

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Marina M. Odalović

**ANALIZA UTICAJA ŽIVOTNOG STILA, SOCIO-  
EKONOMSKIH FAKTORA I ZDRAVSTVENOG  
STANJA ISPITANICA NA UPOTREBU LEKOVA U  
TRUDNOĆI**

doktorska disertacija

Beograd, 2013.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Marina M. Odalović

**ANALYSIS OF THE IMPACT OF LIFE STYLE,  
SOCIO-ECONOMIC FACTORS AND HEALTH  
STATUS ON THE USE OF MEDICINES IN  
PREGNANCY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor, mentor  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Sandra Vezmar Kovačević, docent, mentor  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Katarina Ilić, vanredni profesor  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Dušanka Krajnović, docent  
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Ana Sabo, redovni profesor  
Univerzitet u Novom Sadu - Medicinski fakultet

Datum odbrane:

## **Zahvalnica**

*Zahvaljujem se mentorima ove doktorske disertacije, prof. dr Ljiljani Tasić i doc. dr Sandri Vezmar Kovačević, na velikoj i dragocenoj pomoći u toku sprovođenja celokupnog naučno-istraživačkog rada i pisanja doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se članovima komisije prof. dr Katarini Ilić, doc. dr Dušanki Krajnović i prof. dr Ani Sabo na dragocenim sugestijama tokom izrade i pisanja doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se doc. dr Nataši Bogavac Stanojević zaposlenoj na Katedri za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu i prof. dr Hedvig Nordeng zaposlenoj na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Oslu, na veoma korisnim sugestijama u statističkoj analizi podataka.*

*Zahvaljujem se rukovodstvu i zaposlenima u apotekama Beograd i Subotica, kao i u domovima zdravlja „Vračar“, „Voždovac“ i „Dr Đorđe Kovačević“ u Beogradu i domovima zdravlja u Subotici, Čačku i Loznici, na velikoj pomoći pri prikupljanju podataka.*

*Zahvaljujem se Farmaceutskoj komori Srbije na tehničkoj podršci pri distribuciji upitnika kolegama diplomiranim farmaceutima u fazi prikupljanja podataka.*

*Zahvaljujem se svim trudnicama i kolegama farmaceutima na razumevanju i odvojenom vremenu pri popunjavanju upitnika u fazi prikupljanja podataka.*

*Zahvaljujem se doc. dr Dragani Lakić i doc. dr Ivani Tadić, kao i svima zaposlenima na Katedri za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Farmaceutskog fakulteta - Univerzitet u Beogradu, na podršci i razumevanju tokom izrade doktorske disertacije, kao i u svakodnevnom radu.*

## Analiza uticaja životnog stila, socio-ekonomskih faktora i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova u trudnoći

### Rezime

*Uvod i ciljevi.* Upotreba lekova u trudnoći čest je razlog brige lekara koji ih propisuju i trudnica koje ih koriste. Iako bi bilo veoma korisno poznavati rizične populacije trudnica koje imaju veću verovatnoću upotrebe lekova u toku trudnoće, mali je broj studija koje su se bavile istraživanjima u ovoj oblasti. Uloga i doprinos farmaceuta u procesu izdavanja ili prodaje lekova trudnicama mogu biti ključni za bezbednu primenu lekova u trudnoći. Cilj disertacije bio je da se istraži upotreba lekova u periodu od šest meseci pre i tokom trudnoće, da se izvrši evaluacija upotrebljenih lekova prema anatomsko-terapijsko-hemijskoj (ATC) klasifikaciji, prema riziku za plod i režimu izdavanja (na recept i bez recepta (samo-medikacija)), zatim, da se ispita da li postoji povezanost između faktora životnog stila, socio-ekonomskih faktora i zdravstvenog stanja ispitanica i upotrebe lekova pre i tokom trudnoće, kao i da se ispita na koji način pomenuti faktori utiču na upotrebu navedenih klasa lekova. Cilj je bio i da se ispita potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći.

*Metode istraživanja.* Radi postizanja postavljenih ciljeva sprovedene su dve studije. Prva studija bila je multi-centrična i sprovedena je u šest domova zdravlja i pet apoteka na teritoriji opština Vračar, Voždovac, Lazarevac, Loznica, Čačak i Subotica, u periodu mart 2009 – mart 2010. Prikupljanje podataka sprovedeno je upitnikom specijalno dizajniranim za potrebe studije. Trudnice su upitnik popunjavale samostalno, bez pomoći zdravstvenih radnika, anonimno, dobrovoljno i volonterski. Prikupljeni su podaci o socio-ekonomskim karakteristikama, životnom stilu i zdravstvenom statusu ispitanica, kao i o upotrebi lekova u periodu od šest meseci pre i tokom trudnoće. Radi klasifikovanja lekova prema riziku za plod korišćena je klasifikacija američke Agencije za hranu i lekove (*Food and Drug Administration - FDA*). Upotreba lekova izražavana je kao proporcija žena izložena leku ili ATC grupi ili podgrupi lekova. Razlike u upotrebi lekova između različitih grupa analizirane su upotrebom McNemar-ovog testa. Univarijantna i multivarijantna logistička regresija korišćene su da bi se odredili faktori značajno povezani sa upotrebom lekova. Kao mere povezanosti između faktora i upotrebe

lekova korišćeni su direktni odnos šansi (*odds ratio* – OR) i korigovan odnos šansi (*adjusted odds ratio* – aOR) uz prikazivanje 95% intervala pouzdanosti (*confidence intervals* - CI). Studija je sprovedena nakon dobijanja saglasnosti rukovodstva svih zdravstvenih ustanova i odobrenja Etičkog komiteta Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Za potrebe druge studije kreiran je upitnik namenjen farmaceutima. Upitnik je postavljen na *on line* platformu putem koje su svi farmaceuti članovi Farmaceutske komore Srbije mogli dobrovoljno i anonimno da pristupe i popune upitnik. Prikupljeni su podaci o socio-demografskim karakteristikama ispitanika, ispitanici su zamoljeni da predlože lek, dijetetski suplement, nefarmakološku meru (savet) ili uput lekaru radi pomoći trudnici u lečenju lakših zdravstvenih simptoma predstavljenih kroz 5 situacija specifičnih za trudnoću (bolovi u leđima; bolovi u nogama i osećaj teških nogu; mučnine i povraćanje; prehlada, blago povišena temperatura i curenje nosa; konstipacija). Pored toga, prikupljeni su i podaci o iskustvima farmaceuta sa propisivanjem nebezbednih lekova na recept. Studija je sprovedena nakon dobijanja odobrenja Etičkog komiteta Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

*Rezultati.* U prvoj studiji je učestvovalo 553 ispitanica. Upotreba lekova (uključujući lekove na recept i bez recepta) u prvih šest meseci trudnoće bila je veća u odnosu na period od šest meseci pre trudnoće (34,7% prema 29,9% ( $p>0,05$ ), respektivno). Značajno veća upotreba lekova na recept zabeležena je u trudnoći (19,0% prema 27,3% ( $p<0,05$ )), dok je samo-medikacije lekovima bez recepta bila manja (15,1% prema 8,7% ( $p<0,05$ ), respektivno). FDA kategorije lekova (uključujući folnu kiselinu) koje su više korišćene u trudnoći u odnosu na period pre trudnoće bile su: A (3,9% prema 60,8%,  $p<0,05$ ), B (18% prema 19,6 %,  $p>0,05$ ), C (10,0% prema 10,3%,  $p>0,05$ ) i D (2,9% prema 10,9%,  $p<0,05$ ), dok je X kategorija lekova bila manje korišćena u trudnoći (0,3% prema 0,0%,  $p>0,05$ ). Dominantno korišćeni lekovi pre trudnoće bili su lekovi za muskulo-skeletni sistem, analgetici/antipiretici i lekovi za respiratorni sistem. Pored analgetika/antipiretika, čija upotreba se nastavila u velikoj meri i za vreme trudnoće, dominantno korišćeni lekovi u trudnoći bili su progestageni, antiinfektivni za sistemsku upotrebu i lekovi za kardio-vaskularni sistem. Prateći ukupnu upotrebu lekova po trimestrima (uključujući lekove na recept i bez recepta),

uočava se da je najmanji broj trudnica bio izložen lekovima u prvom trimestru, 19,9%, dok je u drugom i trećem trimestru upotreba lekova bila veća, 28,6% i 26,7%, respektivno. Ni jedan od ispitivanih socio-ekonomskih faktora nije bio povezan sa upotrebom lekova na recept u periodu od šest meseci pre trudnoće. Faktori povezani sa upotrebom lekova bez recepta pre trudnoće bili su starost preko 30 godina (aOR: 0,26; 95% CI: 0,80-0,85) i prihod >300 EUR po članu domaćinstva (aOR: 3,82; 95% CI: 1,44-10,1). Indeks telesne mase <18,5 kg/m<sup>2</sup> je bio povezan sa upotrebom C i/ili D FDA kategorija lekova pre trudnoće (aOR: 3,60; 95% CI: 1,21-10,74). Faktori povezani sa upotrebom lekova na recept u prvom trimestru bili su prebivalište u Subotici (aOR:2,15; 95% CI: 1,06-4,33) i upotreba lekova na recept pre trudnoće (aOR: 2,78; 95% CI: 1,49-5,19). Upotreba lekova bez recepta u prvom trimsetru bila je povezana sa upotrebom lekova bez recepta pre trudnoće (aOR: 6,90; 95% CI: 2,07-23,06), a upotreba C i/ili D kategorija lekova u prvom trimsetru sa upotrebom istih kategorija pre trudnoće, (aOR: 3,64; 95% CI: 1,80-7,38). Faktori značajno povezani sa upotrebom lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće bili su: prebivalište u Čačku (aOR: 2,33; 95% CI: 1,06-5,15) i upotreba lekova na recept šest meseci pre trudnoće (aOR: 2,57; 95% CI: 1,23-5,35). Upotreba lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće bila je povezana sa paritetom >1 (aOR: 3,72; 95% CI: 1,08-12,81), prebivalištem u Subotici (aOR: 4,72; 95% CI: 1,15-19,40) i upotrebom lekova bez recepta pre trudnoće (aOR: 23,23; 95% CI: 7,04-76,64). Upotreba C i/ili D kategorija lekova u prvih šest meseci trudnoće bila je povezana sa upotrebom istih kategorija lekova pre trudnoće (aOR: 4,62; 95% CI: 1,82-11,72). Ukupno 119 farmaceuta činilo je uzorak u drugoj studiji. Farmaceuti su za zbrinjavanje lakših zdravstvenih simptoma u trudnoći najčešće savetovali nefarmakološke mere i upotrebu lekova i vitamina, dok je mali broj farmaceuta upućivao trudnicu lekaru. Iako je većina farmaceuta savetovala bezbedne lekove, uočena je nekolicina primera lekova iz D FDA kategorije, kao i savetovanje mera za koje ne postoji dovoljno dokaza o bezbednosti u trudnoći u literaturi. Polovina farmaceuta kontaktirala je lekara zbog propisivanja nebezbednog leka trudnici, pri čemu su skoro sve intervencije završene promenom terapije. Iako je većina kontakata ostvarena opravdano zbog propisivanja nebezbednog leka, farmaceuti su, u određenom broju slučajeva, kontaktirali lekare

i pri propisivanju bezbednog leka za plod, što dovodi u pitanje opravdanost ovakvih kontakata.

*Zaključak.* Veća upotreba lekova na recept u trudnoći i potreba za drugačijim ATC grupama lekova ukazuje da trudnoća, iako fiziološko stanje, ipak dovodi do promena u zdravstvenom stanju žene koje uzrokuje veće i drugačije potrebe za lekovima u odnosu na reproduktivni period van trudnoće. Manji nivo samo-medikacije lekovima bez recepta u trudnoći pokazuje da kod trudnica postoji svest o potencijalnim rizicima za plod od upotrebe lekova bez recepta. Usled velike upotrebe progesterona, veliki broj trudnica bio je izložen D FDA kategoriji lekova što nameće potrebu za istraživanjem racionalnosti upotrebe ove grupe lekova u Srbiji. Različiti faktori bili su povezani sa upotrebom lekova pre i tokom trudnoće, što se može iskoristiti za predviđanje i očekivanje upotrebe lekova neposredno pre i tokom trudnoće u posebnim klasterima žena. Ipak, kao najznačajniji prediktor upotrebe lekova u trudnoći, pokazala se upotreba lekova neposredno pre trudnoće. Kako se terapija započeta pre trudnoće očitoma nastavlja u trudnoći, mora postojati pažljiv odabir lekova za žene reproduktivnog doba radi sprečavanja upotrebe teratogenih lekova u trudnoći. Farmaceuti mogu dati značajan doprinos u pružanju adekvatnih intervencija putem saveta kod zbrinjavanja lakših zdravstvenih problema trudnica, kao i kod sprečavanja upotrebe nebezbednih lekova u trudnoći, bilo putem konsultacije sa lekarom radi propisivanja bezbednijeg leka, ili savetovanjem bezbednog leka bez recepta.

*Ključne reči:* upotreba lekova u trudnoći, samo-medikacija, FDA klasifikacija lekova prema riziku za plod, socio-ekonomski faktori, životni stil, zdravstveni status u trudnoći, prediktori upotrebe lekova, uloga i doprinos farmaceuta

*Naučna oblast:* Farmacija

*Uža naučna oblast:* Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse

*UDK broj:*

159.9.072.5 : 615.862 (043.3)

618.2-082 : 615.15 (043.3)



## Analysis of the impact of life style, socio-economic factors and health status on the use of medicines in pregnancy

### Abstract

*Background and Aims.* Drug use in pregnancy is often a reason of concern for mothers and their physicians. However, only few studies investigated predictors of drug use in pregnancy. The role and contribution of pharmacists in the process of drug dispensing could be very important for improvement of safe drug use in pregnancy. The aim of dissertation was to investigate prescription and over the counter drug use among Serbian women in the 6 months before pregnancy and in the first 6 months of pregnancy, and to evaluate the drugs used according to anatomical-therapeutic-chemical classification, according to the risk for the fetus and according to dispensing status (proscription (Rx) or over-the-counter (OTC)). The aim was also to examine if a significant association between socio-economic factors, life style and health status of women and drug use exist, as well as to investigate how much these factors impact drug use before and during pregnancy. Finally, the aim was to investigate a potential contribution of pharmacist in safe drug use in pregnancy.

*Methodology.* Two studies were carried out in order to gain all the aims. The first study was multi-center and performed in the six maternity care units and five community pharmacies (municipalities: Vračar, Voždovac, Lazarevac, Loznica, Čačak i Subotica) during the period from March 2009–March 2010. A self-reporting questionnaire was used as a data source. Participation in the study was voluntarily and anonymous. Data according to socio-economic characteristics, life style, health status and drug use six months before and during pregnancy were collected. Food and Drug Administration (FDA) risk classification system was used to determine the risk of used drugs for the fetus. Proportion of women exposed to drugs or class of drugs. Differences between subgroups were assessed using McNemar's test on paired proportions. Logistic regression was used to identify factors associated with medication use. Adjusted odds ratios (aOR) and 95 % confidence intervals (CI) were used as association measures. Data analysis was performed using SPSS software package (SPSS 18.0 for Windows, SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA). The study was performed after obtaining approval from The Board of Management and The Human Research Ethics Committee.

For the purpose of other study the other questionnaire was designed for pharmacists. The questionnaire was put at on line platform which allowed pharmacists to access voluntarily and anonymous. Data according socio-demographic characteristics were collected. Pharmacists were asked to answer if they would suggest drug, supplement, non-pharmacological treatment or doctor visiting for treating mild symptoms in pregnant women (back pain; leg pain and the feeling of heavy legs; nausea and vomiting; cold, fever, and runny nose; constipation). Moreover, data according pharmacists experience in proscribing of unsafe drug to pregnant women by the doctor were collected. The study was performed after obtaining approval The Human Research Ethics Committee.

*Results.* A total of 553 women were accepted to participate in the first study. The overall drug exposure was higher in pregnancy compare to before pregnancy 34.7% vs. 29.9%,  $p>0.05$ . A significantly greater prescription drug use, 19.0% vs. 27.3% of women,  $p<0.05$ , and less self-medication with over the counter drugs in pregnancy, 15.1% vs. 8.7%,  $p<0.05$ , were observed. A greater exposure to drugs (including folic acid) belonging to the FDA risk category A (3.9% vs. 60.8%,  $p<0.05$ ), B (18.0% vs. 19.6%,  $p>0.05$ ), C (10.0% vs. 10.3%,  $p<0.05$ ) and D (2.9% vs. 10.9%,  $p<0.05$ ), as well as less exposure to drugs belonging to category X (0.3% vs. 0%,  $p>0.05$ ) were observed in pregnancy. Commonly used drugs before pregnancy were musculoskeletal drugs, analgesics/antipyretics and respirator system drugs, while during pregnancy those were progestogens, analgesics/antipyretics, antibiotics for the systemic us, and cardio-vascular drugs. By observing drug use in pregnancy, the lowest drug use was noticed in the first trimester, 19.9% of women, while drug use in the second and third trimester was higher, 28.6% and 26.7%, respectively. There was no statistically significant association between investigating factors and Rx drug use before pregnancy. Factors significantly associated with OTC drug use before pregnancy were: age  $>30$  years (aOR: 0.26; 95% CI: 0.80-0.85) and income per family capita  $>300$  EUR (aOR: 3.82; 95% CI: 1.44-10.1). Body mass index  $>18.5$  was significantly associated with C and/or D drug use before pregnancy (aOR: 3.46; 95% CI: 1.15-10.41). Factors significantly

associated with Rx drug use in the first trimester were residence in Subotica (aOR:2.15; 95% CI: 1.06-4.33) and Rx drug use before pregnancy (aOR: 2.78; 95% CI: 1.49-5.19). OTC drug use in the first trimester was associated with OTC drug use before pregnancy (aOR: 6.90; 95% CI: 2.07-23.06), and C and/or D FDA category drug use in the first trimester was associated with C and/or D FDA category drug use before pregnancy (aOR: 3.64; 95% CI: 1.80-7.38). Factors significantly associated with Rx drug use in the first six months of pregnancy were: residence of Čačak (aOR: 2.33; 95% CI: 1.06-5.15) and Rx drug use before pregnancy (aOR: 2.57; 95% CI: 1.23-5.35). OTC drug use in the first six months of pregnancy was associated with parity >1 (aOR: 3.72; 95% CI: 1.08-12.81), residence of Subotica (aOR: 4.72; 95% CI: 1.15-19.40), and OTC drug use before pregnancy (aOR: 23.23; 95% CI: 7.04-76.64). The use of C and/or D FDA category drugs in pregnancy was associated with C and/or D FDA category drugs use before pregnancy (aOR: 4.62; 95% CI: 1.82-11.72). A total of 119 pharmacists accepted to participate in the second study. A majority of pharmacist recommended non-pharmacological measures and the use of drugs and vitamins, while the minority of pharmacists recommended visiting of a doctor. Besides the majority of pharmacist recommended safe drugs to pregnant women, it was observed several drugs belonging to D FDA category, while, for several drugs there was no data in the literature about safety in pregnancy. A half of pharmacists contacted doctors because of non-safe drug proscribed to a pregnant women and a majority of contact ended with a change in therapy. Although majority of pharmacists' suggestions were evidence-based, in several cases pharmacist contacted doctors when drug was safe for the fetus.

*Conclusion.* Higher Rx drug use in pregnancy and differences in ATC drug groups used before and during pregnancy, pointed out that the pregnancy, although physiological state is also the state with a different health needs than the period before pregnancy. Lower self-medication with OTC drugs in pregnancy pointed out that the potential risks of drug use in pregnancy are well known among pregnant women. A high proportion of women were exposed to D FDA category drugs due to high usage of progestagens, and additional investigation of the rational progestagens use among women in Serbia is needed. Different factors

were associated with drug use before and during pregnancy, which should be used in prediction of drug use in certain subpopulation of women. However, drug use before pregnancy was considered as the most important. As drug therapy started before pregnancy, obviously, continued in pregnancy, doctors must be careful with drug choice in pregnant women in order to prevent teratogenic drug use in pregnancy. Pharmacists could give a significant contribution in recommendations for treatment of mild health problems in pregnancy, as well as in prevention of unsafe drug use through the consultation with prescribers or by recommendation of safe OTC drugs.

*Key words:* drug use in pregnancy, self-medication, FDA pregnancy risk classification of drugs, predictors of drug use, drug use in pregnancy – the role of pharmacist

Academic Expertise: Pharmacy

Major in: Social pharmacy and pharmacy practice research

UDK number:

159.9.072.5 : 615.862 (043.3)

618.2-082 : 615.15 (043.3)

## Sadržaj

1. Uvodna razmatranja.....	1
1.1 Lekovi i trudnoća.....	1
1.1.1. Farmakokinetika lekova u trudnoći.....	1
1.1.2. Teratogenost lekova.....	4
1.1.3. Istraživanje teratogenosti uzrokovane lekovima.....	7
1.1.4. Klasifikacija lekova prema bezbednosti za plod.....	9
1.2. Upotreba lekova u trudnoći.....	16
1.2.1. Studije upotrebe lekova .....	16
1.2.2. Istraživanje upotrebe lekova u trudnoći .....	17
1.3. Determinante upotrebe lekova u trudnoći .....	19
1.3.1. Socio-ekonomski status.....	20
1.3.2. Životni stil .....	21
1.3.3. Zdravstveno stanje .....	26
1.4. Uloga farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći.....	28
1.4.1. Zakonski okvir farmaceutske zdravstvene delatnosti.....	31
2. Ciljevi doktorske disertacije .....	33
3. Metodologija naučnog istraživanja.....	34
4. Rezultati.....	42
4.1. Rezultati istraživanja upotrebe lekova pre i tokom trudnoće.....	42
4.1.1. Karakteristike ispitivane populacije trudnica.....	42
4.1.2. Upotrebe lekova šest meseci pre i tokom prvih šest meseci trudnoće.....	47
4.1.3. Upotreba lekova tokom trudnoće po trimestrima .....	51
4.2. Rezultati ispitivanja uticaja socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće..	56
4.2.1. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova šest meseci pre trudnoće.....	56
4.2.2. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova u prvom trimestru.....	66

4.2.3. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova u prvih šest meseci trudnoće.....	78
4.3. Rezultati istraživanja znanja, iskustva i doprinosa farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći.....	89
4.3.1. Karakteristike ispitivane populacije diplomiranih farmaceuta.....	89
4.3.2. Preporuke farmaceuta za zbrinjavanje stanja specifičnih za trudnoću.....	91
4.3.3. Intervencije farmaceuta kod izdavanja lekova na recept trudnicama.....	97
5. Diskusija.....	101
6. Zaključak.....	120
7. Literatura.....	122
8. Prilozi.....	140
Prilog 1. Pregled rezultata studija upotrebe lekova u trudnoći.....	140
Prilog 2. Upitnik za trudnice.....	142
Prilog 3. Upitnik za farmaceute.....	147
Prilog 4. Spisak tabela.....	149
Biografija.....	152
Izjava o autorstvu.....	153
Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada.....	154
Izjava o korišćenju.....	155

## Lista skraćenica

- ACE – angiotenzin konvertujući enzim (engl. angiotensin converting enzyme)
- ACPM – Komisija za lekove koji se propisuju na recept (engl. Advisory Committee on Proscription Medicines)
- ADEC – Australijska komisija za lekove (engl. Australian Drug Evaluation Committee)
- ATC klasifikacija – anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija (engl. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification)
- CI – interval pouzdanosti (engl. Confidence Interval)
- CNS – centralni nervni sistem
- CoDEG – Grupa za razvoj i evaluaciju kompetencija (engl. The Competency Development and Evaluation Group)
- EUR – Evropska monetarna jedinica (engl. European Monetary Unit)
- EUROCAT – Praćenje kongenitalnih anomalija u Evropi (engl. European Surveillance of Congenital Anomalies)
- FAS – fetalni alkoholni sindrom
- FASS – švedski registar lekova (šved. Farmaceutiska Specialiteter i Sverige)
- FDA – Američka agencija za hranu i lekova (engl. Food and Drug Administration)
- FIP – Svetska farmaceutska federacija (engl. International Pharmaceutical Federation)
- FZD – farmaceutska zdravstvena delatnost
- GLF – opšti okvir (engl. General Level Framework)
- ITM – indeks telesne mase
- MS – medicinsko sredstvo
- NICE – Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. National Institute for Health and Clinical Excellence)
- NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi
- OR – odnos šansi (engl. Odds Ratio)
- RR – relativni rizik (engl. Relative Risk)
- RSD – Srpski Dinar

SPSS – Statistički paket za sociološke nauke (engl. Statistical Package for the Social Sciences)

SZO – Svetska zdravstvena organizacija



# 1. Uvodna razmatranja

## 1.1. Lekovi i trudnoća

### 1.1.1. Farmakokinetika lekova u trudnoći

Fiziološke promene koje nastupaju u organizmu žene u trudnoći, a koje nastaju tokom prvog trimestra i postaju najintenzivnije u trećem trimestru, utiču i na farmakokinetiku lekova, odnosno menjaju procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i ekskrecije lekova.

#### *Apsorpcija*

Od mnogobrojnih fizioloških promena koje mogu imati uticaj na promene u apsorpciji lekova tokom trudnoće, najznačajnijim se smatraju smanjenje motiliteta intestinalnog trakta i povećanje pH vrednosti u želucu usled povećanih koncentracija progesterona (1, 2). Međutim, malo je podataka iz kliničkih studija koje potvrđuju da navedene promene u fiziologiji značajno menjaju apsorpciju lekova (3-6). Povećanje pH vrednosti u želucu usled smanjenog lučenja H<sup>+</sup> jona i povećanog stvaranja mukusa povećava jonizaciju slabih kiselina. Usled toga može doći do smanjenja njihove apsorpcije. Ovakve promene nemaju značajan efekat na lekove koji se primenjuju u više doza (hronična terapija). Međutim, oni mogu smanjiti efikasnost pojedinačnih doza oralnih oblika nekih lekova, npr. analgetika ili entijemetika. Mnogo značajniji problem u praksi, a koji je u vezi sa apsorpcijom lekova, jeste pojava mučnine i povraćanja u trudnoći. Ukoliko su navedeni problemi slabije izraženi u večernjim satima, njihov efekat na apsorpciju lekova se može umanjiti uzimanjem terapije u tom delu dana (3). Apsorpcija lekova koji se primenjuju putem inhalacije može biti pojačana usled povećanja minutnog volumena krvi i disajnog volumena koji povećavaju alveolarno preuzimanje leka. Zbog toga se u trudnoći javlja potreba za smanjenjem doze nekih anestetika, npr. halotana. Apsorpcija lekova nakon intramuskulatne primene je najčešće pojačana zbog povećane perfuzije tkiva izazvane vazodilatacijom (3).

### *Distribucija*

Promene u distribuciji lekova tokom trudnoće mogu nastati usled povećanja intravaskularne i ekstravaskularne tečnosti i promena na nivou vezivanja lekova za proteine plazme. Hemodilucija za posledicu može imati smanjenje ukupne koncentracije leka. Međutim, ova promena često je kompenzovana smanjenjem koncentracije albumina u plazmi i dodatnim istiskivanjem slobodne frakcije leka koji iz kompleksa sa albuminima istiskuju steroidni hormoni i hormoni placente (3). Promene u koncentraciji leka koje nastaju usled promena u vezivanju za proteine plazme mogu biti od značaja kod praćenja lekova za koje se u laboratorijskim uslovima određuju ukupne koncentracije u plazmi, a ne koncentracije slobodnog leka, npr. fenitoin i valproinska kiselina (2, 7-9). Korigovanjem doze ovih lekova bazirano na ukupnoj koncentraciji mogu se postići veće koncentracije od potrebnih terapijskih. Kako je teratogenost fenitoina i valproinske kiseline dozno zavisna, poželjno je minimizirati nepotrebno povećanje doze (10, 11).

### *Metabolizam*

Promene u metabolizmu nekih lekova u trudnoći nastaju usled promena na nivou aktivnosti enzimskog kompleksa citohrom P450. Neki od izoenzima ovog kompleksa bivaju indukovani u trudnoći pod dejstvom progesterona što dovodi do ubrzavanja metabolizma i, samim tim, eliminacije leka (npr. fenitoin). Nasuprot tome, drugi izoenzimi iz kompleksa citohrom P450 bivaju inhibirani pod dejstvom estradiola i progesterona, što dovodi do usporavanja metabolizma i smanjenja eliminacije nekih lekova (npr. teofilin). Klirens nekih lekova (npr. rifampicin) koji se izlučuje iz organizma putem bilijarnog sistema, može biti smanjen usled holestatskih svojstava estrogena. Neki ekstrahepatični enzimi (npr. holinesteraza) imaju smanjenu aktivnost tokom trudnoće (2, 3).

### *Ekskrecija*

Protok krvi kroz bubrege se povećava u prva dva trimestra trudnoće za 50-80%, dok se krajem trudnoće vraća na vrednosti koje se održavaju i u postpartalnom periodu (12). Brzina glomerularne filtracije povećava se za oko 50% (13). Navedene promene dovode do ubrzanog izlučivanja lekova koji se iz organizma eliminišu nepromenjeni. Posledično, pri uzimanju ovih lekova može doći do smanjenja koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže (npr. penicilini, digoksin). Ipak, ovakve promene koncentracije najčešće ne zahtevaju povećanje doze leka (3).

### *Transport kroz placentu i farmakokinetika lekova kod ploda*

Mišljenje da je placenta barijera za lekove potpuno je opovrgnuto, a mehanizmi prolaska lekova kroz placentu gotovo u potpunosti su rasvetljeni. Lekovi kroz placentu prolaze prostom difuzijom, u pravcu koncentracionog gradijenta. Gornja granica molekulske mase za supstance koje mogu proći kroz placentu je približno 1000. Lekovi čija je molekulska masa veća (npr. heparin, insulin) ne prolaze kroz placentu. Liposolubilni lekovi lako prolaze iz majčinog krvotoka u plod (npr. anestetici, etanol, hlompromazin, sulfonamidi, barbiturati, morfin, heroin, itd.). Međutim, ovaj proces je znatno otežan za lekove koji imaju nisku liposolubilnost ili visok stepen disocijacije. Ipak, određeni lekovi, uprkos niskoj liposolubilnosti, mogu lako preći u krvotok ploda putem aktivnog transporta (npr. ampicilin) (14).

Nakon ulaska u krvotok, lekovi se metabolišu u nezreloj jetri ploda, ali minimalno usled veoma niske aktivnosti i koncentracije izoenzimskog kompleksa citohrom P450 (15, 16). Usled toga lekovi se često, u izvesnoj meri, akumuliraju u plodu. Eliminacija se odigrava na isti način kao i resorpcija, difuzijom kroz placentu, ali od ploda ka majci (14).

Pored toga što se kroz nju odvija transport lekova od majke ka plodu, placenta poseduje i izvesne metaboličke aktivnosti koje, u pojedinim slučajevima, mogu biti veoma značajne (17, 18). U procesu metabolizma u placenti mogu nastati metaboliti odgovorni i za teratogenost nekih lekova (npr. talidomid) (14).

### 1.1.2. Teratogenost lekova

Nastanak anomalija kod ploda odvija se pod uticajem teratogena koji dovode do ireverzibilnih promena u rastu, strukturi ili funkciji embiona ili fetusa. Do danas opisani teratogeni uključuju sledeće (19):

- mikroorganizmi: bakterije (*Treponema Pallidum*), paraziti (*Toxoplasma Gondii*), virusi (*Varicella Zoster*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex*);
- fizički faktori: jonizujuće zračenje, mehanički faktori, hipertermija;
- hemijski agensi uključujući i lekove (npr. inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori), talidomid, izotretionin, varfarin, valproinska kiselina, karbamazepin);
- faktori koji su vezani za majku (npr. dijabetes, fenilketonurija).

Faktori od kojih zavisi teratogenost određenog agensa su različiti i obuhvataju karakteristike samog agensa, koncentraciju koju agens postiže na nivou embriona ili fetusa, period trudnoće u kom je agens delovao i druge faktore (tabela 1). Karakterizacija teratogenih efekata obuhvata određivanje opštih i specifičnih efekata na plod, određivanje apsolutnog i relativnog rizika, kao i predlog metoda za prenatalnu dijagnostiku (tabela 2) (20).

Tabela 1. Faktori od kojih zavisi teratogenost agensa (20)

<b>Agens</b>
Priroda hemijskog, fizičkog ili infektivnog agensa
Sposobnost da prouzrokuje druge vidove toksičnosti kod majke
<b>Koncentracija agensa na nivou embriona ili fetusa</b>
Pojedinačna, ponovljena ili hronična izloženost
Dužina izloženosti
Doza primenjena majci
Način primene majci
Apsorpcija u organizmu majke
Metabolizam i klirens u organizmu majke
Prolaz kroz placentu
<b>Period trudnoće u kom je agens delovao</b>
Od začeća do početka embriogeneze
Embriogeneza
Fetalnu period
<b>Drugi faktori</b>
Genetske predispozicije majke
Genetska predispozicije ploda
Istovremena izloženost drugim agensima
Bolesti prisutne kod majke

Tabela 2. Karakterizacija teratogenog efekta (20)

<b>Opšti efekti</b>
Morfološke promene
Promene na nivou funkcija centralnog nervnog sistema
Druga funkcionalna oštećenja
Smrt oplodjenje jajne ćelije, embriona ili fetusa
Prenatalna deficijencija razvoja
Karcinogeneza
<b>Specifični efekti</b>
Prepoznatljivi sindromi
Druge karakteristične promene
<b>Rizik</b>
Apsolutni
Relativni
<b>Prenatalna dijagnostika</b>
Detaljan ultrazvučni pregled
Amniocenteza ili druge invazivne metode
Raspoloživost
Pouzdanost
Korisnost

Jedan od važnih faktora za ispoljavanje teratogenosti jeste period trudnoće tokom kog agens deluje. Naime, period od začeća (konceptije) do porođaja se može podeliti u tri perioda: preimplantacioni (od fertilizacije do implantacije), embrionalni (od 2. do 8. postkonceptijske nedelje) i fetalni (od 9. postkonceptijske nedelje do porođaja). Preimplantacioni period se karakteriše fenomenom „sve ili ništa“. Naime, tokom ranog razvoja embriona kod sisara, povrede koje dovode do oštećenja velikog broja ćelija prouzrokuju gubitak embriona. Ukoliko je mali broj ćelija oštećen, dolazi do potpune zamene drugim ćelijama čime se stvaraju uslovi za preživljavanje bez malformacija (19).

Teratogeni agensi mogu prouzrokovati malformacije tokom organogeneze (od 2. do 8. postkonceptijske nedelje) kada svaki sistem organa ima period najveće osetljivosti (npr. srce je organ čiji je razvoj najosetljiviji na dejstvo teratogena između 6,5 i 8. nedelje trudnoće) (19). Iako najveći broj malformacija nastaje tokom embrionalnog perioda, neke malformacije nastaju i u fetalnom periodu (npr. encefalocele) (21).

