

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14, 10/15, 61/15 и 154/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ ВО БРЕМЕНОСТА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при употреба на лекови во бременоста.

Член 2

Начинот на згрижување при употреба на лекови во бременоста е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при употреба на лекови во бременоста по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-10468/1
9 октомври 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

УПОТРЕБА НА ЛЕКОВИ ВО БРЕМЕНОСТА

МБД Упатства

Последен пат е ажурирано на: 03.4.2014 © Duodecim Medical Publications Ltd

Важно

- Употребата на кој било лек во текот на бременоста секогаш треба да биде заснована на јасна индикација. Од друга страна, кој било лек којшто е важен за мајката не треба да биде непрепишан.
- Терапијата треба да биде испланирана уште пред бременоста и треба да се претпочитаат лекови за којшто постојат искуства за употреба во текот на бременоста.
- Подложноста на малформации е највисока, почнувајќи од 5-та до крајот на 10-та гестациска седмица, сметајќи од последната менструација, т.е од 3-та до 8-та фетална гестациска седмица, сметајќи од концепцијата.
- Во подоцнежните фази од бременоста, несаканите ефекти од лековите може да се манифестираат на друг начин, како забавување на растот, нарушување во матурацијата на органите или, на пр., нарушувања во когнитивната сфера кои се манифестираат подоцна.
- Минималната доза којашто е потребна за третманот на мајката треба да се употреби.
- Истите принципи важат и за периодот на доењето.

Фолна киселина

- Доволниот внес на фолати, витамини од групата Б (прехранбен облик) и фолна киселина (содржана во фармаколошките препарати) се важни за нормалниот фетален развој.
- Доволниот внес на фолната киселина, го намалува ризикот од конгенитални малформации, посебно од дефекти на невралната цевка. Кај жените од Финска, кои се во репродуктивен период, диететскиот внес на фолати е низок.
- За сите жени кои планираат да забременат, се препорачуваат дневни дози на фолна киселина од 0.4 mg, за комплетно избалансирана диета, почнувајќи најрано од 1-3 месеци пред забременувањето.
 - Сосема е оправдано да се започне волку рано, со цел да се постигне задоволително ниво на фолати во првата недела од бременоста, кога започнува формирањето на феталните органи.
- Доколку дефектите на невралната цевка биле присутни кај плодот од претходната бременост или ваквите конгенитални аномалии се присутни во поблиското семејство, препорачаната доза се зголемува на 4.0 mg дневно.
- Суплементацијата со фолна киселина се препорачува до 12-та гестациска седмица.
- За искористување на фолната киселина, важно е да се обезбеди и доволен внес на витамин Б12.
- Во **Табела 1**, наведени се најчестите заболувања и симптоми, како и лековите кои се најпогодни за нивен третман во текот на бременоста. Препораките, исто така, се однесуваат и на употребата на лековите во текот на доењето.

- Во Табела 2, наведени се медикаменти и други хемиски супстанции за кои се знае дека се штетни во текот на бременоста.

Табела 1. Лекови во текот на бременоста

Заболување или состојба	Адекватен лек во текот на бременоста	Забелешка
Акни	1. Локален третман: бензоил пероксид, клиндамицин, азелична киселина	1. Фармацевтските формулации кои содржат изотретионин треба да се прекинат најмалку 1 месец, за да се постигне безбеден пад на концентрациите
Алергија	1. Примарно локални лекови (кромогликат, кортикостероиди) 2. Од антихистаминици (лево)цетиризин или (десно)лоратадин	1. Формулациите, кои содржат псевдоефедрин, не се препорачуваат
Астма	1. Основни лекови: инхалирачки кортикостероиди и кусо делувачки бета 2-агонисти 2. Доколку во минатото добар тераписки одговор е постигнат со примена на долго делувачки бета 2-агонисти или антагонисти на леукотриенските рецептори, не постои пречка за нивна употреба во текот на бременоста 3. Системски кортикостероиди, доколку се неопходни	1. Адекватниот менаџмент на астмата во текот на бременоста е важен и за благосостојбата на плодот. 2. Генерално, истите базични принципи за третман на астмата важат и за бремените и за небремените жени
Бактериски инфекции	1. Пеницилини, пеницилински деривати и цефалоспорини 2. Нитрофурантоин 3. Клиндамицин 4. Макролиди (азитромицин, рокситромицин и еритромицин се први лекови на избор) 5. Метронидазол (примарно за локален третман)	1. Продуктите на триметопримот и сулфатриметопримот треба да се избегнуваат во текот на бременоста 2. Тетрациклините треба да се избегнуваат (ризиците се најголеми во текот на вториот и третиот триместар) 3. Флуорокинолоните треба да бидат ограничени на специјални случаи (јасни индикации)

