodine 131 Radioactive sodium Technetium 99 m	Antiemetics: Metoclopramide Antimicrobials: Chloramphenicol Metronidazole Timidazol Benzodiazepines Neuroleptics

Za uklanjanje ili ublažavanje boli mogu se rabiti *analgetici-antipiretici*. *Salicilati* ulaze u majčino mlijeko te uporabu *aspirina* treba izbjegavati tijekom dojenja (moguće veze s Rejevim sindromom!) (5). *Paracetamol* se izlučuje u majčino mlijeko u malim koncentracijama i nisu opisani nepoželjni učinci, tako da je on lijek izbora.

Uporaba bilo kojega *depresora središnjega živčanog sustava* koji se rabi za smirenje je upitna. Kratkotrajna uporaba *benzodiazepina* nije opasna, za razliku od dugotrajne koja može prouzročiti pospanost i oslabiti sisanje u djeteta (50).

Infekciju orodentalnog sustava treba liječiti i u žene koja doji. Od *antiinfektiva* malo ih je koji se bez bojazni mogu upotrijebiti (57).

- *Penicilini* i *cefalosporini* izlučuju se u majčinu mlijeku. Njihova uporaba za vrijeme laktacije, osobito penicilina G i V, može senzibilizirati dijete na penicilin (31).
- *Aminoglikozidi* se također u malim količinama izlučuju majčinim mlijekom. Alternativna prehrana djeteta preporučuje se tijekom terapije, jer se zbog nezrelosti bubrega u novorođenčeta produžuje poluvrijeme aminoglikozida (58).

- *Tetraciklini* se izlučuju majčinim mlijekom i ne treba ih davati ženama koje doje zbog opasnosti diskoloracije zuba, defekata zubne cakline i sporijega rasta djetetovih kostiju (59).
- *Kloramfenikol* nije siguran. Izlučuje se majčinim mlijekom u malim koncentracijama i rizik je da izazove depresiju koštane srži i "sindrom sivog djeteta" (60).
- *Klindamicin, linkomicin, metronidazol i sulfonamide* treba izbjegavati (5).
- *Eritromicin* se može oprezno upotrebljavati (30).

### Zaključak

Stomatolog koji liječi trudnicu ili ženu koja doji treba odrediti je li moguća korist od uporabe lijeka kojim bi se očuvalo zdravlje ženina orodentalnog sustava veća od mogućega rizika za plod i novorođenče.

Neki lijekovi koji se rutinski rabe manje su sigurni od drugih, i njih bi trebalo izbjegavati.

Konačan popis lijekova koji nisu sigurni ne može se napraviti jer mnogo ovisi o vremenu u kojem je lijek uporabljen (tijekom prvog, drugog ili trećeg tromjesečja), o dozi i trajanju terapije.

Kako stomatolozi obično u terapiji rabe lijekove kratkoga poluvremena i kroz kraće vrijeme, malo je vjerojatno da će ispravno odabrana terapija prouzročiti komplikacije u trudnoći i laktaciji.

### Literatura

1. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Collaborative group on Drug use in pregnancy. *Intern J Gynecol Obstetr* 1992; 39:185-96.
2. BERTHIER M, BONNEAU D, PERAULT MC, ORIOT D. Medications exposure during pregnancy. *Therapie* 1993; 48:43-6.
3. RUBIN JD, FERENEZ C, LOFFREDO C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:581-9.
4. RUBIN PC. Prescribing in pregnancy: general principles. *Br Med J* 1986; 310:1173-9.
5. LAURENCE DR, BENNETT PN, BROWN MJ. *Clinical pharmacology* 8. ed. New York: Churchill Livingstone, 1997.
6. LOEBSTEIN R, LALKIN A, KOREN G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:328-43.
7. WARD RM, MIRKIN BL. Perinatal/Neonatal Pharmacology. In: BRODY TM, LARNER J, MINNEMAN KP, NEU HC, ed *Human Pharmacology, Molecular to clinical*. 2. ed. St. Louis: Mosby, 1994.
8. PIZANI BBK, CAMPBELL DM, MCGILLIVRAY T. Plasma volume in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1973; 80:884-7.
9. DAVIDSON JM, HYTTEN FE. Gromelural filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 588-95.
10. LEVY G, PROCKAL JA, GARRETTSON LK. Distribution of salicylate between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18: 210-4.
11. MELLIN GW. The sage of thalidomide. *New Engl J Medic* 1962; 267:1184-89.
12. RANG HP, DALE MM, RITTER JM. *Pharmacology*, 3. ed. London: Churchill Livingstone, 1995.
13. BECKMAN DA, BRENT RL. Mechanisms of teratogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984; 24:483-500.
14. CLARREN SK, SMITH DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1987; 298:1063-7.
15. STREISSGUTH AP, LANDESMAN-DWYER S, MARTIN JC, SMITH DW. Teratogenic effect of alcohol in humans and laboratory animals. *Science*, 1980; 209:353-61.
16. WARREN KR, BAST RJ. Alcohol - related birth defects: an update. *Public Health Rep* 1988; 103:638-642.
17. LAMMER EJ, CHEN DT, HOAR RM et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313:837-41.
18. DSOUZA SW, ROBERTSON JG, DONNAL D. Fetal phenitoin exposure, hypoplastic nails and jitteriness. *Arch Dis Child* 1990; 65:320-24.
19. BJERKEDAL T. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982; ii:1096.
20. NULMAN J, SCOLNIK D, CHITAYAT D. Findings in children exposed in utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy: independent effects of epilepsy and medications. *Am J Med Genet* 1997; 68:18-24.
21. GAILY E, GRANSTRM ML, HLESMAA V. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J. Pediatr* 1988; 112:520-30.
22. HIRSH J, CADE JF, GALLUS AS. Anticoagulants in pregnancy: a review of indications and complications. *Am Heart J* 1972; 83:301-7.
23. MARTINEZ A, LARRABEE K, MONGA M. Cocaine is associated with intrauterine fetal death in women with suspected preterm labor. *Am J Parinatol* 1996; 13:163-6.
24. Population-based prevalence of perinatal exposure to cocaine-Georgia 1994. *MMWR* 1996; 45:887-91.
25. CHASNOFFI J, BURNS WJ, SCHNOLL SH. Cocaine use in pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313:666-73.