Oko 2-5% beba širom sveta rodi se svake godine sa krupnom kongenitalnom malformacijom (22-24). Za većinu kongenitalnih malformacija (oko 65%) etiologija nastanka nije poznata (24, 25). Hemijski uzrokovani poremećaji, u koje se ubrajaju i poremećaji uzrokovani lekovima, čine oko 1% kongenitalnih malformacija (24, 26). Međutim, među velikim brojem lekova koji su u upotrebi, svega za oko tridesetak postoje dokazi da povećavaju rizik za nastanak razvojnih poremećaja kada se primenjuju u humanoj populaciji (25, 26).

### **1.1.3. Istraživanje teratogenosti uzrokovane lekovima**

Postoji veliki broj pristupa koji se koriste radi generisanja i testiranja hipoteza koje se odnose na utvrđivanje veze između primenjenog leka i nastale kongenitalne malformacije. Međutim, pristupi u kojima nema sistematskog prikupljanja podataka u vezi sa ekspozicijom trudnice leku ne mogu se iskoristiti u farmakoepidemiološkim studijama. Studije koje podrazumevaju sistematičnost u prikupljanju podataka i koje se mogu koristiti za otkrivanje teratogenosti su kohortne studije i studije slučaj-kontrola (anamnestičke studije) (27).

#### *Kohortne studije*

Kada su u pitanju kohortne studije, mogu se opisati tri različite vrste ovih studija koje su relevantne za farmakoepidemiološke studije namenjene istraživanju kongenitalnih malformacija. Njihove prednosti i nedostaci navedeni su u daljem tekstu.

Prva vrsta kohortnih studija predstavlja studije dizajnirane za praćenje izloženosti velikih populacija trudnica različitim lekovima. Ovaj pristup podrazumeva identifikaciju populacije trudnica koja se prati duži period vremena. Karakteriše ga periodično prikupljanje širokog spektra podataka kao što su: demografski podaci, izloženost raznim agensima, potencijalni ometajući faktori (*confounding*), evaluacija zdravstvenog stanja deteta na rođenju, i, ukoliko je to moguće, praćenje deteta u narednih nekoliko godina. Jedan od primera je studija sprovedena u Americi koja je uključila kohortu od 58.000 trudnica između 1959. i 1965., a za koje su sakupljeni detaljni podaci o njihovim trudnoćama, kao i podaci o njihovoj dece do 7. godine starosti (27).

Prednosti opisanog dizajna leže u prospektivnom i sistematičnom sakupljanju podataka koji uključuju izloženost velikom broju različitih lekova, mnogobrojne potencijalne ometajuće varijable i informacije o ishodima datih izloženosti. Najveći nedostatak ovih studija jeste što je, uprkos veoma velikim kohortama, broj dece sa specifičnim malformacijama mali. U pomenutoj studiji sprovedenoj na kohorti od 58000 trudnica u Americi, broj dece sa krupnim malformacijama bio je 2200. Među njima je bilo svega 31 dete sa rascepom nepca, a svega 11 sa traheoezofagealnom fistulom (27).

Druga vrsta kohortnih studija su studije u kojima se koriste podaci iz baza namenjenih u druge svrhe. Poslednjih godina je sve više studija koje prikazuju podatke o trudnicama i njihovoj izloženosti određenim agensima dobijene iz baza podataka različitih organizacija čija je prvobitna namena sasvim drugačija. Prednosti i nedostaci ovako dobijenih podataka zavise od karakteristika baze iz koje potiču. Najčešći nedostaci odnose se na mali uzorak trudnica. U takvim uslovima je i veoma mali broj dece koja su prenatalno bila izložena leku koji se prati i koja su rođena sa nekom kongenitalnom malformacijom. Usled toga se ne može identifikovati povećanje rizika za pojavu uočenih malformacija. Drugi nedostaci podataka dobijeni na ovaj način ogledaju se u nedostatku podataka o potencijalnim ometajućim faktorima (npr. pušenje, konzumiranje alkohola), kao i u nedostatku podataka o upotrebi lekova bez recepta (27).

Treću vrstu kohortnih studija obuhvataju studije praćenja slučajeva izloženih određenom leku (registri trudnica). Registri trudnica izloženih



određenim lekovima formiraju se ili od strane lekara ili u okviru centara za praćenje teratogenosti lekova kojima se žene same javljaju. Prednosti ovih studija ogledaju se u mogućnosti identifikacije trudnica koje su izložene leku od interesa već u ranoj trudnoći. Takođe, identifikuju se i u istraživanje uključuju trudnice pre nego što se sazna ishod za plod. Pored toga, ovakav dizajn omogućava i sakupljanje drugih podataka o mnogim potencijalnim ometajućim faktorima. Primer koji dobro ilustruje prednosti i vrednost ovog dizajna jeste studija sprovedena na 36 žena koje su bile izložene izotretinoinu tokom prvog trimestra. Od 28 živorođene dece, čak 5 (18%) je imalo neku malformaciju. Mnogo značajnije od ukupne stope malformacija bila je distribucija malformacija. Svako od petoro dece imalo je neku od malformacija za koju se, na osnovu premarketinških studija, pretpostavljalo da izotretinoin izaziva, a to su malformacije ušiju, nepca i brade, kao i određene malformacije na nivou srca i mozga (28).

#### *Studije slučaj-kontrola (anamnestičke studije)*

Za razliku od kohortnih studija, u studijama slučaj-kontrola istraživanje se započinje nakon identifikacije slučajeva dece sa kongenitalnim malformacijama. Intervjui sa majkama mogu obezbediti veliki broj podataka, kao što su detalji u vezi sa izloženošću lekovima na recept, lekovima bez recepta i biljnim proizvodima, kao i o svim potencijalnim ometajućim faktorima. Prednosti ove vrste studija jesu u tome što one, teorijski, mogu imati dovoljnu statističku moć za određivanje rizika. Nedostaci se ogledaju u pouzdanosti podataka koji se dobijaju od majki tokom intervjua (19, 27).

#### **1.1.4. Klasifikacija lekova prema bezbednosti za plod**

Podaci o bezbednosti lekova u trudnoći su uglavnom oskudni. Ipak, danas postoji nekoliko različitih sistema klasifikacije lekova prema bezbednosti u trudnoći. Najpoznatiji sistem klasifikacije dala je američka Agencija za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*). Pored ovog sistema poznati su i

klasifikacija australijske komisije za lekove (nekada *Australian Drug Evaluation Committee – ADEC*, a danas *Advisory Committee on Proscription Medicines - ACPM*), kao i klasifikacija prema švedskom registru lekova (*Swedish Catalogue of Approved Drugs (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige - FASS)*).

FDA sistem klasifikuje lekove u 5 kategorija: A, B, C, D i X (tabela 3)(29). Podaci koji se koriste radi klasifikovanja lekova potiču iz studija na ljudima i životinjama. Lekovi koji pripadaju kategorijama A i B su relativno bezbedni za upotrebu u trudnoći, dok lekove koji pripadaju kategorijama D i X u trudnoći treba izbegavati zato što su dokazani određeni rizici za plod. Kategoriji C pripadaju lekovi za koje postoji najmanje podataka o bezbednosti u trudnoći. Pri tome je pokazano da je C kategoriji pripadalo 36,5% i 37,3% registrovanih lekova u Americi u 2001. i 2002. godini, respektivno. Istovremeno, procenat registrovanih lekova koji nisu imali nikakve oznake o bezbednosti u trudnoći bio je 40,7% u 2001. i 39,1% u 2002. godini (30). Navedeno istraživanje bez dileme dokazuje činjenicu da su podaci o bezbednosti lekova u trudnoći veoma oskudni.

Tabela 3. FDA klasifikacija lekova u trudnoći (29)

Kategorija	Definicija
<b>A</b>	Odgovarajuća ispitivanja nisu pokazala rizik za plod u prvom trimestru trudnoće i ne postoje podaci o rizicima u kasnijim trimestrima
<b>B</b>	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala rizik za plod, ali nema odgovarajućih ispitivanja na trudnicama ili u ispitivanjima na životinjama zabeležen je neželjeni efekat, ali odgovarajuća ispitivanja na trudnicama nisu pokazala rizik za plod u prvom trimestru trudnoće i nema podataka o rizičnoj primeni u kasnijim trimestrima.
<b>C</b>	Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene efekte za plod, ali nema odgovarajućih ispitivanja kod ljudi ili ne postoje odgovarajuća ispitivanja na životinjama kao ni na ljudima; prednost primene ovih lekova kod trudnica može biti prihvatljiva uprkos mogućim rizicima.
<b>D</b>	Postoje podaci o riziku za plod kod ljudi, ali moguće prednosti primene ovih lekova kod trudnica mogu biti prihvatljive uprkos njihovim mogućim rizicima.
<b>X</b>	Ispitivanja na životinjama ili ljudima su pokazala abnormalnosti na plodu, ili izveštaji o neželjenim reakcijama ukazuju na postojanje rizika za plod. Rizik primene kod trudnica jasno prevazilazi svaku moguću korist.

Skraćenica: *Food and Drug Administration* - FDA (Američka Agencija za hranu i lekove)

Australijska klasifikacija lekova prema bezbednosti za plod klasifikuje lekove u 7 kategorija: A, B1, B2, B3, C, D i X. Pri tome, jedan lek može biti istovremeno prisutan u više kategorija u zavisnosti od doze, načina primene i režima doziranja (tabela 4) (31).

Švedska klasifikacija lekova klasifikuje lekove u 6 kategorija (A, B1, B2, B3, C i D) čije značenje je navedeno u tabeli 5 (32).

Tabela 4. Australijska klasifikacija lekova u trudnoći (31)

Kategorija	Definicija
<b>A</b>	Lek je koristio veliki broj trudnica i žena u reproduktivnom dobu, pri čemu nije uočeno povećanje broja slučajeva malformacija i drugih direktnih i indirektnih štetnih efekata na plod.
<b>B1</b>	Lek je koristio ograničen broj trudnica i žena u reproduktivnom dobu, pri čemu nije uočeno povećanje broja slučajeva malformacija i drugih direktnih i indirektnih štetnih efekata na plod. Studije na životinjama nisu pokazale da dolazi do povećanja broja slučajeva oštećenja ploda.
<b>B2</b>	Lek je koristio ograničen broj trudnica i žena u reproduktivnom dobu, pri čemu nije uočeno povećanje broja slučajeva malformacija i drugih direktnih i indirektnih štetnih efekata na plod. Studije na životinjama nisu adekvatne ili ih nema, ali raspoloživi podaci ukazuju da nema dokaza o povećanju broja slučajeva oštećenja ploda.
<b>B3</b>	Lek je koristio ograničen broj trudnica i žena u reproduktivnom dobu, pri čemu nije uočeno povećanje broja slučajeva malformacija i drugih direktnih i indirektnih štetnih efekata na plod. Studije na životinjama su pokazale da postoji povećanje broja slučajeva oštećenja ploda, ali ovi podaci se smatraju nepouzdanim za ljude.
<b>C</b>	Lekovi koji, prema svojim farmakološkim osobinama, mogu prouzrokovati ili se može posumnjati da će prouzrokovati štetne efekte na humani plod, ali bez potencijala za stvaranje malformacija. Potrebno je konsultovati dodatne izvore informacija.
<b>D</b>	Lekovi koji su prouzrokovali ili za koje se sumnja da su prouzrokovali ili za koje se može očekivati da će prouzrokovati povećanje incidencije malformacija ili ireverzibilnih oštećenja kod humanog ploda. Ovi lekovi takođe mogu imati i neželjene farmakološke efekte. Potrebno je konsultovati dodatne izvore informacija.
<b>X</b>	Lekovi koji imaju toliko visok rizik za prouzrokovanje permanentnih oštećenja kod ploda zbog čega ih ne treba koristiti u trudnoći ili kada postoji čak i samo mogućnost za trudnoću.

Tabela 5. Švedska klasifikacija lekova u trudnoći (32).

<b>Kategorija</b>	<b>Definicija</b>
<b>A</b>	Lekovi koje je koristio veliki broj trudnica i za koje su odgovarajuće prospektivne i retrospektivne studije na trudnicama zaključile da nema nikakvih ometajućih efekata na proces reprodukcije, npr. povećanje incidencije malformacija kao ni drugih direktnih ili indirektnih štetnih efekata na plod.
<b>B</b>	Lekovi koje je koristio ograničen broj trudnica, ali bez povećanja incidencije malformacija ili drugih štetnih efekata za plod, međutim, kliničke studije su oskudne ili nedostaju. Kako su podaci o efektima ovih lekova kod ljudi ograničeni, koriste se podaci iz studija na životinjama da bi se lek svrstao u jednu od tri B podkategorije.
<b>B1</b>	Studije reproduktivne toksikologije nisu pokazale povećanje incidencije oštećenja ploda kao ni drugih štetnih efekata na reproduktivni proces.
<b>B2</b>	Studije reproduktivne toksikologije su neadekvatne ili nedostaju, ali drugi raspoloživi podaci ne ukazuju na povećanje incidencije oštećenja ploda kao ni drugih štetnih efekata na reproduktivni proces.
<b>B3</b>	Studije reproduktivne toksikologije na životinjama su pokazale povećanje incidencije oštećenja ploda kao i drugih štetnih efekata na reproduktivni proces, ali se smatra da uočenih toksični efekti nisu ili je nejasno da li su od značaja za ljude.
<b>C</b>	Lekovi za koje se, usled farmakološkog efekta, može posumnjati da prouzrokuju poremećaje u reproduktivnom procesu koji uključuju i rizike za plod, ali se ne smatraju direktnim teratogenima.
<b>D</b>	Lekovi koji prouzrokuju povećanje incidencije malformacija kod ploda ili neka druga oštećenja kod ljudi, ili za koje se na osnovu studija reproduktivne toksikologije može posumnjati da će primena kod ljudi povećati incidenciju malformacija ploda. Ovi lekovi imaju primarni teratogeni efekat.

Postojanja više sistema klasifikacije lekova u trudnoći na žalost ne olakšava odabir najbezbednijeg leka za trudnicu, čak nekada može dovesti i do zabune. Naime, istraživanja su pokazala da tek svaki četvrti lek dobija istu oznaku kategorije rizika za plod u sve tri pomenute klasifikacije. Smatra se da razlike u kategorisanju istih lekova u različitim sistemima klasifikacije potiču od razlika u definicijama pojedinih kategorija, ali i od razlika u tumačenju dostupnih informacija o rizicima za plod. Do kog nivoa različitost u kategorisanju može ići ilustrovano je na primeru 236 lekova zajedničkih za sve tri klasifikacije, gde se zastupljenost npr. A kategorije razlikuju za više od 20% između FDA i FASS klasifikacije (tabela 6) (33).

Tabela 6. Razlike u označavanju rizika za plod kod 236 lekova (33)

Kategorija	FDA, n(%)	ACPM, n(%)	FASS, n(%)
<b>A</b>	6 (2,5)	50 (21,2)	59 (25,0)
<b>B</b>	62 (26,3)	71 (30,1)	65 (27,2)
<b>C</b>	115 (48,7)	84 (35,6)	85 (36,0)
<b>D</b>	45 (19,1)	29 (12,3)	27 (11,4)
<b>X</b>	8 (3,4)	2 (0,8)	0

Skraćenice: *Food and Drug Administration* – FDA; *Advisory Committee on Proscription Medicines* - ACPM; *Swedish Catalogue of Approved Drugs* - FASS

Iako su FDA kategorije predstavljale standard za klasifikaciju bezbednosti lekova u trudnoći još od 1979., ispostavilo se da su, svođenjem na kategorije, podaci o bezbednosti lekova veoma pojednostavljeni i nedovoljno informativni za lekare, a nekada i ne prate najnovije rezultate istraživanja, pa nisu aktuelni. Kritike ove klasifikacije su usmerene i na nedostatak jasnoće u pogledu različitih kategorija rizika, jer kategorije ne odražavaju rastući rizik leka u pogledu težine malformacije. Pored toga, kritikuje se i nedostatak jasne razlike između izvora podataka o efektima leka na plod u okviru iste kategorije bezbednosti (nisu razgraničeni podaci iz studija na ljudima i studija na životinjama) (34). Zbog toga je od strane FDA 2008. predloženo da se postojeći sistem klasifikacije ukine, a da ga zameni

drugačiji sistem prikaza bezbednosti lekova u trudnoći koji bi za lekare i ostale zainteresovane bio mnogo informativniji i korisniji pri donošenju odluka u praksi (tabela 7) (35). Novi sistem bi trebalo da uključi mnogo veći broj aktuelnih podataka, uz navođenje informacije o vrsti studije iz koje podaci potiču (da li je u pitanju studija na ljudima ili životinjama), kao i razmatranje činjenica za i protiv primene leka u trudnoći. Novo-predloženi sistem bi trebalo da sadrži i diskusiju o potencijalnom riziku za razvoj specifične deformacije na rođenju, sa ciljem posebnog upozorenja u određenim situacijama.

Ipak, do današnjih dana novi sistem nije zaživeo, dok se stari još uvek koristi. Bez obzira na brojne kritike, stara FDA klasifikacija daje smernice o riziku leka za plod i pruža mogućnost upoređivanja rizika između različitih lekova koje trudnice koriste. Pored toga, ova klasifikacija korišćena je i u brojnim prethodnim studijama, čime je omogućeno poređenje rezultata između različitih studija (36-40). Za razliku od FDA sistema klasifikacije, australijski i švedski sistem su korišćeni dosta manje u literaturi, što znatno ograničava mogućnost poređenja rezultata između studija.

Tabela 7. Predlog prikaza podataka o bezbednosti lekova u trudnoći (35)

<b>Opšte informacije</b>	Osnovni podaci o potencijalnom riziku za plod.
<b>Sažetak o riziku leka za plod</b>	Karakterizacija razvojnih abnormalnosti do kojih bi primena leka mogla dovesti kod humanog ploda, kao i opis ostalih potencijalnih rizika do kojih primena leka može dovesti.
<b>Razmatranje podataka iz kliničkih studija</b>	Opis svakog poznatog rizika kod trudnice ili ploda koji potiču od primene datog leka u ranoj trudnoći. Informacije o doziranju, neželjenim reakcijama koje se javljaju samo u trudnoći, efektima različitih doza, vremena doziranja i trajanja terapije, kao i o potencijalnim komplikacijama kod neonatusa.
<b>Prikaz podataka</b>	Odvojen prikaz podataka iz studija na ljudima i studija na životinjama.

## 1.2. Upotreba lekova u trudnoći

### 1.2.1. Studije upotrebe lekova

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definisala je pojam „upotreba lekova“ kao „marketing, distribucija, propisivanje i upotreba lekova kod ljudi uz poseban osvrt na medicinske, socijalne i zdravstvene ishode od upotrebe lekova“ (41). Studije upotrebe lekova bave se istraživanjem faktora koji na bilo koji način mogu uticati na procese propisivanja, izdavanja, primene i uzimanja lekova od strane pacijenata (27). Pored toga, u studije upotrebe lekova spadaju i istraživanje efekata nakon upotrebe lekova, kako korisnih, tako i štetnih, a ovakva istraživanja označavaju se kao analitička farmakoepidemiološka istraživanja. Dve osnovne vrste studija upotrebe lekova jesu kvantitativne i kvalitativne studije (27).

#### *Kvantitativne studije*

Cilj ovih studija je da se kvantifikuje trenutno stanje ili trendovi upotrebe lekova tokom odabranog vremenskog perioda na različitim nivoima zdravstvenog sistema, nacionalnom, regionalnom, lokalnom ili institucionalnom. Podaci koji se dobiju na ovakav način mogu se koristiti za određivanje upotrebe lekova u populaciji prema starosnim grupama, polu, socijalnim klasama, morbiditetu i drugim karakteristikama. Rezultati kvantitativnih studija mogu pomoći u prepoznavanju prevelike ili nedovoljne upotrebe pojedinih klasa lekova. Pored toga, rezultati ovih studija mogu poslužiti i kao denominatori kod izračunavanja stope neželjenih efekata lekova, kod praćenja upotrebe pojedinih grupa lekova koji se mogu zloupotrebljavati (npr. narkotici, hipnotici i sedativi, i druge psihotropne supstance), zatim za praćenje aktivnosti regulatornih tela, i na kraju čak i za grubu procenu prevalencije bolesti (npr. upotreba antiparkinsonika za lečenje Parkinsonove bolesti) (27).



### *Kvalitativne studije*

Kvalitativne studije procenjuju da li je upotreba lekova odgovarajuća. Ova procena se najčešće obavlja povezivanjem podataka o propisivanju lekova sa razlozima za njihovo propisivanje. Krucijalna razlika između kvantitativnih i kvalitativnih studija jeste što kvalitativne studije uključuju i koncept odgovarajuće upotrebe lekova. Kod ovih studija se unapred mora odrediti eksplicitan kriterijum u odnosu na koji će biti procenjavano da li je upotreba lekova odgovarajuća ili ne. Kriterijumi mogu biti bazirani na parametrima kao što su indikacija za upotrebu leka, dnevna doza ili trajanje terapije. Drugi mogući kriterijumi za procenu propisivanja mogu biti i neodabir efektivnijeg leka ili leka koji ima manje neželjene reakcije a prisutan je na tržištu, ili upotreba skupljeg leka kada postoji drugi, jeftiniji lek sa istim efektima (27).

#### **1.2.2. Istraživanje upotrebe lekova u trudnoći**

Lekcija naučena kroz talidomidsku katastrofu koja se dogodila šezdesetih godina XX veka dovela je do prepoznavanja činjenice da upotreba lekova tokom trudnoće može imati veoma štetne posledice za plod (42, 43). Međutim, i do današnjih dana za mnoge lekove još uvek postoji nedostatak odgovarajućih podataka o riziku leka za plod. Naime, trudnice se isključuju iz kliničkih studija iz etičkih razloga, a podaci o teratogenosti lekova u trenutku kada lek dospe na tržište, potiču, uglavnom, iz studija na životinjama. Pri tome je ekstrapolacija podataka sa životinjskih vrsta veoma ograničena, između ostalog, i zbog specifičnosti humane placentе u pogledu metaboličkog potencijala lekova.

U skladu sa ograničenim brojem podataka iz kliničkih studija, postmarketinška istraživanja i podaci prikupljeni kroz farmakoepidemiološke studije postaju neophodni i krucijalni za uočavanje i prepoznavanje rizika koje lekovi nose za humani plod. Ipak, najčešće je potrebno dosta vremena kako bi se utvrdila uzročna veza između leka i njegovog teratogenog efekta. Kao što je već rečeno, podaci o teratogenosti uglavnom nedostaju za mnoge lekove prisutne na

tržištu. Ilustracije radi, u 2011. godini podaci o teratogeosti su nedostajali za 97,7% lekova registrovanih tokom prethodne decenije, u periodu 2000-2010 (44). Sličan trend bio je prisutan i u prethodnom periodu, 1980-2000, za koji je utvrđeno da su podaci o teratogenosti nedostajali za 91,2% lekova(45).

Bez obzira na veoma ograničen broj podataka o bezbednosti lekova za plod, veliki broj trudnica širom sveta izložen je lekovima (46). Neke žene su prinuđene da, i tokom trudnoće, nastave sa terapijom hroničnih bolesti, ili moraju uzimati lekove zbog novonastalih ili pogoršanih zdravstvenih problema. Jedna od najvećih opasnosti jeste činjenica da je 41% trudnoća širom sveta neplaniran (47). Time se lako stvaraju uslovi da plod bude izložen dejstvu lekova pre nego što buduća majka shvati da je trudna, odnosno, tokom ranog perioda trudnoće, i tokom organogeneze, kada je plod i najosetljiviji na dejstvo teratogena (48). Najmanja izloženost lekovima na recept beleži se u Kanadi (27% trudnica), a najveća u Francuskoj (93% trudnica) (46). Slično, i upotreba lekova bez recepta, u procesu samomedikacije, je veoma zastupljena tokom trudnoće, a u nekim delovima sveta iznosi čak 93% trudnica (49). Šta više, tokom poslednje tri decenije upotreba lekova na recept tokom prvog trimestra trudnoće se povećala za više od 60%, a broj žena koje su koristile 4 ili više lekova u trudnoći je utrostručen (50). Poredeći periode 1988-1990. i 2006-2008. upotreba antidepresiva među trudnicama povećala se sa 1% na 7,5% trudnica (50).

Pored praćenja sveukupne upotrebe lekova u trudnoći, od posebnog je značaja praćenje upotrebe lekova koji imaju povećan rizik za plod. Upotreba lekova koji, prema dosadašnjim studijama na ljudima i/ili životinjama, nose povećan rizik za plod, odnosno, koji pripadaju C, D ili X FDA kategorijama lekova, istraživana je u više studija. Rezultati ovih studija su pokazali da je 16-35% trudnica izloženo C kategoriji, 2-4% D kategoriji i 0,5-3% X kategoriji lekova (37-39). Navedeni podaci odnose se na upotrebu pojedinih kategorija lekova u prvom trimestru kada je i rizik od upotrebe teratogenih supstanci najveću usled procesa organogeneze.

Podaci o upotrebi lekova na recept i samomedikaciji lekovima bez recepta su veoma dobro istraženi u razvijenim evropskim zemljama i Severnoj Americi, dok su podaci za nerazvijene i zemlje u razvoju oskudni. Iako se upotreba lekova prati u razvijenim i nekim nerazvijenim zemljama, poređenje podataka između različitih

zemalja nekada je veoma otežano iz više razloga. Kao prvo, u sakupljanju podataka se mogu koristiti različiti izvori kao što su velike baze podataka ili upitnici. U skladu sa tim, upotreba lekova bez recepta, kao i upotreba vitamina i minerala koji se, takođe, najčešće kupuju bez recepta, jeste ili nije uključena u analizu. Sa druge strane, baze podataka mogu sadržati podatke o propisanim lekovima (baze iz domova zdravlja, tj. podaci iz zdravstvenih kartona pacijenata), zatim, o izdatim lekovima (baze iz apoteka), ili o lekovima čiji troškovi se refundiraju iz osiguravajućih kompanija (npr. baza Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, tj. podaci o izdatim lekovima na recept). Drugi razlog koji otežava poređenje podataka između različitih studija, jeste što se upotreba lekova veoma često prikazuje na nivou cele trudnoće, a mnogo manje na nivou svakog trimestra pojedinačno. Razlike u metodologiji, izvorima podataka i upotrebi lekova na nivou trimestra su prikazane u Prilogu 1. Upotrebu lekova tokom trudnoće veoma je važno pratiti na nacionalnom nivou, kako zbog razlika u propisivačkim navikama, zakonodavstvu i zdravstvenom osiguranju između različitih zemalja, tako i zbog promena na nivou podataka o bezbednosti lekova po plod.

### **1.3. Determinante upotrebe lekova u trudnoći**

Rezultati nekoliko studija su pokazali širok spektar socio-ekonomskih faktora i životnog stila trudnice povezanih sa upotrebom lekova u trudnoći, npr. godine starosti, nivo obrazovanja, prihod po članu domaćinstva, mesto stanovanja, pušenje, konzumiranje alkohola (51-54). Međutim, u drugim studijama uočene povezanosti nisu potvrđene (55-58). Šta više, *Nordeng* i sar. su opovrgnuli rezultate drugih studija i pokazali da se povezanost između socio-ekonomskih karakteristika i faktora životnog stila gubi nakon uključivanja uticaja prisutnih bolesti trudnice (55, 59).

Najveći broj studija istraživao je povezanost između upotrebe lekova na recept tokom trudnoće i različitih karakteristika trudnica, dok upotreba lekova bez recepta nije bila uključena u analizu. Ukoliko koristi lekove bez recepta, trudnica ih

najčešće sama i bira, pa njihova upotreba nije pod kontrolom lekara. U skladu sa tim, upotreba lekova bez recepta može u velikoj meri zavistiti od karakteristika buduće majke. Zbog svega navedenog, bilo bi veoma korisno odrediti i potencijalne prediktore upotrebe lekova bez recepta tokom trudnoće.

Identifikacija faktora povezanih sa upotrebom lekova u trudnoći značajna je za postavljanje hipoteza sa ciljem da se utvrdi da li je određeni faktor nezavistan faktor rizika za upotrebu leka ili je u pitanju ometajući (*confounding*) faktor, odnosno neuzročno povezan faktor (60). U slučaju upotrebe lekova u trudnoći, ometajući faktori mogu pomoći u identifikovanju trudnica koje imaju povećan rizik za upotrebu leka, pa se savetovanje o izbegavanju lekova, posebno onih koji nisu neophodni može ciljano usmeriti. S obzirom na ograničene i kontradiktorne podatke u literaturi u vezi sa uticajem životnog stila i socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće, kao i na nedostatak podataka za Srbiju, nameće se potreba za daljim i detaljnim istraživanjima u ovoj oblasti.

### **1.3.1. Socio-ekonomski status**

Povezanost socio-ekonomskog statusa i različitih oboljenja potvrđeno je u mnogim studijama (60). Jedan od tipičnih pokazatelja socio-ekonomskog stanja nacije jeste smrtnost odojčadi. Sa poboljšanjem socio-ekonomskih uslova, smrtnost odojčadi se upadljivo povećava (60).

U istraživanjima koja se bave uticajem socio-ekonomskog statusa na pojavu određenih oboljenja ili upotrebu lekova, problem predstavlja činjenica da socio-ekonomski status nije precizno definisan, te ga s toga nije lako izmeriti. Zbog toga se kao mera socio-ekonomskog statusa koriste neki od sledećih faktora koji ga na neki način određuju: obrazovanje, profesija, prihodi, uslovi života, socijalni položaj, i dr. ili njihova kombinacija (60).

Profesija se najčešće koristi kao indikator socio-ekonomskog statusa zbog svoje povezanosti sa visinom prihoda, a često i nivoom opšte i zdravstvene kulture, načinom života i socijalnim položajem. Umesto profesije može se koristiti stepen obrazovanja, mada se čini manje objektivnim i ne mora, i vrlo često nije, povezan sa

visinom prihoda, pa i socijalnim položajem i uslovima života. Prihodi po članu porodice se često koriste kao mera socio-ekonomskog statusa, ali visina primanja se često ne podudara sa nivoom kulture i načinom života. U nekim zemljama se socio-ekonomski status određuje prema mestu stanovanja (npr. stanovništvo određenih delova grada karakteriše određena društvena klasa) (60).

Socio-ekonomsko stanje Republike Srbije svrstava Srbiju među srednje razvijene zemlje, prema klasifikaciji Svetske banke (61). Stope zaposlenosti žena u 2010. godini bile su, 51, 22 i 25 u zavisnosti od starosti, 15-64 godine, 15-24 godine i 55-64 godine starosti, respektivno (62). Pri tome, među ženama starosti 20-44 godine, svega 14,85% imalo je više od 12 godina obrazovanja (63). Prosečna zarada u Srbiji u 2009. iznosila je 31733 RSD (Dinar Republike Srbije), a u 2010. 34142 RSD (61).

### **1.3.2. Životni stil**

Kada su u pitanju faktori povezani sa ponašanjem ljudi, odnosno, faktori životnog stila, nailazi se na jednu opštu saglasnost između zdravstvenih radnika, istraživača u oblasti medicinskih nauka i zaposlenih u sektoru javnog zdravlja, a u vezi sa činjenicom da je morbiditet i mortalitet od hroničnih bolesti usko povezan sa faktorima životnog stila. Faktori životnog stila za koje je dokazano da predstavljaju faktore rizika za nastanak određenih hroničnih bolesti su (64, 65):

- pušenje cigareta,
- sedantarni način života i fizička neaktivnost,
- neoptimalna telesna masa (pothranjenost ili gojaznost),
- preterano konzumiranje alkohola,
- nekvalitetna ishrana (neadekvatan unos masti, vlakana, voća i povrća).

Pored uticaja na mortalitet i morbiditet od hroničnih bolesti, faktori životnog stila su povezani i sa neželjenim efektima na plod ukoliko su prisutni za vreme trudnoće. Spektar neželjenih efekata do kojih dovodi svaki od faktora životnog stila pojedinačno opisan je u daljem tekstu.

### *Pušenje cigareta*

Uprkos brojnim štetnim efektima, pušenje cigareta nije retkost među ženama u Srbiji. Studije su pokazale da 29,9% žena starosti 15-29 godina puši (66, 67). Pri tome, pokazano je da čak 37,7% žena u Srbiji puši u nekom trenutku tokom trudnoće prosečno 8,8 cigareta dnevno (68).

Duvanski dim sadrži više od 4000 supstanci. Sposobnost organizma da konvertuje ove supstance u manje toksična jedinjenja direktno utiče na nivo štetnog efekta do kog će pušenje cigareta dovesti u organizmu pušača. Kada je u pitanju pušenje u trudnoći, studije su pokazale da je direktno povezano sa smanjenjem težine ploda na rođenju, i to od 250 g do 600 g (69), zatim, sa povećanim rizikom za rođenje bebe sa malom težinom na rođenju (< 2500 g, relativni rizik (RR)=1,32), i povećanim rizikom za manju telesnu težinu nego što je odgovarajuća za gestacionu starost (RR=1,21) (70). Naime, utvrđeno je da nikotin prouzrokuje rezistenciju krvnih sudova placente, smanjuje protok krvi kroz uterus i povećava koncentraciju karboksihemoglobina, što su sve faktori odgovorni za hroničnu hipoksiju i redukciju fetalnog razvoja (71). Dodatno, deca majki pušača imaju povećan rizik (RR=1,5) za preteranu uhranjenost i gojaznost jer smanjenje koncentracije nikotina u krvi koje se dešava nakon rođenja dovodi do povećanja apetita i posledičnog povećanja telesne težine (72-74). Pored svega navedenog, kod fetusa majki pušača je uočena i manja dužina femura u drugom trimestru trudnoće (75). Ipak, neželjeni efekti pušenja na plod mogu biti reverzibilni ukoliko majka prestane sa pušenjem pre 15. nedelje gestacije. Tada se smanjuje šansa za prevremeno rođenje bebe i malu težinu na rođenju u odnosu na gestacionu starost, a prevalencija ovakvih događaja se približava prevalenciji istih kod majki nepušača, 4% prema 10%, respektivno(76).

Pušenje tokom trudnoće se povezuje i sa poremećajima na nivou pluća novorođenčadi koji se mogu prolongirati i tokom detinjstva, a nekada se zadržavaju i u kasnije kada dete odraste. Navedeni poremećaji se ogledaju u prolaznom „vizingu“ tokom ranog detinjstva i povećanom riziku od hroničnih opstruktivnih bolesti kasnije tokom života (77). Pored toga, i deca žena koje su pasivno izložene

duvanskom dimu tokom trudnoće pod povećanim su rizikom od razvoja astme i alergijskih simptoma (78).