Табела 1. Лекови во текот на бременоста

Заболување или состојба	Адекватен лек во текот на бременоста	Забелешка
Кронова болест, улцеративен колитис	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сулфасалазин 2. 5-ASA 3. Кортикостероиди 4. Азатиоприн 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Важно е да се постигне ремисија на болеста во текот на бременоста. 2. Ограничено е искуството со ТНФ-алфа инхибиторите (инфликсимаб, адалимумаб); треба да се употребуваат само доколку се неопходни и, доколку е тоа случај, нивната употреба треба да се запре не подоцна од почетокот на третиот триместар 3. Контраиндицирани: метотрексат, микофелонична киселина и талидомид
Лекови за намалување на маснотиите	<ol style="list-style-type: none"> 1. Не треба да се употребуваат во текот на бременоста и за време на доењето 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Холестераминот може да се употреби во изолирани случаи (обезбедете доволен внес на липосолубилни витамини) 2. Инхибиторите на редуктазата на HMG CoA (статици) се контраиндицирани во текот на целата бременост
Аналгетици и антипиретици	<ol style="list-style-type: none"> 1. Парацетамолот е прв лек на избор и е безбеден во текот на целата бременост 2. Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ): ибупрофен е прв лек на избор (види “Забелешка“). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекумерната употреба на НСАИЛ, кога се планира бременост, може да ја намали фертилноста 2. Прекумерната употреба во раната бременост, може да го зголеми ризикот од пометнување 3. Повторуваната употреба на НСАИЛ од 28-та гестациска седмица натаму, треба да се избегнува (предвремено затворање на ductus arteriosus; ефекти врз феталната бубрежна функција) 4. COX-2 селективните НСАИЛ се контраиндицирани во текот на бременоста

Табела 1. Лекови во текот на бременоста

Заболување или состојба	Адекватен лек во текот на бременоста	Забелешка
Антималарична профилакса	<ol style="list-style-type: none"> 1. Земете ја во предвид резистенцијата кон лекови во зависност од географското подрачје 2. Хлорокин и прогванил 3. Мефлокин 4. (Атоваквон и прогванил во текот на вториот и третиот триместар) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Патувањето во подрачја кои се ендемични за маларијата треба да се избегнува во текот на бременоста, доколку е тоа можно. 2. Заштитна облека 3. Искуството со употребата на атоваквон во рана бременост е ограничено
Депресија	<ol style="list-style-type: none"> 1. Инхибитори на серотонинската реасорпција (СИСП, ИСП) 2. Трициклични антидепресиви <ul style="list-style-type: none"> ○ Кломипраминот треба да се избегнува во рана бременост 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Употребата на антидепресивите треба да биде со јасна индикација 2. Кај новороденото, може да предизвикаат симптоми, индуцирани од лековите кои понекогаш знаат да бидат и сериозни 3. Доколку лекот се употребува во одмината бременост, породувањето треба да биде во болнички услови, со педијатар на располагање 4. Доењето е обично дозволено (контраиндикација е доксепинот).
Антихелминтици (Enterobius vermicularis)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Привиниум ембонат 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нема значителна системска апсорпција
Мигрена	<ol style="list-style-type: none"> 1. Парацетамол 2. НСАИЛ (види и „Аналгетици и антипиретици“) 3. Парацетамол + кодеин 4. Суматриптан 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Од високо специфичните лекови, искуството е најопсежно со суматриптанот. Може да се употребува доколку нападот не се смирува со примена на вообичаените лекови 2. Повторуваната употреба на кодеинот треба да се избегнува во текот на доењето 3. Дериватите на ергометринот се контраиндицирани
Пироза и хиперацидитет	<ol style="list-style-type: none"> 1. Антациди и сукралфат 2. H2 блокери: ранитидин (бременост), фамотидин (доење) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мизопростолот е контраиндициран