26. World Health Organisation Scientific Group: Effect of female sex hormones on fetal development and infant health. WHO Techn Rep Ser 1980: 657.
27. WHO. Drugs in pregnancy and delivery. 11th European Symposium on clinical pharmacological evaluation in drug controle. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1984; 6.
28. Teratology Society Public Affairs Conimittee. FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology 1994; 49:446-7.
29. DEAN M, STOCK B, PATTERSON RJ. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. Clin Pharmacol Ther 1980; 28:253-60.
30. MOORE P. Selecting drugs for the pregnant dental patient. J Am Dent Ass 1998; 129:1281-6.
31. MILLER MC. The pregnant dental patient. J Calif Dent Assoc 1995; 23:63-70.
32. Paracetamol in pregnancy. Pharm J 1996; 257:921-28.
33. BALLIGAN FJ, HALE TM. Analgesic and antibiotic administration during pregnancy. Gen Dent 1993; 41:220-25.
34. BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk 3.ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
35. WERLER MM, MITCHELL AA, SHAPIRO S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defect. N Engl J Med 1989;321:1693-700.
36. SLANE D, SISKIND V, HEINONEN S. Aspirin and congenital malformations. Lancet 1976; i:1373.
37. RUMACK CM, GERGGENHEIM MA, RUMACK BH. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet Gynecol 1980; 58:525-30.
38. HEIKKILA A, ERKKOLA R. Review of -lactam antibiotic in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1994; 27:49-62.
39. CHAMBERLAIN A, WHITE S, BAWDON R. Pharmacokinetics of ampicillin and salmactam in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993; 168; 667-73.
40. HEIKKILA A, ERKKOLA R. The need for adjustment of dosage regimen for penicillin V during pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81:919-21.
41. HAYES DP. Teratogenesis: a review of the basic principles with a discussion of selected agents. Part 2. Drug Intell Clin Pharm 1981; 15:542-65.
42. McCORMACK WH, DONNER A. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. Antimicrob Agents Chemotherap 1977; 12:630-5.
43. HEINONEN OP, SLONE D, SHAPIRO S. Birth defects and drugs in pregnancy In: KAUFMANN DW. Ed. Antimicrobial and parasite agents. Littleton MA: John Wright, 1982; 296: 435-9.
44. ANTHONY JR. Effect on deciduous and permanent teeth of tetracycline deposition in utero. Postgrad Med 1970; 48:165-70.
45. TTERMAN LE, SAXEN L. Incorporation of tetracycline into human foetal bones after maternal drug administration. Acta Obstet Gynecol Scand 1969; 48:542-7.
46. HAVELKA J, FRANKOVA A. A Study of side effects of chloramphenicol therapy in newborns. Cs Pediatr 1972; 27:31-5.
47. ROSENBERG L, MITECHELL AA, PARSELLES JL. Lack of relation of oral clefts to diazepam use during pregnancy. N Engl J Med 1983; 309:1282-5.
48. SCHLUMPF M, RAMSEIER H, ABRIEL H. Diazepam effects on the fetus. Neurotoxicology 1989; 10:501-16.
49. BOUTROY MJ. Drug-induced apnea. Biol Neonate 1994; 65:252-8.
50. McELHATTON PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reproduct Toxicol 1994; 8:461-68.
51. KOREN G, PASTUSZAK A, ITO S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998; 338:1128-37.
52. ODEA RF. Medication use in the breastfeeding mother. NAACOGS Clin Iss Perinat Womens Heath Nurs 1992; 3:596-604.
53. ATKINSON HC, BEGG EJ. Prediction of drug concentrations in human milk from plasma protein binding and acid-base characteristics. Br J Clin Pharmacol 1988; 25: 495-503.
54. MURRAY L, SEGER D. Drug therapy during pregnancy and lactation. Emerg Med Clin N Am 1994; 12:129-49.
55. LEBEDEVS TH, WOJNAR-HORTON RE, YAPP P. Excretion of lignocaine and its metabolite monoethylglycerinexylidide in breast milk following its use in a dental procedure. A case report. J Clin Periodontol 1993; 20:606-8.
56. PATEL JHM, CHOPRA S, BERMAN MD. Serious systemic toxicity resulting from use of tetracaine for pharyngeal anesthesia in upper endoscopic procedures. Dig Dis Sci 1989; 34:882.
57. BENNETT PN (ed). Drugs and human lactation. Amsterdam: Elsevier, 1996.
58. PHILIPS JB, SATTERWHITE C, DWORSKY ME, CASSADY G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. Pediatr Pharmacol 1982; 2:121-25.
59. BRIGGS GG, FREEMAN RK, YAFFE SJ. Drugs in pregnancy and lactation 2. ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1986.
60. GOODMAN & GILMANS. The Pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 1996.