Deca izložena duvanskom dimu tokom trudnoće takođe imaju i veći rizik za lošiji neurološki razvoj (71). Poremećaji koji se povezuju sa izloženošću duvanskom dimu *in utero* jesu na nivou emocija, kontrole impulsa i poremećaja pažnje. Svi navedeni poremećaji povezuju se sa oštećenjima na nivou frontalnog režnja i cerebeluma upravo usled izloženosti duvanskom dimu (79). Studije su pokazale i povezanost između pušenja trudnice sa pojavom autizmom kod dece (80), kao i pobačajem ploda (81).

### *Fizička aktivnost*

Mnoge studije koje su ispitivale efekte faktora životnog stila kod trudnica došle su do zaključaka da je fizička aktivnost veoma preporučljiva trudnicama. Kako su koristi, ali i potencijalni rizici od bavljenja fizičkom aktivnošću prepoznati, odgovorne organizacije su formirale vodiče i preporuke za upražnjavanje fizičke aktivnosti u trudnoći. Tako se u navedenim vodičima za trudnice savetuje da, ukoliko ne postoje medicinski opravdane kontraindikacije, upražnjavaju aerobne vežbe kako bi se popravila i održala kondicija kardio-vaskularnog sistema, kao i da bi se sprečilo preterano dobijanje kilograma. Aktivnosti koje se preporučuju ubrajaju šetnju i lagano trčanje, stacionarni bicikl, plivanje, vežbe u vodi. U svakom slučaju, preporučuje se da svaka žena odabere aktivnost za koju ima najviše afiniteta. Preporuka za žene koje su pre trudnoće vodile sedentarni način života jeste da započnu vežbanje sa 15 min dnevno tri puta nedeljno, a nakon toga da produže vežbanje do 30 min četiri puta nedeljno. Žene koje su bile aktivne pre trudnoće mogu nastaviti sa fizičkim aktivnostima u trajanju od 30 min četiri puta nedeljno (82-84).

Studije su pokazale da redovno upražnjavanje ciljanih fizičkih aktivnosti dovodi do smanjenje bola u leđima koji je karakterističan za trudnoću (85, 86). Takođe, potvrđeno je i da ciljane vežbe koje jačaju mišiće donje karlice preveniraju inkontinenciju u trudnoći i postpartalnom periodu (87-89). Poseban značaj

upražnjavanja fizičke aktivnosti u trudnoći ogleda se u dokazanom efikasnom sprečavanju dobijanja viška kilograma kao i u smanjenju rizika za pojavu gestacijskog dijabetesa (90-97). Pored svega pomenutog, studije su pokazale i pozitivan uticaj upražnjavanja fizičke aktivnosti na psihičko stanje žena, odnosno, na sprečavanje depresivnog sindroma kako tokom trudnoće, tako i postpartalno (98, 99).

Studije koje su istraživale efekte fizičke aktivnosti na plod nisu pokazale štetne efekte, posmatrano kroz težinu na rođenju, gestacionu starost i Apgar skor (91, 100).

### *Telesna masa*

Mnogobrojne studije pokazuju da se prevalencija gojaznosti kod žena u reproduktivnom periodu iz godine u godinu povećava (101-103). Pri tome, rezultati studija ukazuju da je gojaznost pre trudnoće povezana sa hroničnom hipertenzijom, dijabetesom pre trudnoće, fetalnom makrozomijom, postpartalnom endometriozom, i dužim ostankom u bolnici nakon porođaja (102, 103). Gojaznost u trudnoći povećava rizik za gestacionu hipertenziju, pre-eklampsiju, gestacioni dijabetes, prevremenu rupturu plodove ovojnice, carski rez usled fetalne patnje, dužu hospitalizaciju nakon porođaja, indukciju porođaja, infekciju porođajne rane, urinarne i genitalne infekcije, prevremeni porođaj i neonatalnu smrt (104-111). Gojaznost u trudnoći povećava i rizike na nivou ploda za poremećaje kao što su makrozomija, hipoglikemija, žutica, respiratorni distres sindrom, potreba za intenzivnom negom, prevremeni porođaj, niža vrednost Apgar skora, pojava defekata nervne cevi (104-106).

Iako se u razvijenom svetu uglavnom povećava broj gojaznih žena i trudnica, ipak ni broj pothranjenih nije zanemarljiv. Prevalencija pothranjenih trudnica pri prvom pregledu kod ginekologa zbog trudnoće iznosi 4,3% u Engleskoj i 9% u Kini (112, 113). Mnoge studije pokazuju da pothranjenost trudnica povećava rizik za određene neželjene ishode kod majke i novorođenčadi. Meta-analiza koja je obuhvatila 78 prethodno objavljenih studija pokazala je da pothranjenost majke



povećava rizik za prevremeni porođaj (RR=1,29), i to kako spontani (RR=1,32) tako i indukovani (RR=1,21), kao i malu težinu na rođenju (RR=1,64) (114).

### *Konsumiranje alkohola*

Konsumiranje alkohola nosi brojne posledice na organizam osobe koja ga konzumira, ali i na plod, ukoliko alkohol konzumira trudnica. Alkoholna pića u Srbiji konzumira 53,4% žena starosti 15-29 godina. Pri tome, 2,7% žena starosti  $\geq 20$  godina konzumira više od 20 g alkohola dnevno, dok 0,4% žena konzumira više od 50 g alkohola dnevno (66, 67).

Uticaj alkohola na razvoj ploda zavisi od količine alkohola koju trudnica konzumira, dužine vremenskog perioda tokom kog konzumira alkohol (hronično ili povremeno) i perioda trudnoće, odnosno stadijuma razvoja ploda u kom je izložen dejstvu alkohola (115). Različiti uticaji alkohola na razvoj ploda mogu se podeliti u tri kategorije u zavisnosti od količine alkohola: izloženost velikim količinama alkohola svakodnevno (preko 48-60 g etanola / dan) može prouzrokovati pojavu fetalnog alkoholnog sindroma (FAS); izloženost umerenijim količinama (24-48 g etanola / dan) takođe prouzrokuje neželjene efekte koji se nekada ne mogu jasno razlikovati od FAS; povremeno intenzivno opijanje koje podrazumeva najmanje 4-5 alkoholnih pića (najmanje 90 g etanola) odjednom (115, 116). FAS je ozbiljan i specifičan sindrom koji se javlja kod 4-6% dece čije majke su hronično konzumirale velike količine alkohola u trudnoći (117, 118). Karakterišu ga prenatalno i postnatalno smanjenje rasta, nizak rast, zastoj u razvoju, mikrocefalija, poremećaji fine motorike i facijalni dismorfizam (119). Pored toga, konzumiranje velikih količina alkohola u trudnoći povezuje se i sa rascepom usne, srčanim anomalijama, anomalijama zglobova i izmenjenim palmarnim naborima (119).

Mnoge studije pokazale su i povezanost između upotrebe alkohola u trudnoći sa poremećajima na nivou funkcija centralnog nervnog sistema (CNS) koje se ogledaju u poremećajima ponašanja i kognitivnih sposobnosti. Naime, za razliku od drugih teratogena koji svoje dejstvo ispoljavaju samo tokom organogeneze, a kasnije nemaju nikakav efekat na plod, dejstvo alkohola se odražava i na kasniji

razvoj CNS-a, tokom drugog i trećeg trimestra. Efekti alkohola se tada ogledaju u poremećaju funkcija CNS-a. Tako se alkohol smatra jednim od faktora rizika za razvoj hiperaktivnosti usled poremećaja pažnje (120, 121). Pored toga, deca majki koje su intenzivno konzumirale alkohol u trudnoći pokazuje niže intelektualne sposobnosti (niži koeficijent inteligencije), kao i probleme sa čitanjem, pisanjem, sabiranjem, oduzimanjem i izgovorom različitih glasova. Navedeni problemi pripadaju skupu kognitivnih poremećaja i često se mogu videti u sklopu FAS. Mnogi od kognitivnih problema kod ove dece mogu se rešiti nakon intenzivnog vežbanja (122).

Pored uticaja na razvoj ploda, konzumiranje većih količina alkohola se povezuje i sa povećanim rizikom od spontanog pobačaja, posebno tokom prvog trimestra, kao i sa infertilitetom kod žena, ali i kod muškaraca (115). Ipak, treba naglasiti da meta-analiza objavljenih podataka o incidenciji fetalnih malformacija kod trudnica koje su konzumirale veće količine alkohola nije pokazala povećanje stope kongenitalnih malformacija (123).

### 1.3.3. Zdravstveno stanje

Iako bi žene reproduktivnog doba trebalo da budu uglavnom zdrava populacija, one predstavljaju veoma osetljivu grupu gde oboljevanje od hroničnih i zaraznih bolesti nije retko. Prevalencija hroničnih bolesti u Srbiji kod žena starosti 20-44 godine iznosi čak 33,45% <sup>60</sup>. U strukturi mortaliteta žena reproduktivnog doba maligni tumori su vodeći uzrok smrti (40% slučajeva). U dom zdravlja, odnosno u službu primarne zdravstvene zaštite, populacija žena starosti preko 15 godina dolazi najčešće zbog obolevanja mokraćno-polnog sistema (66). Najčešći razlog hospitalizacije žena reproduktivnog doba povezan je sa porođajem i patologijom trudnoće (124).

Istraživanje zdravlja stanovnika Srbije pokazalo je da je prosečan uzrast žena u Srbiji pri prvoj poseti ginekologu 21,3 godine, a 6,3% žena nikada nisu posetile ginekologa(63). Najveći broj prvih poseta ginekologu dešava se u starosnoj dobi 20-29 godina (48,3% žena), zatim u dobi 30-39 godina (28,9%), dok 14,1%

žena ginekologa prvi put poseti pre 19. godine. Najčešći razlog posete ginekologu bio je kontrola zdravlja (45,4%), trudnoća (30,2%) i tegobe (18,8%) (125). Od ukupnog broja gravidnih žena, 58,1% se prvi put javilo ginekologu u prvom trimestru trudnoće, a prvu posetu u trećem trimestru imalo je čak 13,1% trudnica (125).

Maternalna smrtnost predstavlja važan pokazatelj zdravlja žena u reproduktivnom periodu, odnosno, odslikava sve rizike po zdravlje majke tokom trudnoće, na porođaju i u puerperijumu. Maternalna smrtnost je pod neposrednim uticajem socio-ekonomskih uslova života, zdravstvenog stanja žene pre trudnoće, pojave komplikacija tokom trudnoće i na porođaju, kao i dostupne i korišćene zdravstvene službe, posebno prenatalne i akušerske zdravstvene zaštite. Broj umrlih majki zbog uzroka povezanih sa trudnoćom, porođajem i puerperijumom na 100.000 živorođene dece u Srbiji u periodu 1999-2007 varirao je (1999.-9,69; 2002.-1,28; 2006.-12,7; 2007.-0). Može se zaključiti da maternalni mortalitet, kao redak događaj, varira u Srbiji, sa tendencijom smanjenja. Ovakvi podaci mogu se obrazložiti činjenicom da se 99% porođaja u Srbiji obavlja u zdravstvenim ustanovama (125).

Prema rezultatima više studija, stopa seksualne aktivnosti među mladima raste (126). Mladi uzrasta 15-19 godina najčešće stupaju u prvi seksualni odnos sa 16 godina, a kao razlog stupanja u seksualne odnose navode, u najvećem broju slučajeva, ljubav prema partneru (44,6%) i radoznalost (19,9%) (63). Razlozi posete ginekologu devojaka uzrasta 15-19 godina najčešće su bili kontrola zdravlja (60,4%), tegobe (17,1%) i trudnoća (8%), dok je svega 3,4% devojaka ginekologa posetilo zbog kontracepcije (63).

#### **1.4. Uloga farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći**

Uloga farmaceuta i farmaceutske zdravstvene delatnosti (FZD) tokom poslednjih decenija se značajno menja pri čemu se posebna pažnja usmerava na ključnu ulogu farmaceuta u poboljšanju bezbednosti terapije pacijenata kroz

smanjenje potencijalnih grešaka na nivou propisivanja, izdavanja i upotrebe lekova (127). Kako farmaceuti predstavljaju poslednju kariku između leka i pacijenta, pacijenti su usmereni na farmaceute kada žele savet u vezi sa lekom koji im je propisan na recept, ali i kada žele savet u vezi samo-medikacije tj. upotrebe leka koji mogu kupiti bez recepta. Ovo je posebno značajno za sagledavanje i razvoj farmaceutske prakse, posebno u zemljama gde se lekovi, koji se izdaju bez recepta mogu dobiti samo u apoteci (ne i u supermarketima, prodavnicama zdrave hrane i sl.), kao što je to slučaj u našoj zemlji.

Značaj uloge farmaceuta u timu zdravstvenih radnika na primarnom nivou zdravstvene zaštite doveo je do diskusije o kompetentnosti farmaceuta što je pokrenulo razvoj čitavog seta kompetencija farmaceuta. Pojmove „kompetentnost“ i „kompetencija“ pokušao je bliže da odredi i definiše veliki broj eksperata širom sveta. Ipak, i dalje stavovi nisu usaglašeni, tako da nije moguće odrediti ili izabrati samo jednu doslednu teoriju ili razviti definiciju koja može da uskladi i pomiri sve različite načine na koje se pomenuti pojmovi koriste. Jedna od definicija ističe da je kompetentnost sposobnost da se obavi neki posao ili zadatak, dok kompetencija predstavlja kvalitet ili karakteristiku pojedinca da efektivno ili vrhunski obavi posao. Kompetenciju čine kako znanja i veštine, tako i motivisanost i lične osobine. Visok nivo stručnog znanja ne čini osobu kompetentnim stručnjakom u praksi već se kompetentnost postiže kroz primenu stručnog znanja uz ostale neophodne sposobnosti i veštine (86).

Diplomirani farmaceuti određeni deo svojih kompetencija stiču tokom dodiplomskog obrazovanja. To su kompetencije koje se odnose na osnovne usluge koje farmaceut pruža na svom radnom mestu (npr. izdavanje lekova). Međutim, sve više se, širom sveta, ističe potreba i za kompetencijama pri pružanju dodatnih, naprednih usluga (npr. intervencije na nivou propisivanja i izdavanja lekova). U ovakvim uslovima postaje jasno da dodiplomsko obrazovanje ne pruža sva potrebna znanja, odnosno, veliki značaj dobija kontinuirana edukacija farmaceuta i učenje tokom celog radnog veka (128).

Postoji više institucija koje su prepoznale značaj definisanja, određivanja, praćenja i evaluiranja kompetencija farmaceuta. Jedna od prvih takvih institucija jeste Svedska farmaceutska federacija (*International Pharmaceutical Federation* -

FIP) koji je definisao veliki broj kompetencija u oblasti farmacije. Kompetencije su grupisane u četiri oblasti: pružanje zdravstvene zaštite pacijentima, rešavanje terapijskih problema, lične kompetencije i kompetencije u oblasti menadžmenta i organizacije(87). Za svaku kompetenciju određen je indikator neophodan za procenu obavljenog posla, a time i ispunjenosti date kompetencije. Time je data mogućnost svim zainteresovanim stranama (npr. poslodavcima, državnim organima i dr.) da ocenjuju kompetentnost farmaceuta. Pored toga, i sami farmaceuti mogu, kroz samo-ocenjivanje, evaluirati svoje kompetencije.

Pored FIP-a, kompetencijama u oblasti farmacije bavi se i Grupa za razvoj i evaluaciju kompetencija, osnovana u Velikoj Britaniji (*The Competency Development and Evaluation Group – CoDEG*). Čine je eksperti sa univerziteta i iz prakse, a osnovni zadaci rada ove grupe jesu istraživanje i evaluacija u cilju razvoja i podrške farmaceutima za što bolje osposobljavanje za rad u praksi. CoDEG je, slično FIP-u, definisao nekoliko grupa kompetencija koje čine jedan opšti okvir kompetencija (*General Level Framework - GLF*) neophodnih farmaceutima za rad u opštoj praksi. Kompetencije definisane u GLF-u istovremeno se mogu primeniti i na rad farmaceuta zaposlenih u bolnicama, posebno kompetencije definisane u trećem, poslednjem, izdanju. GLF je prvenstveno razvijen za područje Velike Britanije, međutim, adaptacija lokalnim uslovima i potrebama, urađena je za prostor Australije, Singapura, Hrvatske i Srbije. Slično FIP-u, i CoDEG definiše četiri grupe kompetencija, i to kompetencije neophodne pri pružanju farmaceutske zdravstvene zaštite pacijentima, zatim, lične kompetencije, kompetencije potrebne pri rešavanju terapijskih problema i kompetencije u oblasti menadžmenta i organizacije (88).

Doprinos farmaceuta kroz intervencije koje pružaju na nivou praćenja i korigovanja terapije potvrđen je u više studija praćenjem ishoda po pacijente. Poseban klinički značaj i doprinos intervencija farmaceuta pokazan je u terapiji visokog krvnog pritiska i povišenih vrednosti lipida, gde se hospitalizacija pacijenata značajno smanjuje, a aderenza povećava, ukoliko je farmaceut uključen u tim zdravstvenih radnika (129). Pored toga, značajan doprinos koji pružaju farmaceuti pokazan je i u drugim oblastima kao što su: terapija depresije i astme, ili terapija bola u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, (130-132).

Potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći, opisan je u literaturi. Ogleda se u prepoznavanju simptoma za koje je neophodna poseta lekaru, u odabiru odgovarajućeg leka bez recepta za tretiranje lakših simptoma, a iznad svega, u prepoznavanju i preporuci za izbegavanje upotrebe lekova sa rizikom za plod, bilo da su oni propisani na recept ili se mogu kupiti bez recepta (133-135). Pored toga, pokazano je i da je farmaceut jedan od najčešćih izvora informacija koje trudnice konsultuju kada žele savet kod upotrebe leka, pored lekara i uputstva za lek (136).

Pravilna upotreba i odabir lekova u trudnoći jeste esencijalna komponenta zdravstvene zaštite trudnice koja zahteva od zdravstvenih radnika stalno praćenje informacija o bezbednosti lekova za plod. Pored brige zdravstvenih radnika, i same trudnice često su veoma zabrinute kada treba da koriste lekova, a pokazano je i da, usled nedostatka odgovarajućih informacija, njihov strah od teratogenosti lekova često zna da bude neopravdan i prenaglašen (136). U situaciji u kojoj postoji nedostatak adekvatnih informacija o rizicima primene lekova u trudnoći i kod zdravstvenih radnika i kod trudnica, farmaceuti bi trebalo da integrišu proces izdavanja lekova sa procesom procene odnosa rizika i koristi od primene leka za trudnicu kojoj je lek namenjen i buduću bebu. Da bi bili u mogućnosti da prave adekvatnu procenu bezbednosti propisane terapije, ali i da savetuju određene mere kod lakših zdravstvenih problema, farmaceuti najpre moraju raspolagati odgovarajućim informacijama, odnosno, odgovarajućim izvorima informacija koji su aktuelni i uvek dostupni. Na taj način oni mogu ostvariti veoma bitnu ulogu, kao deo zdravstvenog tima, u zbrinjavanju trudnica, umesto da samo upućuju trudnice lekaru, što je najčešća dosadašnja praksa (135).

#### **1.4.1. Zakonski okvir farmaceutske zdravstvene delatnosti**

Diplomirani farmaceuti mogu, tokom svog rada, obavljati poslove za koje su dužni prema zakonu da ih obavljaju, ali i jedino one koje im isti zakon dozvoljava. Ilustracije radi, pružanje usluga sa dodatom vrednošću od strane farmaceuta u apotekama (npr. imunizacija stanovništva, uključivanje u programe odvikavanja od

pušenja), a koje farmaceuti pružaju u nekim evropskim zemljama, još uvek nije dozvoljeno regulativom u našoj zemlji.

Regulativa koja se odnosi na celokupnu zdravstvenu delatnost u Republici Srbiji, odnosno, zdravstvenu zaštitu stanovništva Republike Srbije uređuje i FZD. Precizno određivanje i definisanje FZD, čime se bavi i koji su joj osnovni zadaci definisano je u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti. Prema ovom Zakonu, FZD obuhvata sledeće (137):

1. odgovorno snabdevanje lekovima i određenim vrstama medicinskih sredstava (MS) stanovništva, zdravstvenih ustanova i privatne prakse;
2. obezbeđenje racionalne farmakoterapije radi lečenja;
3. poboljšanje i održavanje kvaliteta života pacijenata, koje diplomirani farmaceut, odnosno diplomirani farmaceut sa odgovarajućom specijalizacijom, obavlja u saradnji sa drugim zdravstvenim radnicima;
4. kontinuirani proces poboljšanja upotrebe lekova i određenih vrsta MS, odnosno praćenje neželjenih reakcija na lekove i MS.

Pored svega navedenog, FZD obuhvata i (137):

1. sprovođenje preventivnih mera za očuvanje i zaštitu zdravlja stanovništva, odnosno, promociju zdravlja;
2. unapređenje farmakoterapijskih mera i postupaka u racionalnoj upotrebi lekova i određenih vrsta MS;
3. racionalizaciju troškova za sprovođenje utvrđenih terapijskih protokola lečenja;
4. praćenje neželjenih reakcija na lekove i MS, kao i izbegavanje ili smanjivanje tih reakcija;
5. izbegavanje interakcija terapijskog dupliranja primene lekova;
6. druge poslove FZD, u skladu sa zakonom.

Zakon o zdravstvenoj zaštiti posebno uređuje pitanje obavljanja FZD koja se sprovodi u apoteci, i predviđa sledeće (137):

1. promociju zdravlja, odnosno zdravstveno vaspitanje i savetovanje za očuvanje i unapređenje zdravlja pravilnom upotrebom lekova i određenih vrsta MS;

2. promet na malo lekova i određenih vrsta MS, a na osnovu planova za nabavku lekova i MS za redovne i vanredne potrebe;
3. praćenje savremenih stručnih i naučnih dostignuća u oblasti farmakoterapije i pružanje građanima, zdravstvenim radnicima, drugim zdravstvenim ustanovama i privatnoj praksi, kao i drugim zainteresovanim subjektima, informacija o lekovima i određenim vrstama MS;
4. davanje saveta pacijentima za pravilnu upotrebu lekova i određenih vrsta MS, odnosno uputstava za njihovu pravilnu upotrebu;
5. izradu magistralnih lekova;
6. druge poslove u skladu sa zakonom

Pored osnovnog Zakona o zdravstvenoj zaštiti, obaveze i odgovornosti farmaceuta definisane su i u drugim pravnim aktima. Tako su Pravilnikom o Nomenklaturi zdravstvenih usluga na primarnom nivou zdravstvene zaštite definisane farmaceutske usluge koje su diplomirani farmaceuti dužni da obavljaju (138):

- Izdavanje leka, odnosno MS na recept, odnosno nalog
- Preventivno savetovanje o racionalnoj i pravilnoj primeni leka odnosno MS, odnosno medicinsko-tehničkog pomagala
- Unapređenje farmakoterapijskih mera i postupaka radi racionalne upotrebe i propisivanja leka, MS i medicinsko-tehničkog pomagala
- Praćenje i prijava neželjene reakcije na lek
- Izrada i izdavanje magistralnog, odnosno galenskog leka
- Analiza potreba, planiranje racionalnog korišćenja, snabdevanje i izveštavanje o utrošku lekova, MS i medicinsko-tehničkih pomagala



## **2. Ciljevi doktorske disertacije**

1. Istražiti ukupnu upotrebu lekova, upotrebu pojedinih anatomsko-terapijsko-hemijskih (ATC) grupa lekova i upotrebu lekova sa potencijalnim rizikom za plod u periodu od šest meseci pre i tokom trudnoće,
2. Utvrditi kolika je i kakva upotreba lekova koji se izdaju na recept i lekova koji se izdaju/prodaju bez recepta (samomedikacija),
3. Ispitati da li postoji povezanost između socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica i upotrebe lekova u trudnoći, tj. upotrebe lekova koji se izdaju na recept, lekova koji se izdaju/prodaju bez recepta i lekova koji imaju potencijalni rizik za plod,
4. Ispitati na koji način socio-ekonomski faktori i faktori životnog stila utiču na povećanje ili smanjenje rizika za upotrebu navedenih klasa lekova kako u trudnoći tako i u periodu neposredno pre trudnoće,
5. Ispitati doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova koji se izdaju na recept i samomedikacije u trudnoći.

### 3. Metodologija naučnog istraživanja

Istraživanje u okviru doktorske disertacije obuhvatilo je sledeća tri dela:

- I- Istraživanje upotrebe lekova šest meseci pre i tokom trudnoće
- II- Istraživanje uticaja socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće
- III- Istraživanje znanja, iskustava i doprinosa farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći

Podaci za I i II deo istraživanja sakupljeni su kroz jednu studiju, dok je za potrebe III dela istraživanja sprovedena druga studija.

#### *I i II deo istraživanja*

Prva studija bila je multi-centrična i sprovedena je u tri regiona Republike Srbije (centralnom, severnom i zapadnom) tokom perioda mart 2009 - mart 2010. Podaci su sakupljeni u Službama za zdravstvenu zaštitu žena pri domovima zdravlja (Vračar, Voždovac, Lazarevac, Subotica, Čačak, Loznica) i u apotekama (Apoteka Beograd, Apoteka Subotica). Domovi zdravlja i apoteke koje su učestvovala u istraživanju pripadaju državnom sektoru zdravstvene zaštite i pokrivala su 185.117 žena reproduktivnog doba (15-49 godina starosti), što čini približno 10% žena reproduktivnog doba Republike Srbije (66). Studija je sprovedena nakon odobrenja direktora zdravstvenih ustanova i Etičkog odbora Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Svim trudnicama koje su dolazile u domove zdravlja zbog redovnog pregleda ili u apoteke zbog podizanja ili kupovine leka ili nekog drugog proizvoda ponuđeno je da učestvuju u studiji, bez obzira na gestacijski period u kom je trudnica bila. Učešće u studiji bilo je volonterski, anonimno i poverljivo.

Podaci su sakupljeni pomoću posebno dizajniranog upitnika koji su distribuirale medicinske sestre u domovima zdravlja i diplomirani farmaceuti u apotekama (prilog 2). Popunjavanje upitnika trudnice su obavljale samostalno, bez pomoći zdravstvenog radnika. Putem upitnika sakupljeni su sledeći podaci o

ispitanicama: 1-socio-ekonomske karakteristike, 2-karakteristike životnog stila, 3-zdravstvene karakteristike, 4-upotreba lekova u periodu od šest meseci pre trudnoće i tokom trudnoće.

Pitanja u vezi sa socio-ekonomskim karakteristikama i životnim stilom bila su u formi više ponuđenih odgovora, osim pitanja o godinama starosti, paritetu, težini neposredno pre trudnoće i visini, gde je svaka ispitanica zamoljena da upiše odgovor. Ispitanice su zamoljene da na sledeća pitanja odgovore zaokruživanjem odgovora koji se odnosi na njih:

- obrazovanje (osnovna škola / srednja škola / viša škola / fakultet / posle diplomске sudije (specijalizacija, magisterijum doktorat));
- prihod po članu porodice (manje od 4.000,00 RSD / 4-8.000,00 RSD / 9-15.000,00 RSD / 16-30.000,00 RSD / 31-45.000,00 RSD / 46-70.000,00 RSD / više od 70.000,00 RSD);
- pušenje cigareta (nisam pušač / ne pušim od kad sam saznala da sam trudna / do 5 cigareta dnevno / 6-11 cigareta dnevno / 12-20 cigareta dnevno / više od 20 cigareta dnevno);
- konzumiranje alkohola u toku dana izraženo u alkoholnim jedinicama, tj. čašama piva, vina ili čašicama rakije ili drugog žestokog pića (ne pijem / jednu / dve / tri / četiri i više / ne znam);
- upražnjavanje fizičke aktivnosti u vidu npr. šetnje najmanje 30 minuta, vežbi za trudnice u trajanju od najmanje 15 minuta, joga, plivanje i sl. na nedeljnom nivou (ne upražnjavam / jednom / dva puta / tri puta / 4-6 puta, svakodnevno);
- dnevno gledanje televizije (ne gledam / manje od 2 sata / 3-4 sata dnevno / 5 sati i više);
- broj obroka (uključujući užinu) tokom dana (jedan-dva / tri / četiri / pet / šest i više / ne znam);
- konzumiranje cerealija (više puta dnevno / jednom dnevno / do tri puta nedeljno / ne jedem cerealije);
- konzumiranje svežeg voća i povrća (više puta dnevno / jednom dnevno / do tri puta nedeljno / ne jedem sveže voće i povrće);

Indeks telesne mase (ITM) izračunavan je kao količnik težine (kg) i kvadrata visine (m<sup>2</sup>). Stanje uhranjenosti klasifikovano je na sledeći način: podhranjenost (ITM <18,50 kg/m<sup>2</sup>), normalna uhranjenost (ITM = 18,50-24,99 kg/m<sup>2</sup>), preterana uhranjenost (ITM = 25,00-29,99 kg/m<sup>2</sup>) i gojaznost (ITM ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)(139).

Zdravstveno stanje ispitanica procenjivano je tako što su bile zamoljene da zaokruže da li su obolele od neke hronične bolesti pre trudnoće (astma, šećerna bolest, hipotireoza, hipertireoza, srčane bolesti), kao i da upišu naziv neke druge bolesti, ukoliko je prisutna. Ispitanice su zamoljene i da zaokruže da nisu obolele ni od jedne hronične bolesti ako je to bio odgovor koji se odnosio na njih. Pored toga, ispitivano je i da li su imale problema sa mučninom i povraćanjem, gde su mogle da se opredele za jedan od tri ponuđena odgovora: ne /da, blage i povremene / da, jake i teške. Ispitivano je i iskustvo sa prethodnim pobačajima (indukovanim i spontanim) kao i brojem pobačaja koje su ispitanice upisivale ukoliko su takvo iskustvo imale. Ispitanice su pitane o redovnosti odlazaka kod ginekologa pre trudnoće (nikada pre trudnoće nisam bila kod ginekologa / jednom godišnje / dva puta godišnje / samo kada sam imala neki problem). Pored toga, ispitanice su upitane i sa koliko godina su imale prvi seksualni odnos, kao i da li su koristile kontracepciju pre planiranja trudnoće (ne, nisam / kondom povremeno, kondom stalno / kontraceptivne pilule).

Podaci o upotrebi lekova su sakupljeni tako što su ispitanice zamoljene da upišu da li su koristile lekove za smirenje, protiv bolova, za smanjenje krvnog pritiska, protiv mučnine i povraćanja, za prehladu i grip ili neki drugi lek, a zamoljene su i da označe ukoliko nisu koristile ni jedan lek tokom trudnoće. Tom prilikom ispitanice su zamoljene da upišu naziv leka koji su koristile, kao i period trudnoće kada su lek koristile. Posebno pitanje odnosilo se na period upotrebu folne kiseline, gde su ispitanice zamoljene da zaokruže ponuđene odgovore koji su se odnosili na njih (nekoliko nedelja pre trudnoće / prvih 3 meseca trudnoće / prvih šest meseci trudnoće / tokom cele dosadašnje trudnoće / nisam uzimala folnu kiselinu / ne znam da li sam uzimala folnu kiselinu).

Ukoliko je ispitanica upotrebila i samo jednu dozu leka smatralo se da je bila izložena dejstvu datog leka. Upotreba lekova je izražavana kao proporcija žena izložena leku ili određenoj grupi lekova. Svi lekovi klasifikovani su pomoću ATC

klasifikacije lekova SZO (140). FDA klasifikacija lekova je korišćena u klasifikaciji lekova prema riziku za plod (29). Nacionalni registar lekova je korišćen u klasifikaciji lekova prema režimu izdavanja (izdavanje na recept i bez recepta)(141).

### *Statistička analiza*

Radi utvrđivanja razlika u upotrebi lekova između različitih grupa korišćen je McNemar-ov test za uparene proporcije. Razlika između grupa  $<0,05$  smatrana je statistički značajnom.

Radi utvrđivanja uticaja različitih faktora na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće primenjena je univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Pri sprovođenju analize formirano je više logističkih regresionih modela. Modeli su ispitivali uticaj različitih nezavisnih varijabli na sledeće tri zavisne varijable:

- upotreba lekova na recept (da/ne (referentna kategorija))
- upotreba lekova bez recepta (da/ne (referentna kategorija))
- upotreba C i/ili D kategorija lekova (da/ne (referentna kategorija))

Ukoliko je lek sadržao više aktivnih supstanci, FDA kategorija one aktivne supstance koja je imala najvišu oznaku rizika smatrana je kategorijom rizika za plod celog tog leka. X kategorija nije uključena u ispitivanje jer ni jedna ispitanica nije koristila lek ove kategorije tokom trudnoće. Iznosi prosečnih zarada konvertovani su u monetu Evropske unije (*European Monetary Unit* - EUR) prema aktuelnom kursu Narodne banke Srbije (142).

Za svaku zavisnu varijablu ispitivan je uticaj sledećih nezavisnih varijabli:

- socio-ekonomske karakteristike: starost ( $<25$  (referentna kategorija) /  $25-29$  /  $\geq 30$  godina), obrazovanje ( $\leq 12$  (referentna kategorija) /  $>12$  godina), primanja po članu domaćinstva ( $\leq 300$  (referentna kategorija) /  $>300$  EUR), paritet (1 (referentna kategorija) /  $\geq 2$ );

- životni stil: pušenje (ne (referentna kategorija) / da), konzumiranje alkohola ( $\leq 2$  alkoholne jedinice/dan (referentna kategorija) /  $> 2$  alkoholne jedinice/dan); ITM (pothranjenost ( $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>) / normalna uhranjenost (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) (referentna kategorija) / preterana uhranjenost ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)); rekreacija (ne upražnjavam (referentna kategorija) / 1-2 puta nedeljno /  $\geq 3$  puta nedeljno); gledanje televizije  $\leq 2$  h/dan (referentna kategorija) /  $> 2$  h/dan);
- faktori od značaja za zdravstveno stanje: prisustvo hroničnih bolesti (ne (referentna kategorija) / da), mučnina tokom trudnoće (ne (referentna kategorija) / da), poseta ginekologu pre trudnoće (ne (referentna kategorija) / da), prvi seksualni odnos ( $< 18$  /  $\geq 18$  godina starosti); namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće (ne (referentna kategorija) / da).

Nezavisne varijable koje su uključene samo u analize koje su se odnosile na upotrebu lekova tokom trudnoće:

- upotreba lekova na recept šest meseci pre trudnoće (ne (referentna kategorija) / da);
- upotreba lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće (ne (referentna kategorija) / da);
- upotreba C i/ili D FDA kategorije lekova šest meseci pre trudnoće (ne (referentna kategorija) / da).

Univarijantna regresiona analiza primenjivana je radi utvrđivanja univarijantne povezanosti između nezavisnih varijable i zavisnih varijabli. Direktno odnošenje šansi (*crude odds ratio* - *OR*) uz 95% interval pouzdanosti (*confidence interval* - *CI*) je korišćen za izražavanje povezanosti između svake zavisne i nezavisne varijable.

Nezavisne varijable su nakon univarijantne analize uključene u multivarijantne modele. Za svaku zavisnu varijablu pravljeno je model koji je uključio sve socio-ekonomske faktore, zatim model koji je uključio sve faktore životnog stila i model koji je uključio sve faktore od potencijalnog uticaja na zdravstveno stanje. Nakon toga, u sve multivarijantne modele uključen je i uticaj

varijable „prisutne hronične bolesti – ne (referentna kategorija) / da“ sa ciljem da se vidi potencijalno nezavistan uticaj socio-ekonomskih faktora i životnog stila na upotrebu lekova. To je učinjeno u skladu sa zaključcima studije iz Norveške u kojoj je izneto da se faktori životnog stila i socio-ekonomski faktori mogu smatrati ometajućim faktorima jer, pri uključivanju uticaja prisutnih bolesti kod trudnica, nisu pokazali uticaj na upotrebu lekova u trudnoći (55).

Uticaj pojedinačnih varijabli u multivarijantnoj analizi izražen je u obliku korigovanog odnosa šansi (*adjusted odds ratio* -aOR) uz 95% interval pouzdanosti. Za procenu modela, odnosno za procenu slaganja očekivanih i dobijenih vrednosti (*goodness-of-fit*) korišćen je Hosmer-Lemeshow-ov test. Statistička razlika  $<0,05$  smatrana je značajnom, a  $<0,001$  visoko značajnom.

Celokupna statistička obrada podataka sprovedena je upotrebom Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### *III deo istraživanja*

Za potrebe trećeg dela istraživanja sprovedena je studija tokom perioda 1. april – 31. maj 2012. Za prikupljanje podataka korišćen je upitnik namenjen farmaceutima, specijalno kreiran u skladu sa ciljevima studije (prilog 3). Upitnik je bio postavljen na *on-line* platformu *Google Documents*. Link preko kog se upitniku moglo pristupiti distribuiran je svim diplomiranim farmaceutima koji su imali licencu za rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti izdatu od strane Farmaceutske komore Republike Srbije, odnosno svim diplomiranim farmaceutima članovima Farmaceutske komore. Upitnik je distribuiran na ukupno 2972 adresa elektronske pošte. Upitnik je, pre distribucije, odobren za istraživanje i sakupljanje podataka od strane Etičkog odbora Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Popunjavanje upitnika bilo je dobrovoljno i anonimno.

Prvi deo upitnika sadržao je pitanja o socio-demografskim karakteristikama ispitanika. Određena pitanja bila su otvorenog tipa gde je farmaceut trebalo da upiše odgovor (godine starosti, godine radnog iskustva, opština u kojoj farmaceut

radi). Preostala pitanja bila su po tipu više ponuđenih odgovora gde je farmaceut trebalo da označi odgovor koji se odnosi na njega (pol (muški / ženski), tip vlasništva apoteke u kojoj farmaceut radi (javna apoteka u držanom vlasništvu / javna apoteka u privatnom vlasništvu).

Drugi deo upitnika sadržao je pet situacija iz radne prakse u kojima je predstavljen zdravstveni problem koji ima trudnica, a usled kog se obraća farmaceutu za pomoć (tabela 8). Kako bi pomogli trudnici u rešavanju zdravstvenog problema, farmaceuti su zamoljeni da predlože nešto od sledećeg: lek, dijetetski suplement ili nešto slično, nefarmakološku meru u vidu saveta ili uput lekaru.

Tabela 8. Situacije iz radne prakse

<i>1. Trudnica u 8. mesecu trudnoće se žali na bolove u leđima</i>
<i>2. Trudnica u 6. mesecu trudnoće se žali na bolove u nogama i osećaj teških nogu</i>
<i>3. Trudnica u 3. mesecu se žali na izrazite mučnine i povraćanje</i>
<i>4. Trudnica u 1. trimestru se žali na prehladu, blago povišenu temperaturu i curenje nosa</i>
<i>5. Trudnica u 7. mesecu trudnoće traži od Vas pomoć zbog problema sa konstipacijom</i>

Treći deo upitnika odnosio se na iskustva farmaceuta u pogledu propisivanja lekova trudnicama. Farmaceuti su upitani da li su nekada приметili da je trudnici propisan nebezbedan lek za plod, da li je farmaceut kontaktirao lekara u toj situaciji i koji lek je bio razlog kontakta, kao i kakav je bio ishod kontakta. Pored toga, farmaceuti su pitani i koliko često kontaktiraju lekare zbog nebezbednog propisivanja lekova u trudnoći.

Pri statističkoj obradi podataka kontinuirane variable (godine starosti i godine radnog staža) predstavljene su kao srednje vrednosti i standardne devijacije. Odgovori koje su farmaceuti dali na zatvorena pitanja predstavljani su kao proporcija farmaceuta koja je određeni odgovor dala.

U analizi odgovora na zadatak iz prakse određivana je proporcija farmaceuta koja je preporučila samo lek, samo vitamin ili mineral, samo biljni proizvod, samo savet ili samo uput lekaru, kao i proporcija farmaceuta koja je preporučila savet i lek, savet i vitamin ili mineral, savet i biljni proizvod ili savet i uput lekaru.



Drugi deo analize odnosio se na iskustva farmaceuta u pogledu propisivanja nebezbednih lekova za plod. Svi lekovi koje su farmaceuti prepoznali kao nebezbedne klasifikovani su prema ATC klasifikaciji lekova SZO i FDA klasifikaciji prema riziku za plod (29, 140).

## 4. Rezultati

### 4.1. Rezultati istraživanja upotrebe lekova pre i tokom trudnoće

#### 4.1.1. Karakteristike ispitivane populacije trudnica

Ukupno 750 upitnika namenjenih trudnicama distribuirano je u domovima zdravlja i apotekama. Četrdeset devet (6,5%) ispitanica nije želelo da učestvuje u istraživanju i vratilo je prazne (nepopunjene) upitnike. Iz uzorka je isključeno 148 ispitanica koje su preskočile pitanje o upotrebi lekova tokom trudnoće, čak i ne zaokruživši odgovor „nisam koristila ni jedan lek tokom trudnoće“. Preostalih 553 ispitanice činile su uzorak za istraživanje.

Prosečna starost ispitanica bila je  $27,69 \pm 5,19$  godina (opseg 16-44 godine). Nešto više od polovine ispitanica bilo je prvi put gravidno, 52,2%. Većina je živela sa partnerom, 96,3%. Sedamdeset procenata ispitanica imalo je završenu najviše srednju školu, dok je 75,2% imalo primanja  $\leq 300$  EUR po članu domaćinstva, pri čemu je čak 37,7% ispitanica imalo primanja  $\leq 150$  EUR po članu domaćinstva (tabela 9).

Tabela 9. Socio-ekonomske karakteristike ispitanica, N=553

<b>KARAKTERISTIKA</b>	<b>n (%)</b>
<b>Mesto stanovanja</b>	
Beograd	202 (36,5)
Subotica	134 (24,2)
Čačak	84 (15,2)
Loznica	133 (24,1)
<b>Starost (godine)</b>	
≤24	164 (29,7)
25-29	183 (33,1)
≥30	206 (37,3)
<b>Obrazovanje (godine)</b>	
≤12	385 (70,1)
>12	164 (29,9)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>	
≤300	395 (75,2)
>300	130 (24,8)
<b>Porodični status</b>	
Živi sa partnerom	520 (96,3)
Živi bez partnera	20 (3,7)
<b>Paritet</b>	
1	283 (52,2)
≥2	259 (47,8)

Dve trećine ispitanica bile su nepušači, 67,3%, dok se 13,1% ispitanica odreklo cigareta tokom trudnoće. Ipak, jedna petina njih pušila je i tokom trudnoće. Ispitanice, uglavnom, nisu konzumirale alkohol u trudnoći (96,7%). 74,4% ispitanica imalo je normalnu telesnu masu, dok se 81,7% bavilo fizičkom aktivnošću. Nešto više od polovine ispitanica (54,2%) gledalo je televiziju više od 2 sata dnevno (tabela 10).

Tabela 10. Životni stil ispitanica, N=553

<b>KARAKTERISTIKA</b>	<b>n (%)</b>
<b>Pušenje tokom trudnoće</b>	
Nepušač	370 (67,3)
Nepušač u trudnoći	72 (13,1)
≤5 cigareta dnevno	39 (7,1)
6-20 cigareta dnevno	66 (12,0)
>20 cigareta dnevno	3 (0,5)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica / dan)</b>	
Ne konzumiram	532 (96,7)
1-2 dnevno	6 (1,1)
≥3 alkoholne jedinice dnevno	7 (1,2)
Ne znam	5 (0,9)
<b>Indeks telesne mase pre trudnoće (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Pothranjenost (<18,5)	48 (11,3)
Normalna uhranjenost (18,5-24,9)	316 (74,4)
Preterana uhranjenost (25,0-29,9)	52 (12,2)
Gojaznost (≥30,0)	9 (2,1)
<b>Rekreacija</b>	
Ne upražnjava	99 (18,0)
1-2 puta nedeljno	181 (32,9)
≥3 puta nedeljno	270 (48,8)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>	
≤2	253 (45,8)
>2	300 (54,2)

Većina ispitanica je imala 3-5 obroka tokom dana, kao što je i većina njih svakodnevno konzumirala sveže voće i povrće, 90,9% i 88,7%, respektivno. 76,9% ispitanica konzumirao je cerealijske 3 puta nedeljno ili češće (tabela 11).

Tabela 11. Navike u pogledu ishrane, N=553

<b>KARAKTERISTIKA</b>	<b>n (%)</b>
<b>Broj obroka / dan</b>	
1-2	27 (4,9)
3-5	500 (90,9)
≥6	13 (2,4)
Ne znam	10 (1,8)
<b>Konzumiranje svežeg voća i povrća/dan</b>	
≤1 put	62 (11,3)
>1 put	487 (88,7)
<b>Konzumiranje cerealija</b>	
Ne konzumira	126 (23,1)
≥3 puta nedeljno	419 (76,9)

Hronične bolesti bile su prisutne u 7,8% slučajeva. Mučninu tokom trudnoće imalo je približno dve trećine ispitanica, 63,2%. Čak 16,8% ispitanica nikada pre trudnoće nije posetilo ginekologa. Pre punoletstva više od jedne trećine njih imalo je prvi seksualni odnos (34,5%). Nešto manje od polovina ispitanica pre planiranja trenutne trudnoće nije koristilo ni jedan vid kontraceptivne zaštite (46,9%), a više od jedne četvrtine već je imalo prekid trudnoće (26,3%). Podaci o zdravstvenom stanju i kontroli zdravlja ispitanica prikazani su u tabeli 12.

Tabela 12. Zdravstveno stanje i kontrola zdravlja, N=553

<b>KARAKTERISTIKA</b>	<b>n (%)</b>
<b>Hronične bolesti</b>	
Ne	474 (92,2)
Da	40 (7,8)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>	
Ne	202 (36,7)
Da, blaga i povremena	245 (44,5)
Da, jaka i teška	103 (18,7)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>	
Nikada	92 (16,8)
Jednom godišnje	178 (32,2)
Dva puta godišnje	154 (28,2)
Samo u slučaju zdravstvenih problema	122 (22,3)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>	
<14	12 (2,2)
15-17	175 (32,3)
18-20	254 (46,9)
≥21	85 (15,7)
Ne želim da odgovorim	16 (3,0)
<b>Upotreba kontracepcije pre trudnoće*</b>	
Ne	253 (46,9)
Kondom povremeno	191 (35,5)
Kondom stalno	71 (12,8)
Kontraceptivne pilule	40 (7,5)
<b>Prethodni prekid trudnoće</b>	
Ne	397 (73,8)
Da, namerni	80 (14,9)
Da, spontani	52 (9,7)
Da, namerni i spontani	9 (1,7)

\*Ukupan zbir je veći od 100% usled mogućnosti za upotrebu više kontraceptivnih sredstava istovremeno

#### 4.1.2. Upotrebe lekova šest meseci pre i tokom prvih šest meseci trudnoće

Radi poređenja upotrebe lekova između perioda od šest meseci pre trudnoće i prvih šest meseci trudnoće iz uzorka od 553 ispitanice isključene su sve one koje nisu dale nikakav odgovor na pitanje o upotrebi lekova pre trudnoće, i čak nisu zaokružile ni odgovor da nisu koristile lekove pre trudnoće, kao i ispitanice čija trudnoće je bila manja od šest meseci (242 ispitanice). Tako je ova analiza obuhvatila 311 ispitanica.

##### *Upotreba lekova prema ATC klasifikaciji*

Prosečan broj lekova po trudnici (uključujući lekove na recept i bez recepta, a isključujući vitamine i minerale) bio je  $1,28 \pm 0,82$  (opseg 1-5) pre trudnoće i  $1,48 \pm 0,51$  (opseg 1-4) u trudnoći. Prosečan broj lekova računat je kao aritmetička sredina različitih brojeva lekova (ATC kodova nivoa 5) po ženi koja je koristila najmanje jedan lek. Uočen je porast upotrebe lekova (na recept i bez recepta) u trudnoći u poređenju sa periodom pre trudnoće, 29,9% prema 34,7% ispitanica, respektivno,  $p > 0,05$ . Nakon isključivanja lekova bez recepta iz analize uočen je značajan porast upotrebe lekova na recept u trudnoći, 19,0% prema 27,3% ispitanica, respektivno,  $p < 0,05$ .

Najčešće korišćeni lekovi pre trudnoće bili su lekovi za muskulo-skeletni sistem, nervni sistem i respiratorni sistem (13,8%, 13,5% i 6,4% ispitanica, respektivno) (tabela 13). Skoro svi lekovi za nervni sistem bili su analgetici-antipiretici (N02B) i koristilo ih je 12,5% ispitanica (tabela 13). Međutim, dominantno korišćeni lekovi u prvih šest meseci trudnoće (isključujući folnu kiselinu) bili su genito-urinarni lekovi i polni hormoni, lekovi za nervni sistem i antibiotici za sistemsku upotrebu (17,7%, 9,3% i 7,4% ispitanica, respektivno). Progestagene (G03D) je koristilo čak 9,0% ispitanica tokom prvih šest meseci trudnoće (tabela 13).

Posmatrajući razlike u upotrebi lekova pre i tokom trudnoće, uočeno je značajno smanjenje upotrebe lekova za muskulo-skeletni sistem (13,8% prema 2,3%,  $p < 0,05$ ), lekova za nervni sistem, posebno analgetika/antipiretika (12,5% prema 7,7%,  $p < 0,05$ ) i lekova za respiratorni sistem (6,4% prema 0,6%,  $p < 0,05$ ) (tabela 13). Nasuprot pomenutim lekovima, upotreba progestagena je bila značajno povećana u prvih šest meseci trudnoće (0,0% prema 9,0%,  $p < 0,001$ ) (tabela 13). Folnu kiselinu koristilo je 60,8% ispitanica u prvih šest meseci trudnoće. Međutim, svega 3,9% koristilo je ovaj vitamin pre trudnoće (tabela 13).

Tabela 13. Upotreba lekova šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće prema ATC klasifikaciji, N=311

ATC grupa		6 meseci pre trudnoće	Prvih 6 meseci trudnoće
<b>A</b>	<b>Alimentarni trakt i metabolizam</b>	3 (1,0)	9 (2,9)
<b>B</b>	<b>Krv i krvotvorni organi*</b>	13 (4,2)	189 (60,8)
B03B	Folna kiselina*	12 (3,9)	189 (60,8)
<b>C</b>	<b>Kardiovaskularni sistem*</b>	3 (1,0)	14 (4,5)
<b>G</b>	<b>Genitourinarni sistem i polni hormoni*</b>	2 (0,6)	55 (17,7)
G03D	Progestageni*	/	28 (9,0)
<b>J</b>	<b>Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu*</b>	6 (1,9)	23 (7,4)
J01C	Penicilini	4 (1,3)	12 (3,9)
J01D	Cefalosporini	/	10 (3,2)
<b>M</b>	<b>Mišićno-kostni sistem*</b>	43 (13,8)	7 (2,3)
<b>N</b>	<b>Nervni sistem</b>	42 (13,5)	29 (9,3)
N02B	Analgetici/antipiretici*	39 (12,5)	24 (7,7)
<b>R</b>	<b>Respiratorni sistem*</b>	20 (6,4)	2 (0,6)

- Skraćenica: anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija – ATC klasifikacija

- ATC podgrupa prikazana je za dominantnu podgrupe u okviru jedne grupe; vitamini i minerali su isključeni iz analize; trudnica može biti izložena i većem broju lekova; \* $p < 0,05$



### Upotreba lekova prema FDA klasifikaciji rizika za plod

Ispitanice u našem uzorku bile su dominantno izložene B kategoriji lekova pre trudnoće (18,0%). Međutim, tokom prvih šest meseci trudnoće najveći broj ispitanica bio je izložen A kategoriji (60,8%), što je posledica uključivanja folne kiseline u analizu (tabela 14). Uočena je povećana upotreba kategorija A, B, C i D u trudnoći u odnosu na period pre trudnoće (A kategorija: 3,9% prema 60,8% ( $p < 0,05$ ); B kategorija: 18,0% prema 19,6% ( $p > 0,05$ ); C kategorija: 10,0% prema 10,3% ( $p > 0,05$ ); D kategorija: 2,9% prema 10,9% ( $p < 0,05$ )). Nasuprot ostalim kategorijama, upotreba X kategorije lekova bila je smanjena (0,3% prema 0% ( $p < 0,05$ )) (tabela 14).

Tabela 14. Upotreba lekova šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće prema FDA klasifikaciji, N=311

<b>FDA kategorija</b>	<b>6 meseci pre trudnoće, n (%)</b>	<b>Prvih 6 meseci trudnoće, n (%)</b>
<b>A*</b>	12 (3,9)	189 (60,8)
<b>B</b>	56 (18,0)	61 (19,6)
<b>C</b>	31 (10,0)	32 (10,3)
<b>D*</b>	9 (2,9)	34 (10,9)
<b>X</b>	1 (0,3)	/
<b>Nepoznat rizik</b>	18 (5,8)	11 (3,5)

- Skraćenica: *Food and Drug Administration* - FDA (Američka Agencija za hranu i lekove)

- U analizu je uključena folna kiselina; \* $p < 0,05$

Najčešće korišćeni lekovi pre trudnoće prema FDA klasifikaciji bili su (% ispitanica):

- A kategorija: folna kiselina (3,9%);
- B kategorija: ibuprofen (9,3%), diklofenak (4,2%), paracetamol (3,5%);
- C kategorija: kombinovani analgetik sastava paracetamol, kofein, kodein, propifenazon (4,5%), kombinovani analgetik sastava paracetamol, feniramin, askorbinska kiselina (3,9%);

- D kategorija: diazepam (1,0%), kombinovani analgetik sastava paracetamol, kofein, feniramin, terpin, askorbinska miselina (1,0%);
- X kategorija: oralni kontraceptivi (0,3%).

Najčešće korišćeni lekovi u prvih šest meseci trudnoće prema FDA klasifikaciji bili su (% ispitanica):

- A kategorija: folna kiselina (60,8%);
- B kategorija: paracetamol (6,4%); fenoterol (4,2%), cefaleksin (2,9%), amoksicilin (1,9%);
- C kategorija: heksoprenalin (7,1%), verapamil (3,5%);
- D kategorija: progesteron (7,7% ispitanice) i hidrokspirogesteron (2,3% ispitanice) i diazepam (1,6% ispitanica).

#### *Upotreba lekova prema režimu izdavanja*

Upotreba lekova bez recepta tokom šest meseci pre trudnoće, isključujući vitamine i minerale, bila je značajno veća u odnosu na prvih šest meseci trudnoće, 15,1% prema 8,7% ispitanica ( $p < 0,05$ ) (tabela 15). Najčešće korišćeni lekovi bez recepta pre trudnoće bili su kombinovani lekovi za grip i prehladu koje je koristilo 9,6% ispitanica. Tokom prvih šest meseci trudnoće u samomedikaciji se najviše koristio paracetamol, 6,4% ispitanica.

Tabela 15. Upotreba lekova na recept i bez recepta šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće, N=311

	<b>6 meseci pre trudnoće, n (%)</b>	<b>Prvih 6 meseci trudnoće, n (%)</b>
<b>Lekovi na recept*</b>	46 (14,8)	81 (26,0)
<b>Lekovi na recept i bez recepta**</b>	13 (4,2)	4 (1,3)
<b>Lekovi bez recepta</b>	34 (10,9)	23 (7,4)
<b>Ukupno</b>	93 (29,9)	108 (34,7)

- Vitamini i minerali su isključeni iz analize; \* $p < 0,001$ , \*\*  $p = 0,05$

#### 4.1.3. Upotreba lekova tokom trudnoće po trimestrima

U analizu upotrebe lekova u prvom trimestru uključene su 553 ispitanice. Radi analize upotrebe lekova u drugom trimestru, iz uzorka su isključene trudnice čija je trudnoće bila kraća od šest meseci (235 ispitanice) tako da je uzorak činilo 318 ispitanica. Slično, radi analize upotrebe lekova u trećem trimestru, iz uzorka su isključene trudnice čija je trudnoće bila manja od 9 meseci (442 ispitanice) i uzorak je činilo 111 ispitanica.

Prateći upotrebu lekova, bez vitamina i minerala, a ubrajajući lekove na recept i bez recepta, tokom različitih trimestara trudnoće, mogu se uočiti izvesne razlike. Ukupno 19,9%, 28,6% i 26,7% ispitanica koristilo je lekove tokom prvog, drugog i trećeg trimestra, respektivno.

##### *Upotreba lekova tokom trudnoće prema ATC klasifikaciji*

Tokom prvog trimestra, najveći broj ispitanica koristio je lekove za genitourinarni sistem i polne hormone (9,4%), a nešto manje njih lekove za nervni sistem (4,7%) i antiinfektivne lekove za sistemsku primenu (3,4%). Iste grupe lekova bile su najviše korišćene i tokom drugog trimestra, ali kod nešto većeg broja ispitanica, gde je 13,8% koristilo lekove za genitourinarni sistem i polne hormone, 8,5% lekove za nervni sistem i 6,9% anti-infektivne lekove za sistemsku primenu. Tokom prvog trimestra progesteron je bio najviše korišćen lek, a koristilo ga je 7,8% trudnica.

Tokom trećeg trimestra ispitanice su najviše bile izložene lekovima za genitourinarni sistem (17,1%), zatim lekovima za kardio-vaskularni sistem (9,0%) i lekovima za nervni sistem (8,2%). Od lekova za genitourinarni sistem, ispitanice su najviše koristile tokolitike, heksoprenalin (8,1%) i fenoterol (8,1%), a od lekova za kardio-vaskularni sistem verapamil (6,3%).

Prateći upotrebu lekova tokom prvog, drugog i trećeg trimestra, može se uočiti porast upotrebe kardiovaskularnih lekova (1,6%, 3,8% i 9,0%), lekova za genitourinarni sistem (9,4%, 13,8% i 17,1%) i lekova za nervni sistem (4,7%, 8,5%

i 8,2%). Istovremeno, uočeno je smanjenje upotrebe polnih hormona progestagena (8,3%, 3,8% i 1,8%) (tabela 16).

Tabela 16. Upotreba lekova tokom trudnoće prema ATC klasifikaciji

ATC grupa		1. trimestar n (%), N=553	2. trimestar n (%), N=318	3. trimestar n (%), N=111
<b>A</b>	<b>Alimentarni trakt i metabolizam</b>	11(2,0)	3 (0,9)	/
<b>B</b>	<b>Krv i krvotvorni organi</b>	330 (59,7)	41 (12,9)	9 (8,2)
<b>C</b>	<b>Kardiovaskularni sistem</b>	3 (0,5)	/	/
<b>G</b>	<b>Genitourinarni sistem i polni hormoni</b>	52 (9,4)	44 (13,8)	19 (17,1)
G02CA	Tokolitici	3 (0,5)	36 (11,3)	19 (16,2)
G03D	Progestageni	46 (8,3)	12 (3,8)	2 (1,8)
<b>J</b>	<b>Antiinfektivni lekovi a sistemsku primenu</b>	19 (3,4)	22 (6,9)	3 (2,7)
J01C	penicilini	11 (2,0)	13 (4,1)	1 (0,9)
J01D	cefalosporini	6 (1,1)	8 (2,5)	2 (1,8)
<b>M</b>	<b>Mišićno-kostni sistem</b>	12 (2,2)	5 (1,6)	1 (0,9)
<b>N</b>	<b>Nervni sistem</b>	26 (4,7)	27 (8,5)	9 (8,2)
N02B	analgetici/antipiretici	20 (3,6)	20 (6,3)	7 (6,3)
<b>R</b>	<b>Respiratorni sistem</b>	5 (0,9)	1 (0,3)	1 (0,9)

- Skraćenica: anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija – ATC klasifikacija

- ATC podgrupa prikazana je za dominantnu podgrupe u okviru jedne grupe; folna kiselina je uključena u analizu; trudnica može biti izložena i većem broju različitih lekova.

### Upotreba lekova tokom trudnoće prema FDA klasifikaciji

Posmatrajući upotrebu lekova tokom trudnoće prema FDA klasifikaciji rizika za plod, a isključujući vitamine i minerale, može se uočiti da je najveći broj ispitanica koristio B kategoriju lekova. Tokom trudnoće upotreba ove kategorije bila je promenljiva sa tendencijom porasta (10,1%, 17,9% i 15,3% ispitanica u prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno). Slično, i upotreba C FDA kategorije se povećavala iz trimestra u trimestar, 3,1%, 9,4% i 13,5%, respektivno. Nasuprot B i C kategoriji, upotreba D kategorije lekova je opadala tokom trudnoće, 8,3%, 4,7% i 3,6% ispitanica u prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno. Kategoriju X nije koristila ni jedna ispitanica u trudnoći. Lekove čiji rizik za plod nije određen prema FDA klasifikaciji koristilo je 0,9%, 0,6% i 1,8% ispitanica u prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno (tabela 17).

Tabela 17. Upotreba lekova tokom trudnoće prema FDA klasifikaciji

<b>FDA kategorija</b>	<b>1. trimestar n (%), N=553</b>	<b>2. trimestar n (%), N=318</b>	<b>3. trimestar n (%), N=111</b>
<b>A</b>	/	/	/
<b>B</b>	56 (10,1)	57 (17,9)	17 (15,3)
<b>C</b>	17 (3,1)	30 (9,4)	15 (13,5)
<b>D</b>	46 (8,3)	15 (4,7)	4 (3,6)
<b>X</b>	/	/	/
<b>Neoznačen rizik</b>	5 (0,9)	2 (0,6)	2 (1,8)

Skraćenica: *Food and Drug Administration* - FDA (Američka Agencija za hranu i lekove)

- Vitamini i minerali su isključeni iz analize

Lekovi korišćeni u prvom trimestru prema FDA klasifikaciji bili su (% ispitanica):

- B kategorija: paracetamol (2,9%), didrogestron (1,3%), ibuprofen (1,1%), amoksisilin (0,9%), cefaleksin (0,9%), diklofenak (0,9%), ampicilin (0,5%), fenoksimetilpenicilin (0,5%), fenoterol (0,5%), eritromicin (0,4%), cefiksim

(0,2%), amoksicilin/klavulonska kiselina (0,2%), metoklopramin (0,2%), acetilcistein (0,2%), hidrotalcit (0,2%);

- C kategorija: verapamil (1,3%), heksoprenalin (0,9%);
- D kategorija: progesteron (7,8%), bromazepam (0,4%), diazepam (0,2%), alprazolam (0,2%), klonazepam (0,2%);

Lekovi korišćeni u drugom trimestru prema FDA klasifikaciji bili su (% ispitanica):

- B kategorija: paracetamol (5,3%), fenoterol (4,1%), cefaleksin (2,5%), amoksicilin (2,2%), ibuprofen (1,3%), eritromicin (1,3%), fenoksimetilpenicilin (0,9%), hidrotalcit (0,9%), metildopa (0,6%), didrogesteron (0,6%), amoksicilin/klavulonska kiselina (0,6%), diklofenak (0,3%), ampicilin (0,3%);
- C kategorija: heksoprenalin (7,2%), verapamil (3,1%), salbutamol (0,3%), kombinovani analgetik sastava paracetamol i kofein (0,3%);
- D kategorija: progesteron (3,1%), diazepam (1,6%), alprazolam (0,3%), klonazepam (0,3%).

Lekovi korišćeni u trećem trimestru prema FDA klasifikaciji bili su (% ispitanica):

- B kategorija: fenoterol (8,1%), paracetamol (3,6%), metildopa (2,7%), amoksicilin (0,9%), cefaleksin (0,9%), hidrotalcit (0,9%);
- C kategorija: heksoprenalin (8,1%), verapamil (6,3%), acetilsalicilna kiselina (0,9%), salbutamol (0,9%);
- D kategorija: progesteron (1,8%), diazepam (1,8 %), klonazepam (0,9%), diklofenak (0,9%).

### *Upotreba lekova tokom trudnoće prema režimu izdavanja*

Kada je u pitanju upotreba lekova na recept, zabeležen je porast upotrebe ovih lekova iz trimestra u trimestar, 15,2%, 23,6% i 26,1% ispitanica, respektivno

(tabela 18). Nasuprot lekovima na recept, upotreba lekova bez recepta je bila slična tokom sva tri trimestra, 5,4%, 6,6% i 4,2% ispitanica (tabela 18).

Tabela 18. Upotreba lekova na recept i bez recepta tokom trudnoće

	<b>1. trimestar n (%), N=553</b>	<b>2. trimestar n (%), N=318</b>	<b>3. trimestar n (%), N=111</b>
<b>Lekovi na recept</b>	80 (14,5)	70 (22,0)	25 (22,5)
<b>Lekovi na recept i bez recepta</b>	4 (0,7)	5 (1,6)	4 (3,6)
<b>Lekovi bez recepta</b>	26 (4,7)	16 (5,0)	2 (0,6)
<b>Ukupno</b>	<b>110 (19,9)</b>	<b>91 (28,6)</b>	<b>31 (26,7)</b>

- Vitamini i minerali su isključeni iz analize

## **4.2. Rezultati ispitivanja uticaja socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće**

### **4.2.1. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova šest meseci pre trudnoće**

#### *Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova šest meseci pre trudnoće*

Univarijantna analiza uticaja socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept pre trudnoće pokazala je da žene starosti 25-29 godina i žene starije od 29 godina imaju veće šanse da koriste lek na recept pre trudnoće u odnosu na žene mlađe od 25 godina, OR 2,67; 95% CI: 1,02-7,04,  $p < 0,05$ , i OR 3,05; 95% CI: 1,16-8,00,  $p < 0,05$ , respektivno. Međutim, multivarijantna analiza nije potvrdila uočenu povezanost, kao ni povezanost ostalih ispitivanih socio-ekonomskih faktora i upotrebe lekova pre trudnoće (tabela 19).

Univarijantna analiza nije pokazala povezanost između ispitivanih socio-ekonomskih faktora i upotrebe lekova bez recepta pre trudnoće. Međutim, nakon multivarijantne analize u kojoj je bio uključen istovremeni uticaj svih ispitivanih socio-ekonomskih faktora pokazano je da žene sa prihodom većim od 300 EUR po članu domaćinstva imaju veće šanse da koriste lekove bez recepta pre trudnoće, OR 2,69; 95% CI: 1,10-6,61,  $p < 0,05$ . Multivarijantna analiza u koju je bio uključen i uticaj hroničnih bolesti na upotrebu lekova pre trudnoće potvrdila je povezanost između visine primanja po članu domaćinstva i upotrebe lekova bez recepta pre trudnoće, aOR 3,82; 95% CI: 1,44-10,11,  $p < 0,05$ . Pored toga, ova analiza pokazala je i da žene starosti iznad 29 godina imaju manje šanse da koriste lekove bez recepta u odnosu na žene mlađe od 30 godina, aOR 0,26; 95% CI: 0,80-0,85,  $p < 0,05$  (tabela 20).



Tabela 19. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	0,56 (0,25-1,26)	0,70 (0,29-1,69)	0,57 (0,22-1,48)
Čačak	0,70 (0,29-1,72)	0,76 (0,28-2,03)	0,78 (0,29-2,11)
Loznica	0,49 (0,19-1,32)	0,72 (0,25-2,08)	0,62 (0,20-1,94)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	<b>2,67 (1,02-7,04)<sup>†</sup></b>	2,45 (0,81-7,43)	2,40 (0,78-7,38)
≥30	<b>3,05 (1,16-8,00)<sup>†</sup></b>	2,83 (0,90-8,92)	2,12 (0,64-6,97)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,30 (0,66-2,57)	0,89 (0,40-1,98)	1,11 (0,48-2,56)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,66 (0,81-3,38)	1,42 (0,64-3,14)	1,24 (0,53-2,89)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	0,90 (0,11-7,64)	1,85 (0,19-18,34)	2,16 (0,22-21,71)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	1,18 (0,62-2,22)	1,02 (0,48-2,16)	1,05 (0,47-2,34)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; <sup>†</sup> p<0,05

Tabela 20. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	1,54 (0,64-3,72)	1,78 (0,68-4,69)	1,46 (0,52-4,12)
Čačak	0,73 (0,22-2,44)	0,80 (0,23-2,79)	0,55 (0,14-2,20)
Loznica	0,91 (0,29-2,81)	1,06 (0,32-3,58)	1,06 (0,31-3,63)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	0,66 (0,27-1,57)	0,48 (0,18-1,29)	0,36 (0,13-1,05)
≥30	0,56 (0,22-1,40)	0,36 (0,12-1,09)	<b>0,26 (0,80-0,85)<sup>†</sup></b>
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,11 (0,50-2,45)	1,09 (0,42-2,85)	1,21 (0,43-3,36)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,92 (0,89-4,17)	<b>2,69 (1,10-6,61)<sup>†</sup></b>	<b>3,82 (1,44-10,11)<sup>†</sup></b>
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,34 (0,16-11,54)	1,81 (0,18-18,51)	2,34 (0,22-24,57)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	1,34 (0,16-11,54)	1,27 (0,55-2,91)	1,64 (0,67-4,01)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; <sup>†</sup> p<0,05

Univarijantna i multivarijantna analiza uticaja socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova iz C/D FDA kategorija pokazala je da ovi faktori nemaju značajnog uticaja na upotrebu pomenutih grupa lekova pre trudnoće (tabela 21).

Tabela 21. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	1,14 (0,41-3,17)	1,47 (0,48-4,56)	1,12 (0,33-3,83)
Čačak	0,68 (0,17-2,59)	0,55 (0,11-2,83)	0,54 (0,10-2,80)
Loznica	1,69 (0,58-4,96)	2,31 (0,69-7,68)	2,48 (0,73-8,42)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	0,96 (0,34-2,71)	0,88 (0,28-2,83)	0,74 (0,22-2,53)
≥30	1,15 (0,42-3,17)	0,99 (0,29-3,37)	0,74 (0,20-2,74)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	0,70 (0,27-1,82)	0,69 (0,22-2,10)	0,86 (0,27-2,74)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,53 (0,63-3,75)	2,14 (0,77-5,93)	2,65 (0,90-7,83)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,71 (0,20-14,75)	2,52 (0,25-25,27)	3,37 (0,32-35,28)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	1,22 (0,55-2,73)	0,96 (0,37-2,51)	2,90 (0,71-11,79)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

*Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova šest meseci pre trudnoće*

Univarijantna i multivarijantna analiza uticaja životnog stila na upotrebu lekova na recept i lekova bez recepta pokazale su da životni stil nema značajan uticaj na upotrebu lekova na recept niti na samo-medikaciju pre trudnoće (tabele 22 i 23).

Tabela 22. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	1,15 (0,59-2,27)	1,44 (0,63-3,28)	1,04 (0,42-2,58)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	5,57 (0,34-90,69)	5,71 (0,32-100,92)	5,23 (0,29-93,49)
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	1,72 (0,64-4,64)	1,31 (0,44-3,94)	1,39 (0,46-4,24)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	1,74 (0,72-4,22)	1,66 (0,67-4,12)	1,45 (0,54-3,88)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	1,46 (0,53-4,04)	1,21 (0,38-3,83)	1,29 (0,36-4,59)
≥ 3 puta nedeljno	1,55 (0,60-4,02)	1,29 (0,44-3,77)	1,49 (0,46-4,83)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,31 (0,69-2,50)	1,30 (0,63-2,67)	1,35 (0,64-2,88)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti, † p<0,05

Tabela 23. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	1,21 (0,56-2,62)	0,75 (0,26-2,14)	0,81 (0,28-2,38)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	2,20 (0,80-6,03)	2,46 (0,87-6,95)	2,57 (0,88-7,50)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	0,71 (0,20-2,52)	0,71 (0,20-2,57)	0,76 (0,20-2,87)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,99 (0,34-2,89)	1,04 (0,32-3,41)	0,74 (0,21-2,58)
≥ 3 puta nedeljno	0,97 (0,36-2,62)	0,81 (0,27-2,44)	0,73 (0,24-2,29)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,09 (0,52-2,28)	1,07 (0,48-2,35)	1,00 (0,43-2,32)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

Univarijanta analiza uticaja životnog stila na upotrebu C/D FDA kategorija lekova pre trudnoće pokazala je da žene kod kojih je prisutna pothranjenost imaju veću šansu da koriste C/D FDA kategorije lekova u odnosu na žene koje imaju normalan ITM, OR 3,63; 95% CI: 1,34-9,82,  $p < 0,05$  (tabela 24). Navedena povezanost potvrđena je u multivarijantnoj analizi gde je uključen i uticaj ostalih ispitivanih faktora životnog stila (pušenje cigareta, konzumiranje alkohola,

rekreacija, gledanje televizije), aOR 3,42; 95% CI: 1,20-9,73,  $p < 0,05$ . Istu povezanost potvrdila je i multivarijantna analiza u kojoj je pored faktora životnog stila bio uključen i uticaj prisutnih hroničnih bolesti, aOR 3,60; 95% CI: 1,21-10,74,  $p < 0,05$  (tabela 24).

Tabela 24. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova šest meseci pre trudnoće

	OR (95% CI)	aOR* (95% CI)	aOR** (95% CI)
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	1,75 (0,77-3,97)	2,15 (0,85-5,39)	2,08 (0,78-5,52)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	<b>3,63 (1,34-9,82)<sup>†</sup></b>	<b>3,42 (1,20-9,73)<sup>†</sup></b>	<b>3,60 (1,21-10,74)<sup>†</sup></b>
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	0	0	0
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,57 (0,17-1,85)	0,43 (0,11-1,75)	0,30 (0,07-1,38)
≥ 3 puta nedeljno	0,84 (0,30-2,30)	0,66 (0,20-2,16)	0,65 (0,19-2,24)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0,98 (0,44-2,19)	0,84 (0,34-2,09)	0,81 (0,30-2,17)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; †  $p < 0,05$

*Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova šest meseci pre trudnoće*

Univarijantna i multivarijantna analiza nisu pokazale povezanost između upotrebe lekova pre trudnoće i zdravstvenog stanja žena (tabele 25, 26 i 27).

Tabela 25. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	2,11 (0,72-6,23)	1,29 (0,35-4,75)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,50 (0,60-3,76)	1,92 (0,62-5,91)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,18 (0,58-2,39)	0,98 (0,45-2,11)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,95 (0,44-2,04)	0,97 (0,42-2,32)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele.

Tabela 26. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	1,61 (0,44-5,89)	1,74 (0,47-6,50)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,20 (0,44-3,29)	1,50 (0,48-4,72)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,10 (0,49-2,43)	0,87 (0,38-2,02)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,87 (0,36-2,11)	0,77 (0,29-2,04)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele.



Tabela 27. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova šest meseci pre trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	2,04 (0,55-7,56)	2,40 (0,63-9,21)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	2,80 (0,64-12,26)	2,39 (0,52-11,06)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	0,97 (0,42-2,27)	0,88 (0,35-2,24)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,55 (0,64-3,77)	1,32 (0,50-3,49)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele.

#### **4.2.2. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova u prvom trimestru**

##### *Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova u prvom trimestru*

Univarijantna analiza nije pokazala povezanost između socio-ekonomskih faktora i upotrebe lekova na recept u prvom trimestru (tabela 28). Međutim, multivarijantna analiza je pokazala da trudnice iz Čačka imaju oko 2 puta veću šansu da koriste lekove na recept u odnosu na trudnice iz Beograda, OR 2,15; 95% CI: 1,06-4,33,  $p < 0,05$  (tabela 28).

Univarijantna i multivarijantna analiza nisu pokazale povezanost između socio-ekonomskih faktora i upotrebe lekova bez recepta i C/D FDA kategorija lekova u prvom trimestru (tabele 29 i 30).

Tabela 28. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	0,70 (0,35-1,41)	0,76 (0,36-1,58)	0,83 (0,38-1,80)
Čačak	1,88 (0,98-3,62)	1,94 (0,98-3,87)	<b>2,15 (1,06-4,33)<sup>†</sup></b>
Loznica	1,23 (0,66-2,28)	1,33 (0,68-2,60)	1,48 (0,74-2,99)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	0,65 (0,35-1,21)	0,57 (0,29-1,15)	0,59 (0,29-1,21)
≥30	1,04 (0,60-1,82)	0,73 (0,37-1,46)	0,70 (0,34-1,43)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,15 (0,69-1,92)	1,26 (0,69-2,29)	1,32 (0,71-2,44)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,13 (0,68-1,87)	1,27 (0,72-2,24)	1,44 (0,80-2,62)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,16 (0,33-4,11)	1,85 (0,48-7,11)	1,91 (0,49-7,39)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	1,18 (0,73-1,89)	1,27 (0,73-2,19)	1,24 (0,70-2,18)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

Tabela 29. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	1,01 (0,40-2,54)	1,10 (0,41-3,00)	1,07 (0,37-3,22)
Čačak	0,58 (0,16-2,12)	0,62 (0,16-2,36)	0,62 (0,16-2,46)
Loznica	0,37 (0,10-1,33)	0,39 (0,10-1,52)	0,43 (0,11-1,72)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	1,12 (0,43-2,91)	0,92 (0,31-2,71)	0,94 (0,30-2,90)
≥30	0,78 (0,29-2,13)	0,85 (0,27-2,69)	0,84 (0,25-2,78)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,04 (0,44-2,45)	1,04 (0,37-2,89)	1,01 (0,34-3,01)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	0,81 (0,36-1,79)	0,57 (0,22-1,44)	0,45 (0,17-1,21)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,27 (0,16-9,93)	0,92 (0,11-7,92)	0,85 (0,10-7,44)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	0,67 (0,30-1,51)	0,72 (0,29-1,79)	0,55 (0,21-1,46)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

Tabela 30. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	0,66 (0,30-1,32)	0,74 (0,34-1,62)	0,82 (0,36-1,87)
Čačak	1,35 (0,65-2,81)	1,34 (0,62-2,88)	1,48 (0,68-3,24)
Loznica	0,89 (0,44-1,79)	1,04 (0,49-2,20)	1,16 (0,53-2,53)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	0,77 (0,38-1,58)	0,62 (0,28-1,35)	0,63 (0,28-1,41)
≥30	1,27 (0,68-2,39)	0,91 (0,42-1,96)	0,87 (0,39-1,94)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,22 (0,70-2,15)	1,09 (0,57-2,09)	1,12 (0,57-2,20)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	0,59 (0,88-2,88)	1,62 (0,85-3,09)	2,00 (1,00-3,99)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	0,94 (0,21-4,21)	1,45 (0,30-6,94)	1,55 (0,32-7,52)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	1,10 (0,65-1,87)	1,11 (0,61-2,02)	1,07 (0,57-1,99)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

*Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova u prvom trimestru*

Ispitivanjem univarijantne povezanosti između faktora životnog stila i upotrebe lekova na recept u prvom trimestru utvrđeno je da žene koje upražnjavaju rekreaciju 3 puta nedeljno i više imaju manje šanse da koriste lekove na recept u odnosu na žene koje ne upražnjavaju ni jednu vrstu rekreacije, OR 0,52; 95% CI: 0,28-0,96,  $p < 0,05$  (tabela 31). Ipak, uočena povezanost nije potvrđena u multivarijantnoj analizi (tabela 31).

Univarijantna i multivarijantna analiza su pokazale da ne postoji značajna povezanost između faktora životnog stila i upotrebe lekova bez recepta tokom prvom trimestra trudnoće (tabela 32).

Nakon analize uticaja životnog stila na upotrebu C/D FDA kategorija lekova pokazana je univarijantna povezanost između rekreacije od najmanje tri puta nedeljno i upotrebe ovih lekova, OR 0,47; 95% CI: 0,24-0,90,  $p < 0,05$  (tabela 33). Navedena povezanost nije potvrđena u multivarijantnoj analizi (tabela 33).

Tabela 31. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,77 (0,41-1,45)	0,84 (0,40-1,74)	0,82 (0,38-1,77)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,17 (0,25-5,45)	0,74 (0,09-6,31)	0,67 (0,08-5,83)
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	1,53 (0,69-3,39)	1,62 (0,72-3,69)	1,40 (0,59-3,32)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	1,12 (0,51-2,43)	1,15 (0,52-2,53)	1,15 (0,52-2,57)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,73 (0,39-1,38)	0,69 (0,32-1,47)	0,68 (0,31-1,51)
≥ 3 puta nedeljno	<b>0,52 (0,28-0,96)<sup>†</sup></b>	0,54 (0,26-1,12)	0,54 (0,25-1,15)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,17 (0,72-1,88)	1,00 (0,57-1,76)	0,98 (0,55-1,74)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

Tabela 32. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,74 (0,25-2,18)	0,37 (0,08-1,66)	0,41 (0,09-1,89)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	0,95 (0,21-4,32)	1,15 (0,25-5,38)	1,33 (0,28-6,32)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	1,50 (0,48-4,72)	1,69 (0,53-5,41)	1,82 (0,55-5,97)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,92 (0,32-2,60)	1,06 (0,31-3,64)	1,33 (0,33-5,35)
≥ 3 puta nedeljno	0,60 (0,21-1,70)	0,50 (0,14-1,80)	0,70 (0,17-2,84)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,16 (0,52-2,57)	1,11 (0,44-2,80)	1,52 (0,56-4,12)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti



Tabela 33. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,50 (0,22-1,12)	0,55 (0,22-1,38)	0,50 (0,18-1,37)
<b>Konзумiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0,70 (0,09-5,53)	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	1,31 (0,52-3,34)	1,40 (0,54-3,64)	1,16 (0,41-3,27)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	1,35 (0,59-3,11)	1,47 (0,63-3,43)	1,53 (0,65-3,61)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,55 (0,27-1,10)	0,56 (0,24-1,34)	0,56 (0,22-1,38)
≥ 3 puta nedeljno	<b>0,47 (0,24-0,90)†</b>	0,52 (0,23-1,15)	0,53 (0,23-1,22)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,27 (0,74-2,18)	1,06 (0,56-2,00)	1,03 (0,53-2,01)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

*Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova u prvom trimestru*

Univarijantna analiza je pokazala da žene koje su prethodno imale namerni ili spontani prekid trudnoće imaju veće šanse za upotrebu lekova na recept u prvom trimestru (OR 1,72; 95% CI: 1,03-2,86,  $p < 0,05$ ), kao i one koje su koristile lekove na recept pre trudnoće (OR 2,45; 95% CI: 1,36-4,38,  $p < 0,001$ ) (tabela 34). Multivarijantna analiza potvrdila je povezanost između upotrebe lekova na recept pre trudnoće i tokom 1. trimestra, aOR 2,78; 95% CI: 1,49-5,19,  $p < 0,05$  (tabela 34).

Nakon univarijantne analize uticaja zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru uočeno je da žene koje su koristile lekove bez recepta pre trudnoće imaju veće šanse da koriste ove lekove u prvom trimestru (OR 6,64; 95% CI: 2,44-18,11,  $p < 0,05$ ) (tabela 35). Multivarijantna analiza potvrdila je povezanost između upotrebe lekova bez recepta pre trudnoće i tokom prvom trimestra, aOR 6,90; 95% CI: 2,07-23,06,  $p < 0,05$  (tabela 35).

Univarijantna analiza je pokazala da žene koje su posećivale ginekologa pre trudnoće imaju veće šanse za upotrebu navedenih lekova u prvom trimestru (OR 4,29; 95% CI: 1,31-14,00,  $p < 0,05$ ), kao i žene koje su prethodno imale namerni ili spontani prekid trudnoće (OR 1,87; 95% CI: 1,07-3,28,  $p < 0,05$ ) i one koje su koristile ove lekove pre trudnoće (OR 3,90; 95% CI: 2,03-7,50,  $p < 0,05$ ) (tabela 36). Međutim, multivarijantna analiza je potvrdila samo povezanost između upotrebe C/D FDA lekova pre trudnoće i tokom prvom trimestra, aOR 3,64; 95% CI: 1,80-7,38,  $p < 0,05$  (tabela 36).

Tabela 34. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	1,16 (0,49-2,71)	0,92 (0,33-2,54)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,18 (0,72-1,95)	0,89 (0,50-1,61)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,28 (0,65-2,53)	1,10 (0,48-2,51)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	0,86 (0,52-1,40)	1,02 (0,56-1,87)
<b>Namerni ili spontani Prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>1,72 (1,03-2,86)<sup>†</sup></b>	1,52 (0,81-1,87)
<b>Upotreba lekova na recept šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>2,45 (1,36-4,38)<sup>†</sup></b>	<b>2,78 (1,49-5,19)<sup>†</sup></b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

Tabela 35. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	1,01 (0,23-4,47)	1,67 (0,33-8,58)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,62 (0,28-1,39)	0,60 (0,19-1,91)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,10 (0,37-3,29)	0,53 (0,13-2,12)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,43 (0,59-3,49)	3,43 (0,72-16,51)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,10 (0,45-2,69)	0,63 (0,13-3,06)
<b>Upotreba lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>6,64 (2,44-18,11)†</b>	<b>6,90 (2,07-23,06)†</b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

Tabela 36. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova u prvom trimestru

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	1,05 (0,39-2,78)	1,04 (0,36-3,03)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,08 (0,62-1,87)	1,12 (0,58-2,15)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>4,29 (1,31-14,00)†</b>	4,00 (0,92-17,37)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	0,81 (0,47-1,41)	0,77 (0,40-1,48)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>1,87 (1,07-3,28)†</b>	1,82 (0,94-3,52)
<b>Upotreba C/D kategorija lekova šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>3,90 (2,03-7,50)†</b>	<b>3,64 (1,80-7,38)†</b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

#### **4.2.3. Uticaj socio-ekonomskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja ispitanica na upotrebu lekova u prвих šest meseci trudnoće**

##### *Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova u prвих šest meseci trudnoće*

Univarijantna analiza pokazala je povezanost između različitih socio-ekonomskih faktora i upotrebe lekova na recept tokom prvih šest meseci trudnoće, mesto prebivališta, starost od 30 godina ili više i obrazovanje iznad 12 godina, ali ni jedna od uočenih povezanosti nije potvrđena u multivarijantnoj analizi (tabela 37).

Kada je u pitanju upotreba lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće, univarijantnom analizom je pokazano da žene čiji paritet je  $>1$  imaju veće šanse da koriste ove lekove, OR 3,64; 95% CI: 1,27-10,39,  $p<0,05$ . Uočena povezanost potvrđena je u multivarijantnoj analizi gde je bio uključen i uticaj ostalih socio-ekonomskih faktora, aOR 3,92; 95% CI: 1,20-12,79,  $p<0,05$ , kao i u uticaj prisutnih hroničnih bolesti, aOR 3,72; 95% CI: 1,08-12,81,  $p<0,05$  (tabela 38).

Obrazovanje iznad 12 godina bio je jedini socio-ekonomski faktor značajno povezan sa upotrebom C/D FDA lekova u prvih šest meseci trudnoće, aOR 1,93; 95% CI: 1,05-3,55,  $p<0,05$ , ali multivarijantna analiza nije potvrdila uočenu povezanost (tabela 39).

Tabela 37. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	0,53 (0,27-1,04)	0,58 (0,27-1,25)	0,65 (0,28-1,49)
Čačak	1,68 (0,84-3,35)	1,83 (0,86-3,89)	<b>2,33 (1,06-5,15)<sup>†</sup></b>
Loznica	<b>0,33 (0,13-0,80)<sup>†</sup></b>	0,50 (0,19-1,31)	0,73 (0,27-1,98)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	1,36 (0,68-2,73)	0,97 (0,42-2,21)	1,03 (0,43-2,47)
≥30	<b>2,12 (1,07-4,20)<sup>†</sup></b>	1,65 (0,70-3,86)	1,87 (0,76-4,62)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	<b>2,04 (1,18-3,54)<sup>†</sup></b>	1,46 (0,74-2,86)	1,51 (0,75-3,08)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,53 (0,85-2,76)	1,12 (0,56-2,21)	1,12 (0,54-2,31)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,08 (0,21-5,68)	0,95 (0,09-9,66)	0,98 (0,10-10,06)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	0,65 (0,38-1,10)	0,68 (0,35-1,31)	0,52 (0,25-1,06)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

Tabela 38. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>OR* (95% CI)</b>	<b>OR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	2,21 (0,78-6,26)	3,49 (0,97-12,50)	<b>4,72 (1,15-19,40)<sup>†</sup></b>
Čačak	0,30 (0,04-2,54)	0,37 (0,04-3,50)	0,44 (0,04-4,38)
Loznica	0,29 (0,34-2,50)	0,33 (0,03-3,14)	0,43 (0,04-4,33)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	0,59 (0,15-2,26)	0,33 (0,07-1,49)	2,29 (0,06-1,50)
≥30	1,66 (0,54-5,05)	0,85 (0,21-3,43)	0,94 (0,22-4,10)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	1,12 (0,41-3,06)	1,45 (0,40-5,31)	1,42 (0,36-5,58)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,97 (0,73-5,30)	2,98 (0,86-10,41)	3,80 (0,96-15,10)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	2,44 (0,28-21,33)	1,57 (0,42-49,72)	5,24 (0,46-59,21)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	<b>3,64 (1,27-10,39)<sup>†</sup></b>	<b>3,92 (1,20-12,79)<sup>†</sup></b>	<b>3,72 (1,08-12,81)<sup>†</sup></b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05



Tabela 39. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Mesto prebivališta</b>			
Beograd	1	1	1
Subotica	0,57 (0,27-1,21)	0,69 (0,30-1,57)	0,66 (0,26-1,68)
Čačak	1,07 (0,49-2,34)	1,05 (0,45-2,46)	1,34 (0,55-3,25)
Loznica	0,49 (0,20-1,24)	0,71 (0,26-1,93)	1,07 (0,38-3,04)
<b>Starost (godine)</b>			
≤24	1	1	1
25-29	1,45 (0,65-3,23)	0,97 (0,39-2,39)	1,00 (0,38-2,62)
≥30	2,07 (0,95-4,51)	1,35 (0,53-3,42)	1,26 (0,46-3,44)
<b>Obrazovanje (godine)</b>			
≤12	1	1	1
>12	<b>1,93 (1,05-3,55)†</b>	1,70 (0,82-3,55)	1,97 (0,90-4,29)
<b>Prihod po članu domaćinstva (EUR)</b>			
≤ 300	1	1	1
>300	1,35 (0,70-2,62)	0,98 (0,46-2,08)	1,10 (0,50-2,43)
<b>Porodični status</b>			
Živi sa partnerom	1	1	1
Živi bez partnera	1,68 (0,32-8,90)	1,42 (0,15-13,56)	1,71 (0,18-16,65)
<b>Paritet</b>			
1	1	1	1
≥2	0,83 (0,46-1,51)	0,81 (0,40-1,64)	0,66 (0,30-1,44)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti; † p<0,05

*Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova u prvih šest meseci trudnoće*

Univarijantna i multivarijantna analiza nisu pokazale povezanost između upotrebe lekova na recept, lekova bez recepta i C/D FDA kategorija lekova tokom prvih šest meseci trudnoće i faktora životnog stila (tabela 40, 41 i 42).

Tabela 40. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,82 (0,42-1,63)	0,57 (0,26-1,25)	0,69 (0,31-1,54)
<b>Konzumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	2,03 (0,89-4,64)	2,03 (0,84-4,86)	1,77 (0,71-4,39)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	1,32 (0,61-2,89)	1,41 (0,64-3,15)	1,63 (0,71-3,75)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	1,10 (0,52-2,31)	0,91 (0,37-2,21)	0,77 (0,30-2,00)
≥ 3 puta nedeljno	0,81 (0,40-1,63)	0,81 (0,36-1,85)	0,73 (0,31-1,76)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0,97 (0,58-1,63)	1,06 (0,59-1,90)	0,91 (0,50-1,68)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

Tabela 41. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,23 (0,03-1,73)	0,23 (0,03-1,92)	0,24 (0,03-2,03)
<b>Konsumiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	0,97 (0,21-4,50)	1,11 (0,23-5,46)	1,12 (0,22-5,70)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	0,72 (0,16-3,30)	0,91 (0,19-4,44)	0,91 (0,18-4,72)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,57 (0,16-2,07)	0,27 (0,06-1,14)	0,24 (0,05-1,25)
≥ 3 puta nedeljno	0,64 (0,20-1,99)	0,30 (0,09-1,04)	0,41 (0,11-1,55)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0,59 (0,23-1,51)	0,43 (0,15-1,25)	0,54 (0,18-1,67)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

Tabela 42. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>	<b>aOR** (95% CI)</b>
<b>Pušenje cigareta</b>			
Ne	1	1	1
Da	0,46 (0,19-1,14)	0,40 (0,15-1,08)	0,51 (0,18-1,41)
<b>Konзумiranje alkohola (alkoholna jedinica/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	0	0	0
<b>Indeks telesne mase (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Pothranjenost (<18,5)	1,78 (0,55-3,49)	1,34 (0,49-3,68)	1,11 (1,38-3,28)
Normalan (18,5-24,9)	1	1	1
Preterana uhranjenost (≥25)	0,65 (0,24-1,77)	0,71 (0,25-1,99)	0,84 (0,29-2,42)
<b>Rekreacija</b>			
Ne upražnjava	1	1	1
1-2 puta nedeljno	0,83 (0,37-1,86)	0,87 (0,33-2,29)	0,68 (0,24-1,93)
≥ 3 puta nedeljno	0,58 (0,27-1,25)	0,61 (0,25-1,49)	0,57 (0,22-1,93)
<b>Gledanje televizije (h/dan)</b>			
≤2	1	1	1
>2	1,25 (0,70-2,26)	1,25 (0,65-2,43)	1,02 (0,50-2,04)

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; \*\* U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele i uticaj prisutnih hroničnih bolesti

*Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova u prvih šest meseci trudnoće*

Povezanost između upotrebe lekova na recept pre trudnoće i u prvih šest meseci trudnoće pokazana je u univarijantnoj (OR 2,63; 95% CI: 1,37-5,08,  $p < 0,05$ ) i multivarijantnoj analizi (aOR 2,57; 95% CI: 1,23-5,35,  $p < 0,05$ ) (tabela 43). Preostali faktori u vezi sa zdravstvenim stanjem nisu bili značajno povezani sa upotrebom lekova na recept (tabela 43).

Povezanost između upotrebe lekova bez recepta pre trudnoće i u prvih šest meseci trudnoće pokazana je u univarijantnoj (OR 21,86; 95% CI: 7,75-61,67,  $p < 0,001$ ) i multivarijantnoj analizi (aOR 23,23; 95% CI: 7,04-76,64,  $p < 0,001$ ) (tabela 44). Preostali faktori u vezi sa zdravstvenim stanjem nisu bili značajno povezani sa upotrebom lekova bez recepta (tabela 44).

Univarijantna analiza pokazala je povezanost između prethodnih prekida trudnoće i upotrebe C/D FDA kategorija lekova u prvih šest meseci trudnoće, (OR 2,13; 95% CI: 1,13-4,02,  $p < 0,05$ ). Ipak, navedena povezanost nije potvrđena u multivarijantnoj analizi. Povezanost između upotrebe C/D FDA kategorija lekova pre trudnoće i u prvih šest meseci trudnoće pokazana je u univarijantnoj (OR 4,36; 95% CI: 1,89-61,67,  $p < 0,05$ ) i multivarijantnoj analizi (aOR 4,62; 95% CI: 1,82-11,72,  $p < 0,001$ ) (tabela 45). Preostali faktori u vezi sa zdravstvenim stanjem nisu bili značajno povezani sa upotrebom lekova bez recepta (tabela 45).

Tabela 43. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	0,74 (0,24-2,31)	0,56 (0,15-2,08)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,91 (0,54-1,54)	0,74 (0,41-1,34)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,91 (0,88-4,13)	1,37 (0,57-3,25)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,43 (0,80-2,55)	1,41 (0,74-2,72)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,52 (0,84-2,73)	1,29 (0,65-2,57)
<b>Upotreba lekova šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>2,63 (1,37-5,08)<sup>†</sup></b>	<b>2,57 (1,23-5,35)<sup>†</sup></b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; †p&lt;0,05

Tabela 44. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	1,84 (0,39-8,69)	2,34 (0,37-14,66)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,20 (0,45-3,18)	1,69 (0,48-5,96)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,92 (0,43-8,59)	1,92 (0,30-12,35)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,04 (0,38-2,85)	0,69 (0,18-2,68)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,14 (0,40-3,28)	0,42 (0,07-2,50)
<b>Upotreba lekova šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>21,86 (7,75-61,67)†</b>	<b>23,23 (7,04-76,64)†</b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; †p&lt;0,001

Tabela 45. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova u prvih šest meseci trudnoće

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>aOR* (95% CI)</b>
<b>Hronične bolesti</b>		
Ne	1	1
Da	0,52 (0,12-2,33)	0,47 (0,10-2,32)
<b>Mučnina tokom trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	0,97 (0,54-1,75)	0,89 (0,45-1,78)
<b>Poseta ginekologu pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	1,62 (0,69-3,83)	0,96 (0,35-2,59)
<b>Starost pri prvom seksualnom odnosu (godine)</b>		
≤18	1	1
>18	1,56 (0,80-3,04)	1,55 (0,71-3,38)
<b>Namerni ili spontani prethodni prekid trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>2,13 (1,13-4,02)<sup>†</sup></b>	1,86 (0,86-4,03)
<b>Upotreba lekova šest meseci pre trudnoće</b>		
Ne	1	1
Da	<b>4,36 (1,89-10,07)<sup>†</sup></b>	<b>4,62 (1,82-11,72)<sup>†</sup></b>

\*U analizu je uključen uticaj svih varijabli iz tabele; †p&lt;0,05



### **4.3. Rezultati istraživanja znanja, iskustva i doprinosa farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći**

#### **4.3.1. Karakteristike ispitivane populacije diplomiranih farmaceuta**

Ukupan broj farmaceuta koji je prihvatio učešće u istraživanju bio je 119. Većina ispitanika bile su žene, 89,1%. Prosečna starost uzorka bila je  $36,31 \pm 8,13$  godina, dok je prosečni radni staž iznosio  $10,44 \pm 8,5$  godina. Najveći broj ispitanika bio je zaposlen na teritoriji Centralne Srbije, 40,7%, nešto više od trećine na teritoriji Beograda, 35,6%, i nešto manje od četvrtine na teritoriji Vojvodine, 23,7%. Približno isti broj ispitanika bio je zaposlen u javnim apotekama u državnom vlasništvu, 47,1% i javnim apotekama u privatnom vlasništvu, 52,9% (tabela 46).

Kao glavni izvor informacija o bezbednosti lekova u trudnoći za većinu ispitanika bile su stručne knjige i terapijski vodiči, 60,5%, dok su kursevi i stručni sastanci u okviru kontinuirane edukacije predstavljali glavni izvor informacija za 22,7% ispitanika. Naučne i stručne radove i časopise, materijale i komunikaciju sa stručnim saradnicima farmaceutskih kompanija, komunikaciju sa lekarima i internet, kao glavni izvor informacija o bezbednosti lekova u trudnoći koristilo je 16,8% ispitanika (tabela 46).

Znanje o simbolima kojima se označavaju kategorije bezbednosti lekova u trudnoći prema FDA, a koje su zvanično prihvaćene i kod nas, pokazalo je 61,0% ispitanika.

Tabela 46. Osnovne karakteristike ispitanika, N=119

<b>KARAKTERISTIKA</b>	<b>n (%)</b>
<b>Pol</b>	
Muški	13 (10,9)
Ženski	106 (89,1)
<b>Godine starosti</b>	36,31±8,13
<b>Godine radnog staža</b>	10,44±8,5
<b>Mesto zaposlenja</b>	
Beograd	42 (35,6)
Centralna Srbija	48 (40,7)
Vojvodina	28 (23,7)
<b>Vrsta vlasništva apoteke</b>	
Javna apoteka u državnom vlasništvu	56 (47,1)
Javna apoteka u privatnom vlasništvu	63 (52,9)
<b>Glavni izvor informacija</b>	
Publikovani naučni – stručni radovi i časopisi	10 (8,4)
Stručne knjige, terapijski vodiči	72 (60,5)
Kursevi i stručni sastanci u okviru kontinuirane edukacije	27 (22,7)
Materijali i komunikacija sa stručnim saradnicima farmaceutskih kompanija	7 (5,9)
Komunikacija sa lekarima	1 (0,8)
Internet	2 (1,7)
<b>Poznavanje FDA kategorija</b>	
Tačno	61 (61,0)
Netačno	39 (39,0)

Skraćenica: *Food and Drug Administration* - FDA (Američka Agencija za hranu i lekove)

#### 4.3.2. Preporuke farmaceuta za zbrinjavanje stanja specifičnih za trudnoću

*Slučaj 1 - Trudnica u 6. mesecu trudnoće se žali na bolove u nogama i osećaj teških nogu*

U cilju terapije bolova u nogama i osećaja teških nogu najveći broj farmaceuta preporučio je trudnici savet (lagana šetnja, odmaranje, i sl. ) ili savet u kombinaciji sa lekom ili nečim drugim, 22,2% i 24,8%, respektivno (tabela 47). Od lokalne terapije lekovima farmaceuti su najčešće preporučivali gel na bazi heparina, 24,4% farmaceuta, dok je najčešće preporučivan biljni proizvod bio gel na bazi kestena, 16,0% farmaceuta Najviše preporučivan lek za oralnu primenu bio je paracetamol, koji je preporučilo 7,6% farmaceuta (tabela 48).

Tabela 47. Preporuke farmaceuta za terapiju bola u nogama, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Lek</b>	27 (23,1)
<b>Vitamin/mineral</b>	4 (3,4)
<b>Biljni proizvod</b>	18 (3,4)
<b>Savet</b>	26 (22,2)
<b>Uput lekaru</b>	3 (2,6)
<b>Savet i lek</b>	7 (6,0)
<b>Savet i vitamin/mineral</b>	14 (12,0)
<b>Savet i biljni proizvod</b>	4 (3,4)
<b>Savet i uput lekaru</b>	4 (3,4)
<b>Lek i/ili vitamin/mineral i/ili biljni proizvod i/ili savet i/ili uput lekaru</b>	10 (8,7)

Tabela 48. Proizvodi savetovani za terapiju bola u nogama, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Paracetamol, tablete</b>	9 (7,6)
<b>Magnezijum, tablete</b>	9 (7,6)
<b>Kalcijum, tablete</b>	4 (3,4)
<b>Gel sa heparinom</b>	29 (24,4)
<b>Gel sa kestenom</b>	19 (16,0)
<b>Krema sa nevenom</b>	2 (1,7)
<b>Gel - biljna mešavina</b>	10 (8,4)

*Slučaj 2 - Trudnica u 8. mesecu trudnoće se žali na bolove u leđima*

Kada je u pitanju terapija bola u leđima, najveći broj farmaceuta preporučivao je uzimanje leka, uzimanje leka i savet (npr. lagane vežbe, odmaranje, masaža i sl.), ili samo savet, 47,9%, 18,8% i 18,8%, respektivno (tabela 49). Za terapiju lekovima najviše je preporučivan paracetamol, 63,0% farmaceuta, dok je 1,6% farmaceuta preporučilo nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) za oralnu i 0,8% za lokalnu primenu (tabela 50).

Tabela 49. Preporuke farmaceuta za terapiju bola u leđima, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Lek</b>	56 (47,9)
<b>Vitamin/mineral</b>	/
<b>Biljni proizvod</b>	2 (1,7)
<b>Savet</b>	22 (18,8)
<b>Uput lekaru</b>	8 (6,8)
<b>Savet i lek</b>	22 (18,8)
<b>Savet i vitamin/mineral</b>	/
<b>Savet i biljni proizvod</b>	/
<b>Savet i uput lekaru</b>	2 (1,7)
<b>Lek i/ili vitamin/mineral i/ili biljni proizvod i/ili savet i/ili uput lekaru</b>	5 (4,5)

Tabela 50. Proizvodi savetovani za terapiju bola u leđima, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Paracetamol, tablete</b>	75 (63,0)
<b>Biljni gel/mentol gel</b>	5 (4,2)
<b>Ibuprofen, tablete</b>	1 (0,8)
<b>Meloksikam, tablete</b>	1 (0,8)
<b>Ketoprofen gel</b>	1 (0,8)

*Slučaj 3 - Trudnica u 3. mesecu se žali na izrazite mučnine i povraćanje*

U terapiji mučnine i povraćanja najveći broj farmaceuta je pružio savet o odgovarajućem režimu ishrane, 41,2%, bilo da je u pitanju samo savet ili savet uz preporuku za uzimanje leka i/ili vitamina i/ili bilnog proizvoda (tabela 51). Upotrebu vitamina B6 preporučilo je 37,8% farmaceuta, a upotrebu metoklopramida 11,8% farmaceuta (tabela 52). Uput lekaru savetovalo je 16,0% farmaceuta (tabela 51).

Tabela 51. Preporuke farmaceuta za terapiju mučnine i povraćanja, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Lek</b>	15 (12,6)
<b>Vitamin/mineral</b>	27 (22,7)
<b>Biljni proizvod</b>	4 (3,4)
<b>Savet</b>	28 (23,5)
<b>Uput lekaru</b>	14 (11,8)
<b>Savet i lek</b>	12 (10,1)
<b>Savet i vitamin/mineral</b>	1 (0,8)
<b>Savet i biljni proizvod</b>	2 (1,7)
<b>Savet i uput lekaru</b>	2 (1,7)
<b>Lek i/ili vitamin/mineral i/ili biljni proizvod i/ili savet i/ili uput lekaru</b>	11 (7,6)

Tabela 52. Proizvodi savetovani u terapiji mučnine i povraćanja, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Piridoksin, tablete</b>	45 (37,8)
<b>Antacidi, tablete</b>	4 (3,4)
<b>Metoklopramid, tablete</b>	14 (11,8)
<b>Probiotici, tablete</b>	2 (1,7)
<b>Dimenhidrinat, tablete</b>	2 (1,7)
<b>Donperidon, tablete</b>	1 (0,8)
<b>Nadoknada elektrolita, prašak za rastvor</b>	4 (3,4)
<b>Đumbir, tablete</b>	14 (11,8)
<b>Nana (<i>Mentha Piperita</i>) - čaj</b>	5 (4,2)

*Slučaj 4 - Trudnica u 1. trimestru se žali na prehladu, blago povišenu temperaturu i curenje nosa*

U terapiji prehlade, povišene temperature i curenja nosa najviše je preporučivana terapija lekovima, bilo samo lekovima, lekovima i vitaminima, ili lekovima uz savet o dovoljnom unosu tečnosti, odmaranju i sl., 25,2%, 6,7% i 14,3% farmaceuta, respektivno (tabela 53). Paracetamol je bio lek izbora u terapiji prehlade i povišene temperature, za mnoge farmaceute, 68,1% (tabela 54). Nešto više od petine njih, 22,7%, preporučilo je upotrebu vitamina C (tabela 54).

Tabela 53. Preporuke farmaceuta za terapiju prehlade, blago povišene temperature i curenja iz nosa, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Lek</b>	30 (25,2)
<b>Vitamin/mineral</b>	2 (1,7)
<b>Biljni proizvod</b>	2 (1,7)
<b>Savet</b>	15 (12,6)
<b>Uput lekaru</b>	5 (4,2)
<b>Savet i lek</b>	17 (14,3)
<b>Savet i vitamin/mineral</b>	7 (5,9)
<b>Savet i biljni proizvod</b>	6 (5,0)
<b>Savet i uput lekaru</b>	/
<b>Lek i vitamin/mineral</b>	8 (6,7)
<b>Lek i/ili vitamin/mineral i/ili biljni proizvod i/ili savet i/ili uput lekaru</b>	17 (21,7)

Tabela 54. Proizvodi savetovani u terapiji prehlade uz blago povišenu temperaturu i curenje iz nosa

	<b>n (%)</b>
<b>Paracetamol, tablete</b>	81 (68,1)
<b>Vitamin C, tablete</b>	27 (22,7)
<b>Antibiotik, kapsule</b>	2 (1,7)

*Slučaj 5 - Trudnica u 7. mesecu trudnoće traži od Vas pomoć zbog problema sa konstipacijom*

U terapiji konstipacije farmaceuti su uglavnom pružali savet o odgovarajućem režimu ishrane, bilo sa su samo pružali savet ili savet u kombinaciji sa biljnim lekom i/ili glicerolskim supozitorijama, 19,3% i 21,0%, respektivno

(tabela 55). Proizvodi na bazi azijske bokvice (*Plantago Ovata*), glicerolske supozitorije i laktuloza bili su izbor za najveći broj farmaceuta, 31,1%, 24,4% i 21,9%, respektivno (tabela 56).

Tabela 55. Preporuke farmaceuta za terapiju konstipacije, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Lek</b>	10 (8,4)
<b>Vitamin/mineral</b>	/
<b>Biljni proizvod ili glicerolske supozitorije</b>	37 (31,1)
<b>Savet</b>	23 (19,3)
<b>Uput lekaru</b>	1 (0,8)
<b>Savet i lek</b>	11 (9,2)
<b>Savet i vitamin/mineral</b>	/
<b>Savet i biljni proizvod ili glicerolske supozitorije</b>	25 (21,0)
<b>Lek i/ili vitamin/mineral i/ili biljni proizvod i/ili savet i/ili uput lekaru</b>	12 (10,0)

Tabela 56. Proizvodi savetovani u terapija konstipacije, N=119

	<b>n (%)</b>
<b>Sprašeno seme azijske bokvice (<i>Plantago Ovata</i>), kesice</b>	37 (31,1)
<b>Glicerolske supozitorije</b>	29 (24,4)
<b>Laktuloza, sirup</b>	26 (21,9)



### 4.3.3. Intervencije farmaceuta kod izdavanja lekova na recept trudnicama

Više od polovine farmaceuta, 57,6%, susrelo se tokom svoje radne prakse sa propisivanjem, prema njihovom mišljenju, nebezbednih lekova trudnicama. Skoro polovima farmaceuta, 47,9%, kontaktirala je lekara koji je propisao nebezbedan lek. U najvećem broju slučajeva, 40,5%, lekar je prihvatio sugestiju i promenio terapiju. Međutim, ovakvi kontakti relativno retko se dešavaju, u 93,1% slučajeva čak manje od jedan put mesečno (tabela 57).

Tabela 57. Kontakt sa lekarom, N=119

	n (%)
<b>Iskustvo sa nebezbednim lekom na receptu za trudnicu</b>	
Da	68 (57,6)
Ne	50 (42,4)
<b>Kontakt sa lekarom</b>	
Da	56 (47,9)
Ne	61 (52,1)
<b>Učestalost kontakata sa lekarom</b>	
Manje od 1 put mesečno	81 (93,1)
Manje od 1 put nedeljno	6 (6,9)
Više puta nedeljno	0
<b>Ishod kontakta</b>	
Lekar nije prihvatio ni sugestiju, niti je promenio terapiju	13 (15,5)
Lekar je prihvatio sugestiju, ali nije promenio terapiju	14 (16,7)
Lekar je prihvatio sugestiju i promenio terapiju	34 (40,5)
Ne sećam se	23 (27,4)

U najvećem broju slučajeva, farmaceuti su kontaktirali lekare zbog propisivanja antibakterijskih lekova za sistemska primenu, 44,2% slučajeva. Od ukupnog broja kontakata, u 15,9% slučajeva kontakt je ostvaren pri propisivanju leka bezbednog za fetus (tabela 58).

Tabela 58. Klasifikacija lekova usled kojih je ostvaren kontakt sa lekarom

ATC grupa		FDA kategorija	n (%)
<b>A03</b>	<b>Lekovi za funkcionalne gastrointestinalne poremećaje</b>		
A03FA01	Metoklopramid	B	2 (2,7)
<b>B03</b>	<b>Antianemici</b>		
B03BB01	Folna kiselina	A	1 (1,3)
<b>C03</b>	<b>Diuretici</b>		
C03AA03	Hidrohlortiazid	B	2 (2,7)
C03CA01	Furosemid	C	1 (1,3)
<b>C07</b>	<b>Blokatori beta-adrenergičkih receptora</b>		
C07AB02	Metoprolol	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
<b>C08</b>	<b>Blokatori kalcijumskih kanala</b>		
C08CA01	Amlodipin	C	1 (1,3)
C08CA05	Nifedipin	C	1 (1,3)
<b>C09</b>	<b>Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem</b>		
C09AA	ACE inhibitori	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
C09AA02	Enalapril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	2 (2,7)
C09AA03	Lizinopril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	1 (1,3)
C09AA06	Kvinalapril	C: 1. trimestar D: 2./3. trimestar	2 (2,7)
<b>G01</b>	<b>Ginekološki antiinfektivni i antiseptici</b>		
G01AA01	Nistatin	C	1 (1,3)
G01AF01	Metronidazol	B	1 (1,3)

Tabela 58. Klasifikacija lekova usled kojih je ostvaren kontakt sa lekarom  
(nastavak)

<b>G03</b>	<b>Polni hormoni i modulatori genitalnog sistema</b>		
G03DA04	Progesteron	D: ≤16 nedelje C: >16. nedelje	1 (1,3)
<b>J01</b>	<b>Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu</b>		
J01A	Tetraciklini	D	1 (1,3)
J01AA02	Doksiciklin	D	6 (8,2)
J01DD08	Cefiksim	B	1 (1,3)
J01FA01	Eritromicin	B	1 (1,3)
J01FA09	Klaritromicin	C	1 (1,3)
J01FA10	Azitromicin	B	3 (4,0)
J01FF01	Klindamicin	B	1 (1,3)
J01M	Hinolonski antibiotik	C	1 (1,3)
J01MA02	Ciprofloksacin	C	16 (21,5)
J01MB04	Pipemidinska kiselina	Neoznačen rizik	2 (2,7)
<b>M01</b>	<b>Antiinflamatorni i antireumatski lekovi</b>		
M01A	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi	B: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	1 (1,3)
M01AB11	Acemetacin	Neoznačen rizik	1 (1,3)
M01AE01	Ibuprofen	B: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	5 (6,7)
<b>N02</b>	<b>Analgetici</b>		
N02BA01	Acetilsalicilna kiselina	C: 1./2. trimestar D: 3. trimestar	7 (9,4)
<b>N03</b>	<b>Antiepileptici</b>		
N03AA02	Fenobarbiton	D	1 (1,3)

Tabela 58. Klasifikacija lekova usled kojih je ostvaren kontakt sa lekarom  
(nastavak)

<b>N05</b>	<b>Psiholeptici</b>		
N05BA01	Diazepam	D	4 (5,3)
N05BA08	Bromazepam	D	3 (4,0)
N05BA12	Alprazolam	D	2 (2,7)
	<b>Ukupno</b>		<b>75 (100)</b>

ATC grupa: anatomsko-terapijsko-hemijska grupa; FDA: *Food and Drug Administration*

## 5. Diskusija

Trudnoća je specifično stanje u životu žene koje čini potrebe žene za lekovima drugačijim u odnosu na period van trudnoće. Prema našim rezultatima, izloženost lekovima (na recept i bez recepta) u prvom trimestru u populaciji trudnica u Srbiji iznosila je 19,9%. U drugim evropskim regionima (Pariz, Glasgov, Groningen, Emilia-Romanja, Toskana, Buš-di-Ron) uočena je nešto veća izloženost trudnica lekovima, 22,5-50,3% (143). Oko jedne trećine trudnica u Etiopiji bila je izložena lekovima (na recept i bez recepta), uključujući vitamine i minerale, tokom prvog trimestra (144). Jedanaest procenata od svih izdatih recepata tokom cele trudnoće bilo je izdato tokom prvog trimestra trudnoće ženama u Pakistanu (145). Bez obzira na oskudne podatke iz zemalja u razvoju, uočeni rezultati ukazuju na potencijalno nižu izloženost lekovima tokom prvog trimestra trudnoće u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene zemlje.

Lekovi koji su najčešće korišćeni od strane naših ispitanica tokom trudnoće pripadali su sledećim ATC grupama: C (lekovi za kardiovaskularni sistem), G (lekovi za genito-urinarni sistem i polni hormoni), J (antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu) i N (lekovi za nervni sistem).

Upotreba ATC grupe C među ispitanicama povećavala se iz trimestra u trimestar (1,6%, 3,8% i 9,0%). Uočena upotreba kardiovaskularnih lekova bila je nešto veća u odnosu na upotrebu ovih lekova u većini drugih studija, a posmatrajući upotrebu u prvom (1,6% prema 0,7-1,2% trudnica), drugom (3,8% prema 0,7-1,0% trudnica) i trećem trimestru (9% prema 0,7-2,1% trudnica) (40, 59, 146, 147). Jedina studija u kojoj je pokazana veća upotreba kardiovaskularnih lekova u odnosu na našu jeste studija sprovedena u Nemačkoj gde je izloženost trudnica ovim lekovima bila 5%, 7% i 10% u prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno (148). Uzrok velike upotrebe kardiovaskularnih lekova u Srbiji jeste upotreba blokatora kalcijumovih kanala (uglavnom verapamila).

Upotreba ATC grupe G, takođe, se povećavala tokom trudnoće iz trimestra u trimestar, 9,4%, 13,8% i 17,1%, respektivno. Upotreba ove grupe lekova bila je dominantna među trudnicama zahvaljujući velikoj upotrebi polnih hormona

progestagena u prvom trimestru, a, nakon toga, velikoj upotrebi tokolitika u drugom i trećem trimestru. Za razliku od naših rezultata, drugi autori beleže veliku upotrebu ginekoloških antiinfektiva i antiseptika (do 23% trudnica u trećem trimestru) (148).

Oralna terapija tokoliticima nije u često upotrebi prema drugim autorima, koji često primenu ovih lekova i ne prikazuju kada govore o upotrebi lekova u trudnoći. Zabeleženi podaci u Švedskoj i Norveškoj su pokazali da je celokupnu ATC podgrupom G02 (ostali ginekološki lekovi), među koje spadaju i tokolitici, koristilo svega 0,1-0,2% trudnica u prvom trimestru i po 0,0-0,01% u drugom i trećem trimestru (146, 147). Jedina zemlja u kojoj se beleži velika upotreba tokolitika jeste Italija, gde je ove lekove koristilo čak 20,4% trudnica bar jednom u toku trudnoće (59). Upotreba tokolitika (betamimetika) u terapiji prevremenog porođaja nije se pokazala opravdanom. Revijalni rad koji je obuhvatio 13 randomizovanih kliničkih studija u kojima se efekat betamimetika poredio sa drugim lekovima koji imaju tokolitično dejstvo, placebo ili neuzimanjen nikakve terapije, pokazao je da nema statistički značaje razlike u ishodu (149). Slični rezultati pokazani su i u revijalnom radu koji je ispitivao efikasnost oralnih betamimetika u prevenciji prevremenog porođaja kod blizanačkih trudnoća (150).

Upotreba progestagena (G03D) među našim ispitanicama se smanjivala tokom trudnoće, gde je 8,3%, 3,8% i 1,8% ispitanica koristilo ove lekove i prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno. Nasuprot našim rezultatima, polni hormoni, posebno progestageni, uglavnom nisu prepoznati od strane drugih autora kao lekovi koji se često koriste u trudnoći. Manja upotreba polnih hormona u prvom, drugom i trećem trimestru u odnosu na period od tri meseca pre trudnoće zabeležena je u Švedskoj (4,4%, 0,2% i 0,1% prema 9,6% trudnica) i Norveškoj (5,5%, 0,2% i 0,1% prema 11,5% trudnica) (146, 147). Pored toga, posmatrajući izloženost tokom cele trudnoće, svega 4% trudnica u Danskoj bilo je izloženo progestagenima (G03D), a 4,2% trudnica u Finskoj polnim hormonima (G03) (151, 152). Jedina zemlja koja beleži visoku upotrebu progestagena ili lekova za terapiju pretećeg pobačaja jeste Italija gde je pokazano da 12% trudnica koristi ove lekove bar jednom tokom trudnoće (59). Pri tome, autori ističu da dugogodišnji naponi koji

su uloženi u edukativne mere nisu dali nikakvo poboljšanje u pogledu smanjenja upotrebe progestagena (59).

Upotreba progestagena u prvom trimestru veoma je česta u terapiji infertiliteta. Na žalost, podaci o indikacijama za koje su propisivani progestageni u našoj studiji nedostaju. Međutim, kako je svega jedna žena (0,3% ispitanica) koristila stimulator ovulacije (folitropin alfa) pre trudnoće, može se pretpostaviti da su progestageni propisivani za neke druge indikacije, a ne za terapiju infertiliteta, npr. terapija pretećeg pobačaja.

Upotreba progesterona u terapijske svrhe u trudnoći ograničena je na prevenciju i terapiju prevremenog porođaja, pretećeg pobačaja i rekurentnih pobačaja (definisano kao tri ili više uzastopnih pobačaja). Rezultati studija ukazuju da se korist od upotrebe progesterona u terapiji prevremenog porođaja može očekivati kod trudnica kod kojih je skraćenje grlića materice potvrđeno transvaginalnim ultrazvučnim pregledom između 19. i 24. nedelje trudnoće (153). Kada je u pitanju upotreba progesterona u prvom i drugom trimestru, podaci iz studija ukazuju na korist od primene progesterona kod žena sa rekurentnim pobačajima. Korist od progesterona u terapiji i prevenciji pretećih pobačaja koji nisu rekurentni nije dokazana, iako je dokazan pozitivan efekat mikroniziranog progesterona na uteroplacentarnu cirkulaciju (29, 153-156). Kako 73,9% i 81,8% ispitanica koje su koristile progestagen u prvom i drugom trimestru, respektivno, nije imalo prethodne pobačaje, može se pretpostaviti da su ovi lekovi potencijalno previše korišćeni među našim ispitanicama. Razloge potencijalne preterane upotrebe progestagena kod trudnica u Srbiji potrebno je dodatno istražiti.

Upotreba lekova ATC grupe J među našim ispitanicama bila je promenljiva tokom trudnoće, a najveći broj trudnica ove lekove koristio u drugom trimestru. Antiinfektivni za sistemsku upotrebu prepoznati su i od strane drugih autora kao često korišćeni lekovi u trudnoći, a njihova upotreba prema drugim autorima bila je i veća nego kod nas, 8-18,3% prema 3,4% u prvom, zatim 6,3-17,2% prema 6,9% u drugom i 7,3-17,7% prema 2,7% u trećem trimestru (40, 146-148, 157). Penicilini i cefalosporini bili su dominantno korišćeni antiinfektivni u trudnoći, što je i opravdano, s obzirom na njihovu bezbednost za plod (29).

Upotreba lekova ATC grupe N bila je velika u trudnoći, posebno u drugom i trećem trimestru, prvenstveno usled velike upotrebe analgetika/antipiretika. Velika upotreba analgetika/antipiretika je, takođe, potvrđena i od strane drugih autora koji su pored ispitivanja upotrebe lekova na recept pratili i upotrebu lekova bez recepta, a u zavisnosti od studije, uočeno je da je 12-39,6% žena izloženo ovim lekovima tokom trudnoće (158, 159). Dominantno korišćen analgetik/antipiretik tokom cele trudnoće bio je paracetamol, čija bezbednost za plod je dobro potvrđena (29).

#### *Upotreba lekova prema FDA klasifikaciji*

FDA klasifikacija lekova u trudnoći korišćena je u predstavljanju rizika pojedinih lekova za plod. Lekovima iz A i X kategorije nije bila izložena ni jedna trudnica. S obzorom da su iz analize isključeni vitamini i minerali, jasno je zašto ni jedan korišćeni lek nije pripadao kategoriji A. Činjenica da nema upotreba X kategorije lekova, posebno u prvom trimestru, govori da o štetnim efektima teratogenih lekova postoji dovoljna svest. Studije koje su kao izvore podataka koristile velike baze podataka pokazale su da X kategoriju lekova koristi 0,3-3% trudnica u prvom, 0,1-1,1% u drugom i 0,1-0,4% u trećem trimestru (36-40).

Lekovima iz B kategorije najmanji broj trudnica bio je izložen početkom trudnoće, u prvom trimestru (3,07%), a nakon toga broj trudnica izloženih ovim lekovima se povećavao, 9,43% u drugom i 15,32% u trećem trimestru. Najveći doprinos upotrebi B kategorije lekova dao je paracetamol, koji je koristio najveći broj trudnica u sva tri trimestra. Pored progesterona, tokom prvog trimestra se uočava i upotreba drugih lekova B FDA kategorije, i to većeg broja antibiotika, didrogesterona i NSAIL (ibuprofena i diklofenaka). Antibiotici koji su korišćeni u prvom trimestru su uglavnom penicilini i cefalosporini, čija je bezbednost u trudnoći dobro potvrđena (27). Kada je reč o upotrebi NSAIL i njihovoj bezbednosti u trudnoći, najčešće se diskutuje o upotrebi ovih lekova tokom rane trudnoće i rizicima od srčanih defekata, ili o upotrebi pred kraj trudnoće i rizicima od prevremenog zatvaranja *ductus-a arteriosus-a*. Dakle, NSAIL su lekovi čija kategorija bezbednosti zavisi od trimestra primene u trudnoći. Ukoliko se



primenjuju u prvom ili drugom trimestru pripadaju B kategoriji rizika, a ukoliko se koriste u trećem trimestru pripadaju D kategoriji rizika (27). Mnoge studije pratile su upotrebu NSAIL i povezanost sa pojavom malformacija kod ploda, ali ne i rizike za plod od pojedinačnih lekova iz ove grupe (160, 161). Međutim, postoje nagoveštaji koji povezuju upotrebu ibuprofena i aspirina u prvom trimestru sa izvesnim rizikom od pojave gastroshize, kao i upotrebu ibuprofena i diklofenaka sa rizikom za pojavu astme kod dece starosti do 18 meseci (162, 163). S obzirom na ograničene podatke o bezbednosti pojedinačnih NSAIL za plod, sa upotrebom ovih lekova i izborom u trudnoći treba biti obazriv tokom cele trudnoće, uz obavezno razmatranje koristi i potencijalnih rizika za plod.

D kategoriji lekova najveći broj ispitanica bio je izložen tokom prvog trimestra (8,14%), ali taj broj se smanjivao u drugom (4,72%) i trećem trimestru (3,60%). Međutim, bez obzira na uočeno smanjenje, druge studije su pokazale znatno manju upotrebu ove kategorije lekova u trudnoći, 1,6-3,7% trudnica u prvom, 0,9-2,1% u drugom i 1,2-2,1% u trećem trimestru (36-40). Jedini izuzetak predstavlja studija sprovedena u Francuskoj gde je pokazano da čak 59,3% trudnica koristi bar jedna lek iz D kategorije u nekom momentu trudnoće (164).

Velika upotreba D kategorije lekova kod nas uzrokovana je velikom upotrebom progesterona, a zatim i upotrebom benzodiazepina tokom sva tri trimestra trudnoće. O bezbednosti i efektima progesterona na plod bilo je reči ranije. Bez obzira što pripadaju D kategoriji rizika za plod, benzodiazepini se u trudnoći ipak koriste, a izloženost ovim lekovima kreće se od 0,1% trudnica u Nemačkoj do 3% trudnica u Francuskoj, pri čemu je ranijih godina pokazana upotreba od, takođe, 3% trudnica, u epidemiološkoj studiji sprovedenoj u 22 zemlje (148, 165, 166). Međutim, iako D kategoriji lekova pripadaju lekove koji nose visok rizik za fetus, za benzodiazepine za sada postoje oprečni dokazi o riziku za plod. Naime, studije koje posmatraju upotrebu svih benzodiazepina objedinjeno, pokazuju povezanost između upotrebe ovih lekova u trudnoći i pojave krupnih malformacija kod ploda (npr. rascep nepca ili usne) (167, 168). Međutim, studije koje su pratile povezanost između isloženosti ploda pojedinačnim benzodiazepinima nisu potvrdile prethodne rezultate (169, 170). Pri tome, pokazano je da se diazepam i hlordiazepoksid mogu čak smatrati bezbednim pri

upotrebi u trudnoći, i stoga lekovima izbora pri upotrebi u prvom trimestru (169, 170). Klonazepam i alprazolam se povezuju sa izvesnim rizikom za pojavu malformacija, dok se lorazepam povezuje sa nešto većim rizikom za malformacije ploda (169). Očigledno je da različiti benzodiazepini imaju različiti bezbednosni profil, što treba imati u vidu pri njihovoj upotrebi u trudnoći.

### *Samo-medikacija lekovima bez recepta*

Rezultati su pokazali relativno nisku izloženost lekovima bez recepta tokom trudnoće (5,4%, 6,6% i 4,2% trudnica u prvom, drugom i trećem trimestru, respektivno). Na osnovu rezultata se može pretpostaviti da su ispitanice bile svesne rizika od samo-medikacije lekovima bez recepta tokom trudnoće. Upotreba lekova bez recepta kod trudnica u Americi je dosta zastupljena, gde, prema različitim studijama i populacijama trudnica (Hispano-amerikanke, trudnice iz ruralnih područja), 23-93% trudnica koristi ove lekove, pri čemu 20% koristi 5 i više lekova bez recepta u trudnoći (49, 58). Pored toga, rezultati studija koje su pratile upotrebu paracetamola i pseudoefedrina kod trudnica u Americi pokazale su da je čak 65% i 15% trudnica koristilo ove lekove, respektivno (171). U evropskim zemljama zabeležena je nešto manja upotreba lekova bez recepta, u Francuskoj 23,3% trudnica, a u Holandiji 12,3%, (172, 173).

Bezbednost lekova bez recepta za plod pri upotrebi u trudnoći predstavlja svojevrsan paradoks. Naime, lekovi bez recepta su lekovi koji imaju nizak profil neželjenih dejstava u opštoj populaciji zahvaljujući čemu su i dobili status prodaje bez lekarskog recepta. Ukoliko koristi lekove bez recepta, trudnica ih najčešće sama i bira, pa njihova upotreba nije pod kontrolom lekara. Šta više, u zemljama gde se lekovi bez recepta mogu kupiti van apoteka, upotrebu ovih lekova ne kontroliše ni farmaceut. Tako se dolazi u situaciju da, zapravo, ni jedan zdravstveni radnik, nema informaciju, niti kontrolu nad posledicama upotrebe lekova bez recepta, kako za majku, tako i za plod, što informacije o bezbednosti u trudnoći čini veoma oskudnim (27). Ranije je već pomenuto da je nekada potreban i duži niz godina za praćenje efekata leka pri upotrebi kod velikog broja ljudi da bi se efekti leka povezali sa teratogenim posledicama (44). Zbog potencijalnih nedostataka

informacija o bezbednosti lekova bez recepta na plod, kod upotrebe ovih lekova u trudnoći treba biti veoma obazriv.

#### *Upotreba lekova pre i tokom trudnoće*

Razlike u upotrebi lekova između perioda pre trudnoće i tokom trudnoće potvrđuju činjenicu da je trudnoća „drugo“ stanje koje menja potrebe za lekovima kod žena u odnosu na potrebe van trudnoće. Prema našim rezultatima, žene tokom trudnoće imaju značajno veću potrebu za kardiovaskularnim lekovima, lekovima za genito-urinarni sistem i antiinfektivnim lekovima sa sistemskim dejstvom. Za razliku od pomenutih lekova, upotreba lekova za mišićno-kostni, nervni i respiratorni sistem u trudnoći je bila smanjena. Analizom upotrebe pojedinih ATC podgrupa i pojedinih lekova, može se zaključiti da se, zapravo, u trudnoći smanjila potreba za lekovima za terapiju bola, kao i lekovima za terapiju gripa i prehlade. Kao posledica drugačijih zdravstvenih potreba u trudnoći koje jasno odslikava upotreba različitih ATC grupa pre i tokom trudnoće, jasno je zašto se i upotreba lekova na recept u trudnoći značajno povećala u odnosu na period pre trudnoće. Povećanje upotrebe lekova na recept usled terapije zdravstvenih problema karakterističnih za trudnoću uočena je i u Holandiji (157). Istovremeno, upotreba lekova bez recepta koji se uglavnom korišćeni za terapiju bola, prehlade i gripa, smanjena je u trudnoći. Ovo je posebno značajno zbog činjenica da ovi lekovi mogu sadržati kodein i feniramin (FDA C kategorija), kao i terpin (D FDA kategorija). Samo-medikaciju kod žena reproduktivnog doba trebalo bi pratiti i proveravati pri redovnih zdravstvenim pregledima, a ne samo tokom trudnoće. To može biti veoma korisno za izbegavanje upotrebe nebezbednih lekova bez recepta tokom trudnoće, posebno na samom početku trudnoće.

Uprkos relativno sličnoj upotrebi lekova koji pripadaju B i C FDA kategorijama rizika za plod, upotreba D kategorije lekova je bila značajno povećana u trudnoći. Nasuprot našim rezultatima, mnogi drugi autori pokazali su da značajno manji broj žena koristi nebezbedne lekove u prvom i drugom trimestru trudnoće u odnosu na prekonceptualni period (37, 157, 174). Velika upotreba D kategorije lekova u trudnoći koja je pokazana u našem istraživanju posledica je velike

upotrebe progestagena u trudnoći, što pored prethodno pomenute sumnje u opravdanost upotrebe progestagena kod trudnica u Srbiji, pobuđuje i sumnju da su naše trudnice i pod većim rizikom od neželjenih efekata lekova za plod u odnosu na ostale.

Upotreba folne kiseline se preporučuje tokom peri-konceptualnog perioda zbog dokazanog jakog protektivnog efekta od pojave defekata nervne cevi (npr. anencefalija i *spina bifida*) (175). Da bi se ostvario protektivni efekat na nivou nervne cevi, folnu kiselinu je potrebno uzimati jedan mesec pre začeća i tokom prvih dva meseca trudnoće. Time se stvaraju uslovi za dovoljnu koncentraciju folata u organizmu majke neophodnih za brzu deobu ćelija tokom organogeneze i adekvatno zatvaranje nervne cevi koje se dešava od 22 do 28. postkonceptijskog dana (176). EUROCAT (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) studija o upotrebi folne kiseline u evropskim zemljama tokom perioda 1980-2007. pokazala je da je najmanja upotreba folne kiseline kod trudnica u Nemačkoj i Italiji, manje od 5% trudnica, dok je najveća među trudnicama u Holandiji, Velikoj Britaniji, Švajcarskoj, Norveškoj i Sloveniji, 30-51% trudnica (177). U našem istraživanju 60,8% trudnica je koristilo folnu kiselinu u prvom trimestru. Međutim, svega 3,9% žena koristilo je ovaj vitamin pre trudnoće. Ovakav rezultat indikuje javnozdravstvene akcije neophodne radi edukacije žena reproduktivnog doba o važnosti i značaju blagovremene suplementacije folnom kiselinom.

#### *Faktori povezani sa upotrebom lekova pre i tokom trudnoće*

Mnoge prethodno objavljene studije prikazale su razlike u upotrebi lekova pre trudnoće u odnosu na period tokom trudnoće (40, 146-148, 151, 157, 178). Međutim, prema našim saznanjima, prethodne studije se nisu bavile istraživanjem faktora koji doprinose razlikama u upotrebi lekova između pomenutih perioda. Nekoliko studija ispitalo je uticaj socio-demografskih faktora, životnog stila i zdravstvenog stanja trudnica na upotrebu lekova u trudnoći, ali se nisu bavile i ispitivanjem faktora koji doprinose upotrebi lekova neposredno pre trudnoće. Pored toga, većina studija ispitala je uticaj različitih faktora na upotrebu lekova na recept (38, 51, 52, 55, 57-59, 178). Mali broj studija bavio se faktorima koji

doprinosu upotrebi lekova bez recepta u trudnoći (56, 58, 172). Ukoliko koristi lekove bez recepta, trudnica ih najčešće sama i bira, a izbor može zavisiti od znanja, stavova, socio-ekonomskog statusa, životnog stila i zdravstvenog stanja buduće majke, zbog čega bi bilo korisno odrediti potencijalne prediktore upotrebe ovih lekova u trudnoći. Ispitivanja uticaja različitih faktora na upotrebu nebezbednih lekova za plod u trudnoći takođe su oskudna, pri čemu ni jedna studija među nebezbedne lekove nije ubrajala lekove bez recepta, odnosno, nebezbedni lekovi korišćeni u trudnoći selektovani su samo iz kategorije korišćenih lekova na recept (38, 178).

### *Socio-ekonomski faktori*

Ispitivanje uticaja socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće pokazalo je da gotovo svi ispitivani socio-ekonomskih faktori (mesto prebivališta, starost, obrazovanje, prihod po članu domaćinstva, porodični status i paritet) mogu biti od značajnog uticaja na upotrebu lekova pre ili tokom trudnoće. Kao jedini izuzetak pokazao se uticaj porodičnog statusa (živi sa ili bez partnera). Prethodne studije, takođe, su pokazale da porodični status nema značajan uticaj na upotrebu lekova u trudnoći (55).

Obrazovanje trudnica, iako u univarijantnoj analizi faktor značajno povezan sa upotrebom lekova tokom trudnoće, u multivarijantnoj analizi nije pokazao značajan uticaj na upotrebu lekova u posmatranim periodima, usled čega se može smatrati ometajućim faktorom. Dosadašnji rezultati drugih studija o uticaju obrazovanja na upotrebu lekova u trudnoći bili su oprečni. Neki autori su uspeali da pokažu nezavistan uticaj obrazovanja na upotrebu lekova u trudnoći, ili, barem, na upotrebu pojedinih ATC grupa lekova (npr. antiinfektivni, antiastmatici) (52, 58, 59). Nordeng i saradnici su, slično našim rezultatima, pokazali da se uticaj ovog faktora gubi nakon uključivanja uticaja zdravstvenog stanja u analizu (55).

Posmatrajući period pre trudnoće, pokazano je da žene koje imaju prihod >300 EUR po članu domaćinstva imaju skoro 4 puta veću šansu da koriste lekove bez recepta. Nasuprot prihodu, žene starosti  $\geq 30$  godina imaju oko 4 puta manju šansu za upotrebu lekova bez recepta pre trudnoće. Činjenica da visina primanja po

članu domaćinstva ima značajan uticaj na upotrebu lekova bez recepta pre trudnoći može se objasniti time što se troškovi za ove lekove ne refundiraju, odnosno za njih se mora izdvojiti „iz džepa“. U skladu sa tim, viša primanja po članu domaćinstva mogu doprineti i većoj mogućnosti da žena priušti sebi veću upotrebu lekova bez recepta. Međutim, kako žene zrelije životne dobi imaju manje šanse za upotrebu lekova bez recepta, može se pretpostaviti da stečeno znanje i iskustvo tokom više godina života doprinosi povećanju opreznosti pri upotrebi lekova bez recepta u periodu planiranja porodice.

Analizirajući rezultate drugih studija koje su pratile uticaj socio-ekonomskog statusa na upotrebu lekova u trudnoći retko se sreće prihod kao mera socio-ekonomskog statusa. Umesto prihoda češće se sreću indikatori kao što su stepen obrazovanja, profesija ili zaposlenost. Bez obzira na ograničene podatke u pogledu uticaja prihoda na upotrebu lekova u trudnoći, Danska studija je potvrdila da trudnice sa većim primanjima po članu domaćinstva imaju veću šansu za upotrebu pojedinih ATC grupa lekova (npr. ginekoloških lekova) (52).

Period od prvih šest meseci trudnoće je, takođe, bio pod značajnim uticajem socio-ekonomskih faktora, međutim, prihod i starost trudnica se nisu pokazali kao faktori od značajnog uticaja na upotrebu lekova u ovom periodu. Nasuprot periodu pre trudnoće, mesto prebivališta i paritet bili su faktori koji su značajno uticali na upotrebu lekova u trudnoći. Pri tome, trudnice iz Čačka više su koristile lekove na recept u trudnoći u odnosu na trudnice iz Beograda, dok su trudnice iz Subotice više su koristile lekove bez recepta u odnosu na trudnice iz Beograda. Pored toga, trudnice koje su već imale bar jedno dete imale su i veće šanse za upotrebu lekova bez recepta u trudnoći.

Posmatrajući uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova početkom trudnoće, odnosno, u prvom trimestru, mesto prebivališta je bio jedini faktor koji je značajno uticao na upotrebu lekova u ovom periodu. Pri tome je uočeno da, ukoliko je trudnica iz Čačka, imala je veće šanse za upotrebu lekova na recept na početku trudnoće u odnosu na trudnice iz Beograda.

Kako je pokazano da mesto prebivališta značajno utiče na upotrebu lekova u trudnoći, i to, kako na upotrebu lekova na recept, tako i na upotrebu lekova bez recepta, jasno je da inter-regionalne razlike u propisivačkim navikama i navikama u

pogledu samo-medikacije postoje. Uticaj mesta prebivališta na upotrebu lekova u trudnoći pokazan je i u ranijim istraživanjima (55, 56). Na koji način razlike između regiona u propisivačkim navikama lekara i samo-medikaciji trudnica utiču na tok i ishod trudnoće potrebno je dodatno ispitati.

Svega nekoliko prethodnih studija ispitalo je uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta u trudnoći. Pokazana je univarijantna povezanost između upotrebe lekova bez recepta u trudnoći i višeg nivoa obrazovanja, mesta rođenja i ranog započinjanja sa prenatalnom zdravstvenom zaštitom (58). Međutim, navedene povezanosti nisu i potvrđene u multivarijantnoj analizi (58). Rubin i saradnici su pokazali povezanosti između upotrebe lekova bez recepta u trudnoći i većeg broja istovremeno prisutnih oboljenja, višeg socio-ekonomskog statusa i Kavkaskog porekla, ali kontrola za potencijalne ometajuće faktore nije urađena (56).

Ispitivanje uticaja socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova iz C i D FDA kategorija pokazala je da ovi faktori nemaju uticaj na upotrebu pomenutih lekova pre i tokom trudnoće, a nakon izvršene kontrole za prisutne hronične bolesti. Međutim, rezultati prethodnih studija pokazali su da starost trudnice, mesto prebivališta i paritet veći od 2 imaju značajan uticaj na upotrebu nebezbednih lekova (C, D i X FDA kategorija) u trudnoći (38, 178). Dodatna istraživanja uticaja socio-ekonomskih faktora na upotrebu nebezbednih lekova kod trudnica su neophodna.

### *Faktori životnog stila*

Za razliku od socio-ekonomskih faktora, uticaj većine faktora životnog stila koji su analizirani (pušenje, konzumiranje alkohola, rekreacija, gledanje televizije) nisu se pokazali značajnim za upotrebu lekova pre i tokom trudnoće. Step en uhranjenosti bio je jedini faktor koji je značajno uticao na upotrebu lekova u periodu pre trudnoće. Uočeno je da žene koje su pothranjene imaju veće šanse da koriste lekove koji nose povećan rizik za plod u periodu pre trudnoće.

Prethodno objavljeni rezultati, slično našim, pokazali su da pušenje cigareta i upotreba alkohola u trudnoći nisu povezani sa upotrebom lekova u trudnoći (55-

57, 59). Međutim, drugi autori su pokazali da su pušenje i alkohol značajno povezani sa upotrebom D i X FDA kategorija lekova, a starost trudnica sa upotrebom C, D i X kategorija lekova u trudnoći (38, 51). Sedentarni način života i povezanost upotrebe lekova pre i tokom trudnoće nije ispitan u prethodnim studijama.

### *Zdravstveno stanje*

Nakon analize uticaja različitih faktora koji određuju zdravstveno stanje žena tokom trudnoće, najznačajniji rezultat ukazuje na značajan uticaj upotrebe lekova u periodu neposredno pre trudnoće na upotrebu lekova u trudnoći. Pokazano je da žene koje koriste lekove na recept pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove i u trudnoći i da žene koje koriste lekove bez recepta pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove i u trudnoći. Pored toga, pokazano je i da žene koje koriste lekove sa povećanim rizikom za plod pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove u trudnoći.

Navedeni rezultati ukazuju na potrebu da se farmakološka terapija započeta pre trudnoće nastavi i u trudnoći. U skladu sa navedenim, upotreba lekova od strane žena u reproduktivnom periodu bi trebalo da bude pažljivo praćena od strane lekara, a posebno tokom perikonceptualnog perioda. Na taj način bi lekovi potencijalno štetni za plod mogli biti izbegnuti ili zamenjeni manje štetnim neposredno pre i tokom trudnoće.

Iako je upotreba lekova bez recepta bila manja u trudnoći, rezultati o uticaju samo-medikacije pre trudnoće na samo-medikaciju u trudnoći mogu ukazivati na činjenicu da se navike u pogledu samomedikacije kod žena malo menjaju kada žena postane trudna. Objašnjenje se može potražiti u razlozima za upotrebu lekova bez recepta (prisutna bolest ili neki blaži simptomi koje žena oseća), ili u stavovima („lekovi bez recepta se prodaju bez recepta i, zbog toga, mora da su blagog dejstva“). Stavovi i uverenja trudnica o lekovima bez recepta zahtevaju naknadno istraživanje.

Uočeni rezultati ukazuju na činjenicu da bi kontrola upotrebe lekova kod žena tokom perikonceptualnog perioda mogla biti veoma korisna radi izbegavanja



upotrebe lekova koji nisu bezbedni za plod. Međutim, Morgan i saradnici su pokazali da 14% ginekologa ne proverava da li žena koristi lekove bez recepta. Pored toga, veći broj ginekologa (86%) češće ispituje žene o upotrebi lekova bez recepta tokom trudnoće, nego tokom redovne kontrole van trudnoće (52%) (179). Savetovanje o adekvatnoj upotrebi lekova i njihovom potencijalnom štetnom dejstvu na plod može biti kasno ukoliko je žena već upotrebila lek na samom početku trudnoće. U skladu sa tim, informacije o rizicima lekova za plod se moraju distribuirati blagovremeno tokom čitavog reproduktivnog perioda žene.

Nekoliko drugih studija je pokazalo povezanost između upotrebe D i X FDA kategorija lekova i karakteristika zdravstvenog stanja žene, kao što su komplikacije trudnoće, infertilitet, hronične bolesti, neplanirana trudnoće i višestruka trudnoća (38, 57). Naša analiza je potvrdila značaj zdravstvenog stanja za upotrebu lekova iz C i D FDA kategorija posredno, tj, pokazano je da žene koje su imale potrebu da koriste C i D FDA kategorije lekova pre trudnoće imaju veće šanse da ove lekove koriste i u trudnoći.

#### *Prednosti i ograničenja istraživanja*

Upotreba upitnika u istraživanju omogućila nam je da dobijemo podatke o lekovima koje su trudnice zaista i koristile. To je veoma važno jer podaci studije sprovedene u Danskoj ukazuju na činjenicu da je komplijansa kod upotrebe lekova u trudnoći svega 43% (180). Pored toga, upotreba upitnika nam je omogućila i sakupljanje podataka o upotrebi lekova bez recepta u trudnoći, o čemu za sada postoje samo oskudni podaci. Prednosti naše studije nalaze se i u mogućnosti da se istraži uticaj upotrebe lekova pre trudnoće na upotrebu lekova u trudnoći, kao i u mogućnosti da se sprovede odvojena analiza uticaja posmatranih faktora na upotrebu lekova na recept i lekova bez recepta. Pored toga, analiza upotrebe lekova prema FDA klasifikaciji bezbednosti za plod uključila je, pored lekova na recept i lekove bez recepta, što nije bio slučaj ni u jednoj prethodnoj sličnoj studiji. Prednost studije ogleda se i u mogućnosti za sakupljanje brojnih podataka o životnom stilu, socio-ekonomskim karakteristikama i zdravstvenom stanju trudnica što je omogućilo uključivanje velikog broja faktora u istraživanje

potencijalnih prediktora upotrebe lekova neposredno pre i tokom trudnoće. Pored toga, ovi podaci su omogućili i detaljan opis populacije trudnica, što nije bio slučaj ni u jednoj prethodnoj studiji u Srbiji.

Nedostaci studije ogledaju se u činjenici da podaci koje su trudnice dale mogu sadržati određene nedostatke usled propusta u memoriji (sećanju). U cilju smanjenja efekta zaboravljanja trudnice su zamoljene da popune upitnik tokom trudnoće, bez obzira na period trudnoće, a ne nakon porođaja. Nedostatkom studije mogu se smatrati i podaci dobijeni od trudnica, a čija verodostojnost nije potvrđena na neki drugi način (npr. prisustvo hroničnih bolesti nije kontrolisana u odnosu na zdravstveni karton trudnice; podaci o visini i težini nisu kontrolisani merenjem; podaci o upotrebi lekova nisu kontrolisani u odnosu na izdate ili prodane lekove). Relativno mali uzorak ispitanica može uticati na statističku snagu u detekciji povezanosti između karakteristika majke i upotrebe lekova pre i tokom trudnoće. Iz istog razloga nije bilo moguće uraditi analizu uticaja posmatranih faktora na upotrebu pojedinačnih ATC grupa lekova. Pored toga, s obzirom na mali broj podataka u relativno malom uzorku, zabeleženo je i nekoliko velikih intervala pouzdanosti.

Poređenjem karakteristika našeg uzorka sa karakteristikama trudnica porođenih u 2010. i opštom populacijom žena reproduktivnog doba u Srbiji uočavaju se određene sličnosti i razlike. Prosečna starost našeg uzorka i populacije trudnica u 2010. godini, bila je približno ista 27,7 prema 28,5 godina, respektivno (181). Polovina naših trudnica bila je trudna prvi put, 52,2%, dok je gotovo isto toliko dece rođene u Srbiji u 2010. rođeno kao prvo dete, 50,3% (181). Sličan broj trudnica u našem uzorku i populaciji trudnica u 2010. imao je  $\leq 12$  godina školovanja, 70,1% i 74,0%, respektivno (181). Prosečan lični dohodak u Srbiji u 2010. iznosio je 34142 RSD, dok je prosečan prihod po članu domaćinstva iznosio 15238 RSD, pri čemu je 37,7% ispitanica imalo prihod po članu domaćinstva  $\leq 15000$  (61, 182). Veći broj naših ispitanica živeo je sa partnerom, 96,3%, u odnosu na decu rođenu u braku u 2010., 76,04% (181). Studija koja se bavila ispitivanjem pušenja među trudnicama u Srbiji u 2008. pokazala je da 37,7% trudnica u Srbiji puši, što je više u odnosu na naš uzorak, 19,6% (68). U populaciji žena starosti  $\geq 20$  godina, 2,7% konzumiralo je više od 20 g (dve alkoholne jedinice) etanola dnevno,

koliko je alkohol konzumiralo 1,2% našeg uzorka (66). Obolevanje od hroničnih bolesti žena starosti 20-44 godine značajno je veće u odnosu na naš uzorak 29,9% prema 4,9% (63). Navike u pogledu ishrane naših trudnica razlikuju se u odnosu na populaciju žena starosti 20-44 godine. Veći broj naših ispitanica je imalo tri glavna obroka u odnosu na žene starosti 20-44 godine, 90,9% i 51,2% (66). Pored toga, 88,7% našeg uzorka konzumiralo je voće i povrće više od jednom dnevno, dok oko 50% žena starosti 20-44 godine konzumiranja svežeg voće i povrća jednom dnevno (66). Naše rezultate bi trebalo tumačiti u skladu sa navedenim prednostima i ograničenjima.

### *Znanja, iskustva i potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći*

Farmaceutu su veoma pristupačan izvor informacija o lekovima i zbrinjavanju lakših zdravstvenih problema i trudnice im se veoma često obraćaju za pomoć (136). Zbog toga su odgovarajuća znanja upravo za tretiranje lakših zdravstvenih problema farmaceutima neophodna. Preporuke za smanjenje i ublažavanje uobičajenih simptoma koji se javljaju za vreme trudnoće date su u Nacionalnom vodiču za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Ministarstva zdravlja Republike Srbije „Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće“ i Kliničkom vodiču Engleskog Instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*) „Prenatalna zdravstvena zaštita zdravih trudnica“ (183, 184). Prema preporukama koje su navedene u pomenutim vodičima, evaluirani su odgovori naših farmaceuta za situacije ispitivane u ovom radu.

Prva predviđena situacija iz prakse odnosila se na tretiranje bola u leđima. Bol u sakralnom predelu leđa čest je kod trudnica, a vodiči za ovu situaciju preporučuju nefarmakološke mere. Savetuju se umereno kretanje, plivanje, vežbe i fizikalna terapija, koji mogu smanjiti bol. Pažnju treba obratiti na poreklo bola, jer bol u leđima može biti uzrokovan i prevremenim kontrakcijama (183, 184). Bez obzira na preporuke, polovina ispitivanih farmaceuta preporučila je samo uzimanje leka, bez saveta o umerenoj fizičkoj aktivnosti. Odgovarajući savet bez dodatne terapije preporučila je petina ispitanika, isto koliko i savet uz primenu leka. Iako je

najveći broj farmaceuta savetovao primenu paracetamola, 63% farmaceuta, nekoliko njih, 1,6%, savetovao je i oralnu primenu NSAIL. S obzirom da je tražen savet za bol u leđima kod trudnice u trećem trimestru trudnoće, kada primena NSAIL nosi značajan rizik za plod (D FDA kategorija lekova u trudnoći), uočava se nedostatak adekvatnih informacija kod određenog broja farmaceuta o bezbednosti NSAIL pri primeni u trudnoći. Pored toga, većini farmaceuta potrebna su i dodatna znanja o nefarmakološkim merama koje imaju značaja u tretiranju simptoma bola u leđima kod trudnica.

Druga predviđena situacija iz prakse odnosila se na tretiranje bola u nogama i osećaj teških nogu. Navedeni simptomi često potiču od varikoznih vena (proširenih vena), stanja koje se neretko dešava u trudnoći. Varikozne vene povećavaju rizik za pojavu tromboembolija (aOR 2,4, 95% CI: 1,04-5,40), jednog od vodećih faktora maternalnog morbiditeta i mortaliteta u svetu (185). Kako bi se olakšali simptomi, u slučaju kada se potvrdi postojanje varikoznih vena, savetuje se primena čarapa za vene (183, 184). Međutim, nošenje čarapa za vene samo smanjuje simptome, ali ne sprečava pojavu novih variksa. Zbog toga kontrola kod lekara mora biti redovna. Poseban oprez i adekvatna kontrola trudnica mora biti prisutna u slučaju postojanja drugih faktora rizika za pojavu tromboembolije (npr. starost preko 35 godina, srčane bolesti, srpasta anemija, sistemski eritematozni lupus) (185).

Gotovo polovina farmaceuta pružila je odgovarajući savet trudnicama kod bola u nogama (npr. umereno kretanje). Međutim svega 2 farmaceuta posavetovalo je primenu čarapa za vene, dok je manje od 10% farmaceuta savetovalo posetu lekaru. Četvrtina farmaceuta savetovala je primenu gela na bazi heparina. Heparin, bilo niskomolekularni ili nefrakcionisani, ne prolazi placentu, i ne predstavlja lek koji nosi rizik za plod čak i kada se primenjuje intravenski, tako da nema rizika od lokalne primene. Četvrtina farmaceuta savetovala je primenu krema i gelova na biljnoj bazi, što može trenutno pomoći u otklanjanju simptoma, ali ne može prevenirati pojavu variksa i tromba, i posledičnu tromboemboliju. Iz uočenih rezultata se jasno vidi da su farmaceutima neophodne dodatne informacije o prepoznavanju simptoma koji mogu ukazati na varikozne vene, kao i informacije o

potencijalnim rizicima i značaju blagovremenog upućivanju trudnice lekaru radi zbrinjavanja i daljeg praćenja.

Treća situacija iz prakse u kojoj se tražila pomoć od farmaceuta u ublažavanju simptoma bila je izrazita mučnina i povraćanje. Mučnina i povraćanje se javljaju u čak 50-90% trudnoća i najčešće su praćeni blagim do umerenim simptomima (186). Međutim, u 0,5-2% trudnoća javlja se *hyperemesis gravidarum*, stanje praćeno perzistentnim povraćanjem, dehidratacijom i gubitkom u težini, koje često zahteva i hospitalizaciju (186). Kod umerenih simptoma preporučuje se korigovanje načina ishrane, što je u našem istraživanju preporučilo nešto više od trećine farmaceuta. Ukoliko simptomi progrediraju, preporučuju se antihistaminici, koje ni jedan farmaceut nije preporučio, i vitamin B6, koji je preporučilo nešto više od trećine farmaceuta (183, 184). Promena higijensko-dijetetskog režima ima svoje značajno mesto u smanjenju simptoma mučnine i povraćanja. Međutim, kada su simptomi izraženiji potrebno je uključiti i terapiju lekovima, što za farmaceute znači da ili trudnicu upute lekaru (antihistaminici imaju režim izdavanja na recept), ili da preporuče uzimanje vitamina B6. Potreba za dodatnom edukacijom farmaceuta o terapiji mučnine i povraćanju u trudnoći postoji.

U terapiji prehlade, blago povišene temperature i curenja nosa farmaceuti su uglavnom savetovali snižavanje temperature paracetamolom, upotrebu vitamina C i dovoljan unos tečnosti i odmaranje, što je sasvim opravdano. Ipak, 2 farmaceuta su preporučila upotrebu antibiotika. Antibiotike, kao lekove koji se izdaju na recept, može propisati isključivo lekar, i to, ukoliko antibiotska terapija nije hitna, treba sačekati rezultate antibiograma. Pri tome, iako su trudnice osetljiva grupa, blagi simptomi prehlade i gripa često ne zahtevaju upotrebu antibiotske terapije, već samo simptomatsko lečenje.

U otklanjanju neprijatnih simptoma usled konstipacije na prvom mestu se savetuje adekvatna ishrana (cerealije, toplo, kašasto), a zatim i blaga laksativna sredstva (183, 184). U Britanskom nacionalnom registru se preporučuje, ukoliko odgovarajuća ishrana ne pomaže, na prvom mestu, uzimanje laksativa koji bubre u crevima i ubrzavaju peristaltiku creva. Isti izvor, nakon toga savetuju osmotske laksative (npr. laktuloza), a, ukoliko je baš neophodno, stimulativne laksative (npr. sena) (187). Prema drugim izvorima, stimulativne laksative na bazi sene ipak treba

izbegavati u trudnoći, a terapijom izbora za regulisanje konstipacije, nakon promene režima ishrane, smatra se upotreba laksativa na bazi polietilenglikola (makrogola) (188). Jedna petina farmaceuta dala je samo savet o adekvatnoj ishrani, dok je trećina njih uz savet o ishrani preporučila i uzimanje laktuloze, biljni proizvod ili glicerolske supozitorije. Pri tome, od biljnih proizvoda savetovani su najviše proizvodi na bazi bokvice (*Plantago Ovata*), što je u skladu sa preporukama. Makrogole, iako su prisutni na našem tržištu, ni jedan farmaceut nije preporučio trudnici. Glicerolske supozitorije je preporučila jedna četvrtina farmaceuta, ali, iako blag laksativ, glicerolske supozitorije se ne spominje u preporukama za terapiju konstipacije u trudnoći. Kako ni jedan farmaceut nije savetovao uzimanje makrogola kod konstipacije u trudnoći pokazan je još jedan nedostatak u informisanosti farmaceuta o bezbednom tretiranju lakših simptoma u trudnoći.

Druge slične studije koje su ispitivale znanja i stavove farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći, takođe su došle do zaključaka o nedostatku odgovarajućih znanja u ovoj oblasti. Merlob i saradnici su pokazali da manje od 10% farmaceuta pruža odgovarajući savet pri izdavanju leka trudnici (189). Sa druge strane, Lyszkiewicz i saradnici su pokazali da mali broj farmaceuta pruža trudnicama informacije zasnovane na dokazima, a veliki broj farmaceuta trudnice upućuje lekaru (190). Damased-Michel i saradnici su pokazali da farmaceuti uglavnom savetuju upotrebu homeopatskih lekova, a kada su u pitanju lekovi na recept, uočeno je pružanje farmakološki nelogičnih saveta i preporučivanja lekova za koje nedostaju dokazi o riziku za plod ili čak mogu biti štetni za plod (133). Vanham i saradnici, iako na osnovu pilot studije, tvrde da su informacije koje farmaceuti pružaju trudnicama odgovarajuće, ali uočavaju da prostor za poboljšanje postoji, posebno na nivou komunikacije pri izdavanju lekova, zatim, na nivou nefarmakološkiš preporuka i saveta, kao i na nivou doziranja i odabira odgovarajućeg leka (191).

Pored istraživanja stavova farmaceuta po pitanju zbrinjavanja lakših simptoma kod trudnica, istraživan je i potencijalni doprinos farmaceuta pri izdavanju lekova, prepoznavanjem lekova koji nisu bezbedni za plod i za koje bi, uz dogovor sa lekarom, mogla biti nađena adekvatna, bezbednija zamena. Polovina farmaceuta prijavila je iskustvo da se susrela sa receptom za trudnicu na kom je bio

propisan nebezbedan lek za plod, što je veliki broj s obzirom na činjenicu da je polovina farmaceuta bila zaposlena u privatnim apotekama gde se lekovi na recept nisu izdavali u vreme sprovođenja istraživanja. Isto toliko farmaceuta kontaktiralo je lekara koji je lek propisao, a skoro polovina kontaktiranih lekara prihvatilo je sugestiju farmaceuta i promenila terapiju. Skoro polovina kontakata ostvarena je zbog propisivanja antibakterijskih lekova za sistemsku primenu (npr. doksiciklin, ciprofloksacin). Iako su u najvećem broju slučajeva lekara kontaktirali opravdano, izvestan broj poziva od strane farmaceuta načinjen je, a da je u pitanju lek bezbedan za plod (npr. metoklopramid, eritromicin, azitromicin, cefiksime). Navedeni slučajevi ukazuju na činjenicu da bi dodatna edukacija o bezbednosti lekova za plod bila korisna za farmaceute.

Iako je potencijalni doprinos farmaceuta kod upotrebe lekova u trudnoći ogleda u prepoznavanju simptoma za koje je neophodna poseta lekaru, u odabiru odgovarajućeg leka bez recepta za tretiranje lakših simptoma, a iznad svega, u prepoznavanju i preporuci za izbegavanje upotrebe lekova sa rizikom za plod, bilo da su oni propisani na recept ili se mogu kupiti bez recepta, rezultati dosadašnjih studija sa kojima naši rezultati koreliraju, ukazuju na određene nedostatke (133-135). Zajedničko za sve je uočeni nedostatak u pogledu odgovarajućih znanja farmaceuta kada je u pitanju zbrinjavanje lakših zdravstvenih tegoba kod trudnica, a koji se ogleda u nedovoljnom savetovanju nefarmakoloških mera i neprepoznavanju ozbiljnih simptoma kada trudnicu treba uputiti lekaru. Kada je u pitanju upotreba lekova u trudnoći i saveti u vezi sa lekovima, uočavaju se propusti u vidu preporučivanja lekova koji nisu bezbedni za plod, kao i u davanju prednosti farmakološkoj, umesto nefarmakološkoj terapiji. Međutim, svoju ulogu kod izdavanja lekova u upućivanju sugestije lekaru kada je propisan nebezbedan lek za plod, farmaceuti savesno obavljaju, što je preuslov za ostvarivanje značajnog doprinosa u upotrebi bezbednih lekova u trudnoći. Ipak, uočeni rezultati ukazuju da je neophodna dodatna edukacija farmaceuta u oblasti terapije i farmakoterapije u trudnoći, kao i priprema stručne literature iz oblasti savetovanja/intervencija u specifičnim stanjima u vezi sa trudnoćom.

## 6. Zaključak

Ukupna upotreba lekova u trudnoći, uključujući i lekove na recept i lekove bez recepta, bila je manja u prvom trimestru trudnoće, u odnosu na drugi i treći trimestar. Ipak, kako je ukupna upotreba lekova u prvih šest meseci trudnoće bila veća u odnosu na šest meseci pre trudnoće, zaključuje se da trudnice imaju veću potrebu za medikacijom u odnosu na žene reproduktivnog doba koje nisu trudne. Kako su najviše korišćeni lekovi pre trudnoće bili lekovi za muskulo-skeletni sistem, nervni sistem i respiratorni sistem, a tokom trudnoće lekovi za genito-urinarni sistem i polni hormoni, antibiotici za sistemsku upotrebu i lekovi za nervni i kardiovaskularni sistem, zaključuje se da trudnoća, iako fiziološko stanje, ipak dovodi do promena u zdravstvenom stanju žene koje uzrokuje, ne samo veće, već i drugačije potrebe za lekovima u odnosu na reproduktivni period van trudnoće. Velika upotreba lekova D FDA kategorije u trudnoći, uzrokovana, prvenstveno, velikom upotrebom progesterona, ukazuje na potencijalno veliku izloženost lekovima koji nose dokazan rizik za plod, a uzroke uočene propisivačke prakse u vezi sa progesteronom treba dodatno ispitati.

Smanjenje upotrebe lekova bez recepta u trudnoći u odnosu na period pre trudnoće, kao i smanjenje upotrebe ovih lekova iz trimestra u trimestar ukazuje na svest ispitanica o rizicima za plod koji mogu poticati i od lekova koji se koriste u samomedikaciji. Sa druge strane, povećanje upotrebe lekova na recept, kako poredeći period pre trudnoće i trudnoću, tako i trimestre trudnoće redom, navode na zaključak da se zdravstveno stanje trudnica komplikuje kako trudnoća odmiče.

Rezultati istraživanja su pokazali da određeni socio-ekonomski faktori i faktori životnog stila imaju nezavistan uticaj na upotrebu lekova pre i tokom trudnoće, i pored uticaja prisutnih hroničnih bolesti ispitanica. To je stvorilo uslove za određivanje klastera žena koje imaju veću šansu za upotrebu lekova u posmatranim periodima.

U periodu pre trudnoće može se očekivati da će žene koje imaju prihod veći od 300 EUR po članu domaćinstva imati i veću šansu da koriste lekove bez recepta, pri čemu treba imati u vidu da žene koje su starije od 30 godina imaju manje šanse



za upotrebu ovih lekova. Istovremeno, u periodu pre trudnoće se može očekivati da će žene koje su pothranjene imati veću šansu da koriste lekove C/D FDA kategorije. Sumarno, pažnja zdravstvenih radnika trebalo bi da bude usmerena na imućnije, mlađe i pothranjene žene reproduktivnog doba, jer one mogu biti izložene potencijalno većem riziku za upotrebu lekova koji nisu bezbedni za plod.

Analiza je pokazala da je mesto stanovanja faktor od značajnog uticaja na upotrebu lekova početkom i kasnije tokom trudnoće što nameće potrebu za proverom propisivačkih navika i navika u samo-medikaciji u različitim regionima zemlje, a radi praćenja ishoda na nivou ploda i trudnoće u uslovima različitih navika u propisivanju i upotrebi lekova. Kod žena koje su već imale bar jedno dete može se očekivati upotreba lekova bez recepta u trudnoći.

Uprkos socio-ekonomskim faktorima koji odvajaju klastere žena sa većom šansom za upotrebu lekova, najznačajnijim prediktorom upotrebe lekova u trudnoći pokazala se upotreba lekova pre trudnoće. Preciznije govoreći, žene koje su koristile lekove na recept pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove u trudnoći, one koje su koristile lekove bez recepta pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove u trudnoći i žene koje su koristile C/D FDA lekove pre trudnoće imaju veću šansu da koriste ove lekove u trudnoći. Praćenje upotrebe lekova tokom perikonceptualnog perioda može omogućiti blagovremenu zamenu nebezbednog leka bezbednijih, zamenu farmakološke terapije nefarmakološkom, ukoliko je to moguće, i pružanje adekvatnih saveta u vezi sa upotrebom lekova u trudnoći, te je stoga neophodno.

Farmaceuti tokom svoje radne prakse dolaze u susret sa receptima namenjenim trudnicama, a na kojima su propisani lekovi nebezbedni za plod. Komunikacija farmaceuta sa lekarima u ovakvoj situaciji u skoro polovini slučajeva završava se promenom terapije, što predstavlja značajan doprinos preveniranju potencijalno štetnih posledica nebezbednih lekova na plod. Ipak, kada treba sami da posavetuju trudnicu o zbrinjavanju lakših zdravstvenih problema, farmaceuti često pribegavaju farmakoterapiji umesto odgovarajućim nefarmakološkim merama, a nekada savetuju i nebezbedne lekove. Dodatna edukacija farmaceuta o terapiji lakših simptoma tipičnih za trudnoću, kao i o upotrebi lekova u trudnoći je neophodna.

## 7. Literatura

1. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(5):328-43.
2. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):989-1008.
3. Dawes M, Chowienczyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(6):819-26.
4. O'Hare MF, Leahey W, Murnaghan GA, McDevitt DG. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24(4):521-4.
5. Philipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis* 1977;136(3):370-6.
6. Philipson A, Stiernstedt G, Ehrnebo M. Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefazolin in pregnant and non-pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 1987;12(2):136-44.
7. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994;35(1):122-30.
8. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia* 1994;35(1):131-5.
9. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt AM, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990;5(3):223-8.
10. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(3):115-21.
11. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J clin neurosci* 2003;10(5):543-9.
12. Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(1):1-9.

13. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980;18(2):152-61.
14. Pokrajac M. *Farmakokinetika*. 2. izdanje. Beograd: Grafolik; 2002.
15. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ, et al. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(2):573-82.
16. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, et al. developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(3):965-74.
17. Syme M, Paxton J, Keelan J. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(8):487-514.
18. Hakkola J, Pasanen M, Hukkanen J, Pelkonen O, Mäenpää J, Edwards RJ, et al. Expression of xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 forms in human full-term placenta. *Biochem Pharmacol* 1996;51(4):403-11.
19. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):166-88.
20. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, et al. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(11):911-26.
21. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH. Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72(4):330-44.
22. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:349-64.
23. Trust for America's Health. Birth defects and developmental disabilities: the search for causes and cures. 2005. Dostupno na: <http://healthyamericans.org/reports/birthdefects05/BirthDefects05.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 01.04.2013.
24. Public Health Agency of Canada. Canadian perinatal health report, 2008 edition. Dostupno na: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cphr-rspsc/pdf/cphr-rspsc08-eng.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 15.04.2013.

25. Schardein JL. Chemically induced birth defects. New York: Mercel Dekker, 2000.
26. Webster WS, Freeman JA. Prescription drugs and pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(6):949-61.
27. Strom BL, Pharmacoevidence. 4th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, 2005.
28. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313(14):837-41.
29. Briggs GG FR, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
30. Uhl K, Kennedy D, Kweder S. Risk management strategies in the Physicians' Desk Reference product labels for pregnancy category X drugs. *Drug Saf* 2002;25(12):885-92.
31. Advisory Committee on Proscription Medicines. Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. Dostupno na: <http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm>. Datum poslednjeg pristupa: 09.04.2013.
32. 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. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(8):686-92.
33. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000;23(3):245-53.
34. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician* 2010;56(3):239-41.
35. Kweder SL. Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(9):605-9.
36. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81

- 975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2006;15(8):555-64.
37. Yang T, Walker MC, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2008;17(3):270-7.
38. Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, et al. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2006;15(8):546-54.
39. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):398-407.
40. Cooper WO, Hickson GB, Ray WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18(2):106-11.
41. World Health Organization. The selection of essential drugs. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1977;(615):1-36.
42. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 1992;29(10):716-23.
43. Leck IM, Millar EL. Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. *Br Med J* 1962;2(5296):16-20.
44. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157(3):175-82.
45. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):465-73.
46. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;20(9):895-902.
47. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010;41(4):241-50.

48. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *Journal Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S337-S42.
49. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy TS. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. *Am J Obstet Gynecology* 2003;188(4):1039-45.
50. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(1):51. e1-8.
51. Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, Murphy DJ. Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2010;19(4):408-17.
52. Olesen C, Thrane N, Henriksen T, Ehrenstein V, Olsen J. Associations between socio-economic factors and the use of prescription medication during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(7):547-53.
53. Bonassi S, Magnani M, Calvi A, Repetto E, Puglisi P, Pantarotto F, et al. Factors related to drug consumption during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(7):535-40.
54. Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternall characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(1):33-40.
55. Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Aursnes I, Jacobsen G. Drug use during early pregnancy. The impact of maternal illness, outcome of prior pregnancies and socio-demographic factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(3):259-63.
56. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993;46:581-9.
57. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, Escobar GJ, Brawarsky P, Schreiber M, et al. Correlates of Prescription Drug Use during Pregnancy. *J Women Health* 2005;14(5):401-9.

58. Bercaw J, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H. The Use During Pregnancy of Prescription, Over-the-Counter, and Alternative Medications Among Hispanic Women. *Birth* 2010;37(3):211-8.
59. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):323-8.
60. Gledović Z. *Epidemiologija*. Beograd: Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet, 2009.
61. Republički zavod za statistiku. Dostupno na: <http://webrzs.statserb.sr.gov.yu/axd/en/index.php>. Datum poslednjeg pristupa: 24.04.2013.
62. Republički zavod za statistiku. *Žene i muškarci u Srbiji*. Beograd, 2011. Dostupno na: <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/00/52/50/ZeneIMuskarci.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 16.04.2013.
63. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. *Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije 2006. godine*. Beograd, 2007.
64. Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, Martinson BC, O'Connor PJ, Sherwood NE, et al. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors: prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med* 2004;27(2 Suppl):25-33.
65. Reeves MJ, Rafferty AP. Healthy lifestyle characteristics among adults in the United States, 2000. *Arch Intern Med* 2005;165(8):854-7.
66. Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. *Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2010*. Beograd, 2011.
67. Institut za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. *Zdravlje mladih u Srbiji*. Beograd, 2009.
68. Krstev S, Marinković J, Snežana S, Kocev N, Bondy SJ. Prevalence and predictors of smoking and quitting during pregnancy in Serbia: Results of a nationally representative survey. *Int J Public Health* 2012;57(6):875-83.
69. Wang X, Zuckerman B, Pearson C, Kaufman G, Chen C, Wang G, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002;287(2):195-202.

70. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(5):F351-61.
71. Herrmann M, King K, Weitzman M. Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 2008;20(2):184-90.
72. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, Von Kries R. Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol* 2003;158(11):1068-74.
73. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008;32(2):201-10.
74. Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS, Kremers SPJ, Stafleu A, Stehouwer CDA, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes*. 2013. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00141.x. [Epub ahead of print].
75. Prabhu N, Smith N, Campbell D, Craig LC, Seaton A, Helms PJ, et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. *Thorax* 2010;65(3):235-40.
76. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b1081.
77. Landau LI. Tobacco smoke exposure and tracking of lung function into adult life. *Paediatr Respir Rev* 2008;9(5):39-43.
78. Xepapadaki P, Manios Y, Liarigkovinos T, Grammatikaki E, Douladiris N, Kortsalioudaki C, et al. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(5):423-9.
79. Ekblad M, Korkeila J, Parkkola R, Lapinleimu H, Haataja L, Lehtonen L. Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. *J Pediatr* 2010;156(2):185-90.



80. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al. Smoking during Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder in a Finnish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013;27(2):266-74.
81. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108.
82. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Exercise during pregnancy and the postpartum period. Number 267. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1):171-3.
83. Wolfe LA, Al Davies G. Canadian guidelines for exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46(2):488-95.
84. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Setting standards to improve women's health. Exercise in Pregnancy. RCOG, Statement. No 4.2006. Dostupno na: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/exercise-pregnancy>. Datum poslednjeg pristupa: 06.04.2013.
85. Kluge J, Hall D, Louw Q, Theron G, Grové D. Specific exercises to treat pregnancy-related low back pain in a South African population. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113(3):187-91.
86. Pennick VE, Young G. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD001139.
87. Ko PC, Liang CC, Chang SD, Lee JT, Chao AS, Cheng PJ. A randomized controlled trial of antenatal pelvic floor exercises to prevent and treat urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2011;22(1):17-22.
88. Mason L, Roe B, Wong H, Davies J, Bamber J. The role of antenatal pelvic floor muscle exercises in prevention of postpartum stress incontinence: a randomised controlled trial. *J Clinical Nurs* 2010;19(19-20):2777-86.
89. Bø K, Haakstad LAH. Is pelvic floor muscle training effective when taught in a general fitness class in pregnancy? A randomised controlled trial. *Physiotherapy* 2011;97(3):190-5.
90. Hui A, Back L, Ludwig S, Gardiner P, Sevenhuysen G, Dean H, et al. Lifestyle intervention on diet and exercise reduced excessive gestational weight gain

- in pregnant women under a randomised controlled trial. *BJOG* 2012;119(1):70-7.
91. Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MA, Siani S, Pinto e Silva JL. The effect of an antenatal physical exercise programme on maternal/perinatal outcomes and quality of life in overweight and obese pregnant women: a randomised clinical trial. *BJOG* 2011;118(12):1455-63.
  92. Haakstad LAH, Bø K. Effect of regular exercise on prevention of excessive weight gain in pregnancy: A randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(2):116-25.
  93. Phelan S, Phipps MG, Abrams B, Darroch F, Schaffner A, Wing RR. Randomized trial of a behavioral intervention to prevent excessive gestational weight gain: the Fit for Delivery Study. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):772-9.
  94. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Eggebø TM, Carlsen SM, Mørkved S. Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119(1):29-36.
  95. Barakat R, Cordero Y, Coteron J, Luaces M, Montejo R. Exercise during pregnancy improves maternal glucose screen at 24-28 weeks: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2012;46(9):656-61.
  96. de Barros MC, Lopes MA, Francisco RP, Sapienza AD, Zugaib M. Resistance exercise and glycemic control in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):556. e1-6.
  97. DiNallo JM, Downs DS. The role of exercise in preventing and treating gestational diabetes: a comprehensive review and recommendations for future research. *J Appl Biobehav Res* 2007;12(3-4):141-77.
  98. Robledo-Colonia AF, Sandoval-Restrepo N, Mosquera-Valderrama YF, Escobar-Hurtado C, Ramírez-Vélez R. Aerobic exercise training during pregnancy reduces depressive symptoms in nulliparous women: a randomised trial. *J Physiother* 2012;58(1):9-15.
  99. Songøygard KM, Stafne SN, Evensen KAI, Salvesen KÅ, Vik T, Mørkved S. Does exercise during pregnancy prevent postnatal depression? A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(1):62-7.

100. Haakstad L, Bø K. Exercise in pregnant women and birth weight: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:66.
101. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegaln KM. Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db82.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 12.04.2013.
102. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 2006;184(2):56-9.
103. McIntyre HD, Gibbons KS, Flenady VJ, Callaway LK. Overweight and obesity in Australian mothers: epidemic or endemic. *Med J Aust* 2012;196(3):184-8.
104. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(5):1189-93.
105. Isaacs JD, Magann EF, Martin RW, Chauhan SP, Morrison JC. Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy. *J perinatol* 1994;14(2):10-4.
106. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1242S-8S.
107. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1175-82.
108. Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD, Aubry RH, Artal R. Association between pre-pregnancy obesity and the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1997;89(2):213-6.
109. Johnson SR, Kolberg BH, Varner MW, Railsback LD. Maternal obesity and pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164(5):431-7.
110. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):97-102.
111. Kliegman RM, Gross T. Perinatal problems of the obese mother and her infant. *Obstet Gynecol* 1985;66(3):299-305.

112. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, Batterham A, Wilkinson J, Summerbell CD. Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36 821 women over a 15-year period. *BJOG* 2007;114(2):187-94.
113. Leung TY, Leung TN, Sahota DS, Chan OK, Chan LW, Fung TY, et al. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. *BJOG*: 2008;115(12):1529-37.
114. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011;40(1):65-101.
115. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SruFÄi, Henriksen TB, Secher NJr. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol* 2002;37(1):87-92.
116. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(4):194-200.
117. Jones K, Smith D. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;302(7836):999-1001.
118. Randall CL. Alcohol and pregnancy: highlights from three decades of research. *J Stud Alcohol* 2001;62(5):554-61.
119. Jones KL. From recognition to responsibility: Josef Warkany, David Smith, and the fetal alcohol syndrome in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(1):13-20.
120. O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W. Prenatal alcohol exposure and attention, learning and intellectual ability at 14 years: a prospective longitudinal study. *Early Hum Dev* 2007;83(2):115-23.
121. Cottencin O, Nandrino J-L, Karila L, Mezerette C, Danel T. A case-comparison study of executive functions in alcohol-dependent adults with maternal history of alcoholism. *Eur Psychiatry* 2009;24(3):195-200.
122. Adnams CM, Sorour P, Kalberg WO, Kodituwakku PW, Perold MD, Kotze A, September S, Castle B, Gossage JP, May PA. Language and literacy outcomes

- from a pilot intervention study for children with fetal alcohol spectrum disorders in South Africa. *Alcohol* 2007;41(6):403-14.
- 123.** Polygenis D, Wharton S, Malmberg C, Sherman N, Kennedy D, Koren G, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: a meta-analysis. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20(1):61-7.
- 124.** Gradski zavod za javno zdravlje. Zdravstveno stanje stanovništva Beograda 2007. Beograd, 2008.
- 125.** Lozanović-Miladinović D. Studija zdravstvenog stanja i zdravstvene zaštite žena, dece i omladine u Republici Srbiji 1991-2007. Beograd: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić“, 2009.
- 126.** Ministarstvo omladine i sporta Republike Srbije. Nacionalna strategija za mlade. Beograd, 2008.
- 127.** Chah A. Pharmacy Intervention in the Medication-use Process – The role of pharmacist in improving patient safety. Dostupno na: <http://www.fip.org/files/fip/Patient%20Safety/PatientSafetyAdvidShah.pdf>, Datum poslednjeg pristupa: 05.05.2013.
- 128.** Mørkved S, Bø K, Schei B, Salvesen KA. Pelvic floor muscle training during pregnancy to prevent urinary incontinence: a single-blind randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):313-9.
- 129.** Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. *Br J Clin Pharmacol* 2013. DOI: 10.1111/bcp.12140.
- 130.** Bereznicki BJ, Peterson G, Jackson S, Walters EH, George J, Stewart K, et al. Uptake and effectiveness of a community pharmacy intervention programme to improve asthma management. *J Clin Pharm Ther* 2013;38(3):212-8.
- 131.** Marques LA, Galduróz JC, Fernandes MR, Oliveira CC, Beijo LA, Noto AR. Assessment of the Effectiveness of Pharmacotherapy Follow-up in Patients Treated for Depression. *J Manag Care Pharm* 2013;19(3):218-27.
- 132.** Bruhn H, Bond C, Elliott A, Hannaford P, Lee A, McNamee P, et al. Pharmacist-led management of chronic pain in primary care: results from a randomised controlled exploratory trial. *BMJ Open* 2013;3(4) pii: e002361.

133. Damase-Michel C, Vie C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(10):711-5.
134. Ragland D, Briggs GG, Wasik M, Kelsey JJ, Ferreira E, Abe-Fukushima W, et al. Obstetrical opportunities: will pharmacy ever realize them? *Ann Pharmacother* 2012;46(2):297-300.
135. Samuel N, Einarson A. Medication management during pregnancy: role of the pharmacist. *Int J Clin Pharm* 2011;33(6):882-5.
136. Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(2):207-14.
137. Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Sl. Glasnik RS 107/05, 72/09, 88/10, 57/11.
138. Pravilnik o nomenklaturi zdravstvenih usluga na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Sl. Glasnik RS 24/09.
139. World Health Organization. Body mass index classification. Dostupno na: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). Datum poslednjeg pristupa: 06.05.2013.
140. World Health Organization. ATC/DDD index 2012. Dostupno na: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Datum poslednjeg pristupa: 07.05.2013.
141. Đukić Lj. Nacionalni registar lekova 2010. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, 2010.
142. Narodna banka Srbije. Monetarni pregled. Dostupno na: <http://www.nbs.rs/internet/english/80/index.html>. Datum poslednjeg pristupa: 12.04.2013.
143. De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Ayme S, et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. *J Clin Epidemiol* 1999;52(10):977-82.
144. Kebede B, Gedif T, Getachew A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(6):462-8.

145. Rohra DK, Das N, Azam SI, Solangi NA, Memon Z, Shaikh AM, et al. Drug-prescribing patterns during pregnancy in the tertiary care hospitals of Pakistan: A cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:24-8.
146. Stephansson O, Granath F, Svensson T, Haglund B, Ekblom A, Kieler H. Drug use during pregnancy in Sweden - Assessed by the prescribed drug register and the medical birth register. *Clin Epidemiol* 2011;3:43-50.
147. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(5):653-60.
148. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: Analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(90):659-66.
149. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003927.
150. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004733.
151. Olesen C, Hald Steffensen F, Lauge Nielsen G, Jong-van den Berg L, Olsen J, Toft Sørensen H. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55(2):139-44.
152. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation - a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(2):127-33.
153. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(6):598-600.
154. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened

- abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril* 2007;87(3):613-8.
155. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003511.
  156. Thach T. Progestogen for preventing miscarriage: RHL commentary (last revised: 8 March 2006). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization 2006: Dostupno na: [http://apps.who.int/rhl/pregnancy\\_childbirth/antenatal\\_care/miscarriage/cd003511\\_thacht/en/index.html](http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/miscarriage/cd003511_thacht/en/index.html). Datum poslednjeg pristupa 09.05.2013.
  157. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, De Jong-Van Den Berg LT. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113(5):559-68.
  158. Nordeng H EA, Nesheim B.I, Jacobsen G Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. *Norweg J Epidemiol* 2001;11:97-103.
  159. Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60(5):355-61.
  160. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77(4):268-79.
  161. Nielsen GL, Sørensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322(7281):266-70.
  162. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54(2):84-92.
  163. 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.



164. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356(9243):1735-6.
165. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):839-46.
166. Marchetti F, Romero M, Bonati M, Tognoni G. Use of psychotropic drugs during pregnancy. A report of the international co-operative drug use in pregnancy (DUP) study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(6):495-501.
167. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998;317(7162):839-43.
168. Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(1):46-8.
169. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of Commonly Used Benzodiazepines on the Fetus, the Neonate, and the Nursing Infant. *Psychiatr Serv* 2002;53(1):39-49.
170. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;35(1):3-8.
171. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):771-7.
172. Verstappen GMPJ, Smolders EJ, Munster JM, Aarnoudse JG, Hak E. Prevalence and predictors of over-the-counter medication use among pregnant women: a cross-sectional study in the Netherlands. *BMC Public Health* 2013;13:185.
173. Mikou S, Buire A-C, Trenque T. Over the counter medication in pregnant women. *Therapie* 2008;63(6):415-8.
174. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf* 2004;27(12):899-908.

175. De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, Pen´a-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007950.
176. Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: Why, who, when, how much, and how. *Biofactors* 2011;37(4):272-9.
177. European surveillance of congenital anomalies. Special report: Prevention on neural tube defect by periconceptual folic acid supplementation in Europe. Dostupno na: <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-I.pdf>. Datum poslednjeg pristupa 05.05.2013.
178. Lee E, Maneno MK, Smith L, Weiss SR, Zuckerman IH, Wutoh AK, et al. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(8):537-45.
179. Morgan MA, Cragan JD, Goldenberg RL, Rasmussen SA, Schulkin J. Management of prescription and nonprescription drug use during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(8):813-9.
180. Olesen C, Søndergaard C, Thrane N, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J. Do pregnant women report use of dispensed medications? *Epidemiology* 2001;12(5):497-501.
181. Republički zavod za statistiku. Demografska statistika u Republici Srbiji 2010. ISSN 0084-4357. Dostupno na: <http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/Public/PageView.aspx?pKey=164>. Datum poslednjeg pristupa: 23.04.2013.
182. Republički zavod za statistiku. Potrošnja stanovništva 2010. Dostupno na: [http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/00/48/22/S-GS-Potrosnja\\_stanovnistva.pdf](http://webrzs.stat.gov.rs/WebSite/repository/documents/00/00/48/22/S-GS-Potrosnja_stanovnistva.pdf). Datum poslednjeg pristupa: 23.04.2013.
183. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti „Zdravstvena zaštita žena u toku trudnoće“ Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/Zdravstvena%20zastita%20zena%20u%20toku%20trudnoce.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 25.04.2013.

184. National Institute for Health and Clinical Excellence. Routine antenatal care for healthy pregnant women. 2008. Dostupno na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG062PublicInfo.pdf>. Datum poslednjeg pristupa: 25.04.2013.
185. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2012;129(6):673-80.
186. Kramer J, Bowen A, Stewart N, Muhajarine N. Nausea and Vomiting of Pregnancy: Prevalence, Severity and Relation to Psychosocial Health. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2013;38(1):21-7.
187. Shafe AC, Lee S, Dalrymple JS, Whorwell PJ. The LUCK study: Laxative Usage in patients with GP-diagnosed Constipation in the UK, within the general population and in pregnancy. An epidemiological study using the General Practice Research Database (GPRD). *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4(6):343-63.
188. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, Kamm MA, Scholmerich J, Berstad A, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(3):291-301.
189. Merlob P, Stahl B, Kaplan B. Drug use in pregnancy and breast feeding: the role of the pharmacist. *Int J Risk Saf Med* 1998;11:45-7.
190. Lyszkiewicz DA, Koren G, Einarson A, Gerichhausen S, Bornsdottir I, Einarson TR. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. *Pharm World Sci* 2001;23(2):76-81.
191. Vanham D, Spinewine A. Evaluation of the quality of counseling provided by community pharmacists to pregnant women. *J Pharm Belg* 2010;3:68-74.

## 8. Prilozi

Prilog 1: Pregled rezultata studija upotrebe lekova u trudnoći

Autor, godina	Zemlja (region)	Izvor podataka	R	BR	Period upotrebe lekova, % trudnica					
					PT	1.T	2.T	3.T	Ukupno u trudnoći	Nakon porođaja
Andrade S, i sar, 2004, (40)	SAD (nacionalni nivo)	Baza izdatih lekova	+	-	-	39,0 <sup>a</sup>	34,4 <sup>a</sup>	37,9 <sup>a</sup>	82,0 64,0 <sup>a</sup>	+
De Vigan C, i sar, 1999, (143)	Francuska (Pariz)	Standardizovani upitnik	+	+	19,0 <sup>b</sup>	50,3	55,0	65,0	80,8 <sup>c</sup>	-
	Francuska (Buš -di-Ron)		+	+	18,0 <sup>b</sup>	44,2	49,0	61,0	74,2 <sup>c</sup>	-
	Velika Britanija (Glazgov)		+	+	8,0 <sup>b</sup>	22,5	21,0	21,0	46,3 <sup>c</sup>	-
	Italija (Emilia- Romanja)		+	+	12,0 <sup>b</sup>	28,8	31,0	33,0	54,2 <sup>c</sup>	-
	Italija (Toskana)		+	+	12,0 <sup>b</sup>	35,0	42,0	32,0	55,0 <sup>c</sup>	-
	Holandija (Groningen)		+	+	16,0 <sup>b</sup>	27,1	34,0	38,0	57,8 <sup>c</sup>	-
Stephansson O, i sar, 2011, (146)	Švedska (nacionalni nivo)	Baza propisanih lekova	+	-	36,2 <sup>d</sup>	35,2	31,1	28,7	57,6	50,9 <sup>e</sup>
Engeland A, i sar, 2008, (147)	Norveška (nacionalni nivo)	Baza propisanih lekova	+	-	39,3 <sup>d</sup>	32,8	28,6	29,0	57,0	57,2 <sup>e</sup>
Olesen C, i sar, 1999, (151)	Danska (Severni Jutland)	Baza propisanih lekova	+	-	23,4 <sup>d</sup>	21,6	19,1	20,8	44,2	34,7 <sup>e</sup>
Bakker MK, i sar, 2006, (157)	Holandija (nacionalni nivo)	Baza propisanih i izdatih lekova	+	-	43,2 <sup>f</sup> 43,3 <sup>d</sup>	43,6	49,3	60,8	79,1	68,0 <sup>e</sup>
Egen-Lape V, i sar, 2004, (148)	Nemačka (nacionalni nivo)	Baza fonda za zdravstveno osiguranje	+	-	49,8 <sup>f</sup> 49,1 <sup>d</sup> 48,5 <sup>f,a</sup> 48,1 <sup>d,a</sup>	69,7 53,6 <sup>a</sup>	80,7 55,7 <sup>a</sup>	85,2 59,9 <sup>a</sup>	96,4 85,2 <sup>a</sup>	52,2 <sup>e</sup> 40,6 <sup>g</sup> 45,4 <sup>e,a</sup> 38,8 <sup>g,a</sup>

## Prilog 1: Pregled rezultata studija upotrebe lekova u trudnoći (nastavak)

Autor, godina	Zemlja (region)	Izvor podataka	R	BR	Period upotrebe lekova, % trudnica					
					PT	1.T	2.T	3.T	Ukupno u trudnoći	Nakon porođaja
Donati S. i sar, 2000, (59)	Italija  (13 regiona)	Upitnik	+	+	-	30,7	45,6	50,5	75,4	-

R- lekovi na recept; BR – lekovi bez recepta, PT – pre trudnoće; 1.T – 1. trimestar, 2.T – 2.

trimestar; 3.T - treći trimestar ; SAD – Sjedinjene Američke države

<sup>a</sup> Isključujući vitamine i minerale

<sup>b</sup> 1 mesec pre trudnoće

<sup>c</sup> Uključujući 1 mesec pre trudnoće

<sup>d</sup> 3 meseca pre trudnoće

<sup>e</sup> 3 meseca nakon porođaja

<sup>f</sup> 3–6 meseci pre trudnoće

<sup>g</sup> 3–6 meseci nakon porođaja

## Prilog 2: Upitnik za trudnice

**1. Koliko godina imate ?\_\_\_\_\_**

**2. Koja Vam je ovo trudnoća po redu? \_\_\_\_\_**

**3. Upišite Vašu:**

visinu \_\_\_\_\_;

mesec trudnoće \_\_\_\_\_;

trenutnu težinu \_\_\_\_\_;

težinu pre trudnoće\_\_\_\_\_ .

**4. Zaokružite najviši stepen Vašeg obrazovanja:**

a) 4 razreda osnovne škole

d) viša škola

b) 8 razreda osnovne škole

e) fakultet

c) srednja škola

f) specijalizacija, magisterijum, doktorat

**5. Koliki Vam je prosečan prihod po članu domaćinstva u dinarima?**

a) manje od 4 hiljade

e) 31-45 hiljada

b) 4 do 8 hiljada

f) 46 do 70 hiljada

c) 9 do 15 hiljada

g) više od 70 hiljada

d) 16-30 hiljada

**6. Navedite sa kim živite (npr. mužem, decom, roditeljima, majkom,...):**

---

**7. Koliko cigareta pušite dnevno?**

a) nisam pušač

d) 6 – 10 (do pola paklice)

b) ne pušim od kada sam saznala  
da sam trudna

e) 11-20 (do jedne paklice)

f) više od 20 (više od jedne paklice)

c) do 5

**8. Koliko obično pijete u toku dana (čaša piva, vina ili čašica rakije ili drugog žestokog pića)?**

a) ne pijem

d) tri

b) jednu

e) četiri i više

c) dve

f) ne znam

**9. Koliko puta nedeljno upražnjavate neku vrstu rekreacije (šetnja najmanje 30 minuta, vežbe za trudnice najmanje 15 minuta, joga, plivanje...)?**

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| a) ne upražnjavam | d) tri puta    |
| b) jednom         | e) 4-6 puta    |
| c) dva puta       | f) svakodnevno |

**10. Koliko sati dnevno gledate televiziju?**

- |                      |                  |
|----------------------|------------------|
| a) ne gledam         | c) 3-4 sati      |
| b) manje od dva sata | d) 5 i više sati |

**11. Koliko obroka (uključujući užinu) najčešće imate u toku dana?**

- |                 |                |
|-----------------|----------------|
| a) jedan do dva | d) pet         |
| b) tri          | e) šest i više |
| c) četiri       | f) ne znam     |

**12. Da li i koliko često jedete cerealije (musli, semenke, koštunjavo voće (badem, orah, lešnik,...))**

- |                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| a) jednom dnevno    | c) do tri puta nedeljno |
| b) više puta dnevno | d) ne jedem cerealije   |

**13. Da li i koliko često uzimate sveže voće i povrće?**

- |                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| a) jednom dnevno    | c) do tri puta nedeljno         |
| b) više puta dnevno | d) ne jedem sveže voće i povrće |

**14. Da li ste imali problema sa mučninom i povraćanjem tokom prva tri meseca trudnoće?**

- |                            |
|----------------------------|
| a) ne                      |
| b) da, blagih i povremenih |
| c) da, jakih i teških      |

**15. Da li Vam je pre trudnoće lekar utvrdio postojanje neke dugotrajne i/ili nasledne bolesti? ZAOKRUŽITE SVE BOLESTI OD KOJIH STE BOLOVALI/ BOLUJETE**

- a) astma
- b) šećerna bolest
- c) povećana aktivnost štitne žlezde – (hipertireoza) (izgubili ste u težini, nervozni ste, imate nesanicu itd.
- d) smanjena aktivnost štitne žlezde - (hipotireoza) (dobili ste u težini, osećate zamor, depresivni ste)
- e) povišen krvni pritisak
- f) bolest srca (angina pectoris, infarkt)
- g) neka druga bolest (napisati koja) \_\_\_\_\_
- h) nemam nikakvo dugotrajno i/ili nasledno oboljenje

**16. Da li ste U PERIODU OD 6 MESECI PRE TRUDNOĆE koristili neke od sledećih lekova? ZAOKRUŽITE SVE LEKOVE KOJE STE KORISTILI, A NA CRTU UPIŠITE NAZIV LEKA**

- a) za smirenje, \_\_\_\_\_
- b) protiv bolova, \_\_\_\_\_
- c) za smanjenje krvnog pritiska, \_\_\_\_\_
- d) protiv mučnine i povraćanja, \_\_\_\_\_
- e) preparate za prehladu i grip, \_\_\_\_\_
- f) neki drugi lek (upisati koji), \_\_\_\_\_
- g) nisam koristila ni jedan lek

**17. Zaokružite sve lekove koje ste koristili TOKOM TRUDNOĆE (na crtu upišite naziv leka i povežite sa periodom trudnoće u kom ste lek koristili):**

- a) za smirenje, \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca



- b) protiv bolova, \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca
- c) za smanjenje krvnog pritiska, \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca
- d) protiv mučnine i povraćanja, \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca
- e) preparate za prehladu i grip, \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca
- f) neki drugi lek (upisati koji), \_\_\_\_\_  
1-3 meseca                      4-6 meseca                      7- 9 meseca
- g) nisam koristila ni jedan lek

**18. Da li ste i u kom periodu trudnoće uzimali folnu kiselinu (vitamin B9)**

- a) nekoliko nedelja pre trudnoće  
b) prva 3 meseca trudnoće  
c) prvih 6 meseci trudnoće  
d) tokom celog dosadašnjeg toka trudnoće  
e) nisam uzimala folnu kiselinu  
f) ne znam da li sam uzimala folnu kiselinu

**19. Koliko često ste odlazili kod ginekologa PRE TRUDNOĆE radi redovnog pregleda?**

- a) nikada pre trudnoće nisam bila kod ginekologa  
b) jednom godišnje  
c) dva puta godišnje  
d) samo kad sam imala neki problem

**20. Sa koliko godina ste prvi put imali seksualni odnos?**

- a) 9-11
- b) 12-14
- c) 15-17
- d) 18-20
- e) 21 i više
- f) ne želim da odgovorim na ovo pitanje

**21. Da li ste koristili neko od navedenih sredstava za kontracepciju u periodu pre ove ili prethodnih trudnoća:**

- a) ne, nisam
- b) kondom (prezervativ) povremeno
- c) kondom (prezervativ) stalno
- d) kontraceptivne pilule

**22. Da li ste do sada imali prekid trudnoće?** Na liniji upišite broj prekida trudnoće.

- a) ne
- b) da, namerni (*trudnoća je prekinuta iz medicinskih razloga ili niste želeli da zadržite dete*) \_\_\_\_\_
- c) da, spontani (*trudnoća je spontano prekinuta bez ičije intervencije*) \_\_\_\_\_

## Prilog 3. Upitnik za farmaceute

1. **Vaš pol je:** a) muški    b) ženski
2. **Koliko godina starosti imate?** \_\_\_\_\_
3. **Koliko godina radnog staža imate?** \_\_\_\_\_
4. **Navedite naziv opštine u kojoj se nalazi apoteka u kojoj radite:** \_\_\_\_\_
5. **Apoteka u kojoj radite je:**
  - a)    javna apoteka u držanom vlasništvu
  - b)    javna apoteka u privatnom vlasništvu
6. **Navedite šta je Vaš glavni izvor informacija o bezbednosti lekova pri upotrebi u trudnoći (zaokružiti samo jedan odgovor).**
  - a)    Publikovani naučni – stručni radovi i časopisi
  - b)    Stručne knjige, terapijski vodiči
  - c)    Kursevi i stručni sastanci u okviru kontinuirane edukacije
  - d)    Materijali i komunikacija sa stručnim saradnicima farmaceutskih kompanija
  - e)    Komunikacija sa lekarima
  - f)    Internet
  - g)    Ostalo (molimo navedite): \_\_\_\_\_
7. **Molimo Vas da, za situacije iz prakse, kratko navedete koji biste lek, dijetetski suplement (ili nešto drugo) ili nefarmakološku meru, kao farmaceut, predložili trudnici:**
  - Trudnica u 8. mesecu trudnoće se žali na bolove u leđima
  - Trudnica u 6. mesecu trudnoće se žali na bolove u nogama i osećaj teških nogu
  - Trudnica u 3. mesecu se žali na izrazite mučnine i povraćanje
  - Trudnica u 1. trimestru se žali na prehladu, blago povišenu temperaturu i curenje nosa
  - Trudnica u 7. mesecu trudnoće traži od Vas pomoć zbog problema sa konstipacijom

**8. Da li ste, kroz Vašu radnu praksu, primetili da lek koji je propisan na lekarskom receptu trudnici nije bezbedan za fetus:**

- a) da
- b) ne

**9. Da li ste ikada kontaktirali lekara zbog toga što ste smatrali da određeni lek koji je lekar propisao nije bezbedan za upotrebu kod trudnice kojoj je propisan:**

- a) da
- b) ne

**10. Ukoliko ste češće u situacija da kontaktirate lekara zbog sumnje da lek nije bezbedan za fetus, a propisan je trudnici, koliko je to često:**

- a) manje od 1 put mesečno
- b) manje od 1 put nedeljno
- c) više puta nedeljno

**11. Molimo Vas da navedete koji je to lek (lekovi) bio: \_\_\_\_\_**

**12. Kakav je najčešće bio ishod nakon Vaše sugestije i komunikacije sa lekarom:**

- a) lekar nije prihvatio ni sugestiju, niti je promenio terapiju
- b) lekar je prihvatio sugestiju, ali nije promenio terapiju
- c) lekar je prihvatio sugestiju i promenio terapiju
- d) ne sećam se

## Prilog 4. Spisak tabela

Tabela 1. Faktori od kojih zavisi teratogenost agensa.....	5
Tabela 2. Karakterizacija teratogenog efekta.....	6
Tabela 3. FDA klasifikacija lekova u trudnoći.....	11
Tabela 4. Australijska klasifikacija lekova u trudnoći.....	12
Tabela 5. Švedska klasifikacija lekova u trudnoći .....	13
Tabela 6. Razlike u označavanju riziku za plod kod 236 lekova.....	14
Tabela 7. Predlog prikaza podataka o bezbednosti lekova u trudnoći.....	15
Tabela 8. Situacije iz radne prakse .....	40
Tabela 9. Socio-ekonomske karakteristike ispitanica, N=553.....	43
Tabela 10. Životni stil ispitanica, N=553.....	44
Tabela 11. Navike u pogledu ishrane, N=553.....	45
Tabela 12. Zdravstveno stanje i kontrola zdravlja, N=553.....	46
Tabela 13. Upotreba lekova šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće prema ATC klasifikaciji, N=311.....	48
Tabela 14. Upotreba lekova šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće prema FDA klasifikaciji, N=311.....	49
Tabela 15. Upotreba lekova na recept i bez recepta šest meseci pre i u prvih šest meseci trudnoće, N=311.....	50
Tabela 16. Upotreba lekova tokom trudnoće prema ATC klasifikaciji.....	52
Tabela 17. Upotreba lekova tokom trudnoće prema FDA klasifikaciji.....	53
Tabela 18. Upotreba lekova na recept i bez recepta tokom trudnoće.....	55
Tabela 19. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće.....	57
Tabela 20. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće.....	58
Tabela 21. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova šest meseci pre trudnoće.....	59
Tabela 22. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće.....	60

Tabela 23. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće.....	61
Tabela 24. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova šest meseci pre trudnoće.....	62
Tabela 25. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept šest meseci pre trudnoće.....	63
Tabela 26. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta šest meseci pre trudnoće.....	64
Tabela 27. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova šest meseci pre trudnoće.....	65
Tabela 28. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru.....	67
Tabela 29. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru.....	68
Tabela 30. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova u prvom trimestru.....	69
Tabela 31. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru.....	71
Tabela 32. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru .....	72
Tabela 33. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova u prvom trimestru.....	73
Tabela 34. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept u prvom trimestru.....	75
Tabela 35. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta u prvom trimestru.....	76
Tabela 36. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova u prvom trimestru.....	77
Tabela 37. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće.....	79
Tabela 38. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće.....	80

Tabela 39. Uticaj socio-ekonomskih faktora na upotrebu C/D FDA kategorija lekova u prvih šest meseci trudnoće.....	81
Tabela 40. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće.....	82
Tabela 41. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće.....	83
Tabela 42. Uticaj faktora životnog stila na upotrebu C/D FDA lekova u prvih šest meseci trudnoće.....	84
Tabela 43. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova na recept u prvih šest meseci trudnoće.....	86
Tabela 44. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu lekova bez recepta u prvih šest meseci trudnoće.....	87
Tabela 45. Uticaj zdravstvenog stanja na upotrebu C/D FDA lekova u prvih šest meseci trudnoće.....	88
Tabela 46. Osnovne karakteristike ispitanika, N=119.....	90
Tabela 47. Preporuke farmaceuta za terapiju bola u nogama, N=119 .....	91
Tabela 48. Proizvodi savetovani za terapiju bola u nogama, N=119.....	92
Tabela 49. Preporuke farmaceuta za terapiju bola u leđima, N=119.....	92
Tabela 50. Proizvodi savetovani za terapiju bola u leđima, N=119.....	93
Tabela 51. Preporuke farmaceuta za terapiju mučnine i povraćanja, N=119.....	93
Tabela 52. Proizvodi savetovani u terapiji mučnine i povraćanja, N=119.....	94
Tabela 53. Preporuke farmaceuta za terapiju prehlade, blago povišene temperature i curenja iz nosa, N=119.....	95
Tabela 54. Proizvodi savetovani u terapiji prehlade uz blago povišenu temperaturu i curenje iz nosa.....	95
Tabela 55. Preporuke farmaceuta za terapiju konstipacije, N=119.....	96
Tabela 56. Proizvodi savetovani u terapiji konstipacije, N=119.....	96
Tabela 57. Kontakt sa lekarom, N=119.....	97
Tabela 58. Klasifikacija lekova usled kojih je ostvaren kontakt sa lekarom.....	98

## Biografija kandidata

Marina Odalović je rođena 17. 08. 1980. godine u Čačku. Diplomirala je na Farmaceutskom fakultetu - Univerzitet u Beogradu 2005-te godine. Tokom poslediplomskog školovanja završila je tri akademske specijalizacije na istom fakultetu (Farmaceutska zdravstvena zaštita (2007), Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa (2011) i Farmaceutski menadžment i marketing (2012)) čime je stekla zvanje specijaliste. Nakon završenog fakulteta bila je zaposlena u javnoj apoteci. Od 2007. godine zaposlena je na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu u zvanju asistenta za užu naučnu oblast Socijalna farmacija.

Autor je ili koautor 3 naučna rada u međunarodnim časopisima, 1 naučnog rada u domaćem časopisu, 16 saopštenja prezentovanih na međunarodnim i domaćim skupovima, 3 poglavlja u tematskom zborniku i održala je jedno predavanje po pozivu na međunarodnom skupu. Koautor je nastavne literature „Farmaceutska praksa - praktikum“. U okviru projektnog ciklusa Ministarstva prosvete i nauke za period 2011-2014. angažovana je na Projektu pod nazivom „Interakcije ksenobiotika i uticaj na sisteme u biomedicini“ (br. 41012).



## Изјава о ауторству

Потписани-а: Марина М. Одаловић  
број индекса: 3/08

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

Анализа утицаја животног стила, социо-економских фактора и здравственог стања испитаница на употребу лекова у трудноћи

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 13.05.2013.

**Потпис докторанта**



---

## **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора: Марина М. Одаловић

Број индекса: 3/08

Студијски програм: Социјална фармација и истраживање фармацеутске  
праксе

Наслов рада: Анализа утицаја животног стила, социо-економских фактора и  
здравственог стања испитаница на употребу лекова у трудноћи

Ментор: Проф. др Љиљана Тасић, Доц. др Сандра Везмар Ковачевић

Потписани/а: Марина М. Одаловић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна  
електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу  
**Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског  
звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и  
датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне  
библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у  
Београду.

У Београду, 13.05.2013.

**Потпис докторанта**



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом: Анализа утицаја животног стила, социоекономских фактора и здравственог стања испитаница на употребу лекова у трудноћи која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 13.05.2013.

**Потпис докторанта**