Табела 1. Лекови во текот на бременоста

Заболување или состојба	Адекватен лек во текот на бременоста	Забелешка
	3. Инхибитори на протонската пумпа: омепразол, есомепразол, (лансопразол, пантопразол исто така доаѓа во предвид)	
Гадење во бременоста	1. Прохлорперазин 2. Меклозин 3. Метоклопрамид	1. Во лекувањето на гадењето во текот на бременоста се претпочита нефармаколошкиот треман
Габични инфекции	1. Локалните антифунгални препарати се корисни 2. За орални габични инфекции, нистатин	1. Вагиналната кандидијаза примарно се лекува со локални препарати, но единечна доза на флуконазол (150 mg) може да се даде, доколку е потребно 2. Повторуваната употреба на синтетските антимикотични лекови треба да биде резервирана само за тешките случаи
Шуга, глава и лице	1. Перметрин	1. Маргинална системска апсорпција
Несоница	1. Се претпочита нефармаколошки менаџмент 2. Оксазепам е прв лек на избор од бензодијазепините 3. Кусо делувачки хипнотици (зопиклон, золпидем), само доколку се неопходни 4. Мелатонин за кусотрајна употреба	1. Повторуваната употреба на транкилизери и хипнотици треба да се избегнува 2. Редовната употреба во одмината бременост може да предизвика симптоми кај новороденото кои се поврзани со употребата на лекот
Хипертензија (покачен крвен притисок)	1. Лабеталол (бисопролол, пропранолол, метопролол) 2. Блокатори на калциумските канали (нифедипин, верапамил) само од вториот триместар натаму, доколку е тоа можно	1. Лековите кои влијаат врз системот ренеин-ангиотензин се контраиндицирани; ваквата терапија треба да се прекине, доколку се планира бременост или, во најмала рака, кога ќе се потврди бременоста

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
1. Деривати на витамин А; изотретиноин и ацитретин за акни и псоријаза	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сигнификантен ризик (25%) од тешки малформации (посебно на срцето, ЦНС) при експозиција во рана бременост 2. Развојно заостанување 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рестрикција и контрола на употребата на лековите 2. Мерки на сигурна контрацепција треба да се преземат пред започнувањето со третманот 3. Пред да се запре со употребата на контрацепцијата, треба да се задоволи зададениот период за неутрализација на дејството: 4. Изотретиноин 1 месец 5. Ацитретин 2 години.
1. Андрогени, андрогенски прогестини	<ol style="list-style-type: none"> 1. Маскулинизација на жескиот плод 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ризик од 8-та гестациска седмица, па натаму
1. Антиепилептици	<ol style="list-style-type: none"> 1. Карбамазепин, валпроат <ol style="list-style-type: none"> ○ Апсолутниот ризик од дефекти на невралната цевка изнесува од 0.5% (карбамазепин) до 2% (валпроат) ○ Хеилопалатошиза (расцеп на мекото и горната усна), срцеви и малформации на уrogenиталниот тракт, развојно заостанување (валпроат) ○ За валпроатот, ризикот од малформации е за 3-6 пати повисок (5–15%), во споредба со основниот „а ргои“ ризик (3%) 2. Фенитоин <ol style="list-style-type: none"> ○ Хипоплазија на дисталните фаланги, веројатно хеилопалатошиза, срцеви аномалии 3. Ограничени искуства со новите антиепилептични лекови <ol style="list-style-type: none"> ○ Топирамат: може да зголеми ризикот од аномалии (хеилопалатошиза) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ревизија на медикаментозната терапија кога се планира бременост 2. Ефикасниот третман на епилексијата е важен 3. Прераспределба на дневната доза на антиепилептичната терапија во неколку поединечни дози 4. Проценка на каква било наследна подлога за фетално оштетување 5. Да се започне со суплементација со фолна киселина уште кога се планира бременоста 6. Скрининг за структурни аномалии помеѓу 18-та и 21-та гестациска седмица

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
1. Ерготамин	1. Абортус, фетална смрт	1. Штетен во сите фази од бременоста
1. Етанол	1. Абортус, малформации, застој во растот, развојно заостанување	1. Штетен во сите фази од бременоста
1. Флуконазол	1. Можни ризици: неправилен скелетен развој, хеилопалатошиза, срцеви аномалии (високи дози кои се употербуваат за третман на системска микоза)	1. Единечната доза за лекување на вагиналната кандидијаза (150 mg) е безбедна
1. Ганцикловир, валганцикловир	1. Генотоксичен потенцијал 2. Со јасни тератогени карактеристики на анимален модел	1. Треба да се преземат мерки за употреба на сигурна контрацепција 2. Мажи: потребен е период од три месеци за неутрализирање на ефектот на лековите пред да се планира забременување
1. Наркотици	1. Малформации, прематуритет, крвавење, инфекции, апстиненцијален синдром кај новороденото	1. Штетен во сите фази од бременоста
1. Кортикостероиди (системска употреба)	1. Низок ризик од хеилопалатошиза (апсолутниот ризик е под 1%)	1. Третманот кој е од важност за мајката може да се спроведе во сите фази од бременоста
1. Лефлуномид	1. Тератоген на анимален модел	1. Пред да се прекине употребата на контрацепцијата, потребен е период од 2 години за неутрализација на ефектите на лекот 2. Забрзана елиминација се постигнува со холестерамин или со медицински јаглен
1. Леналидомид	1. Аналог на талидомид 2. Тератоген на анимален модел (примати)	1. Рестрикција и претпазливост, како и за талидомидот

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
1. Литиум	1. Низок ризик од срцеви аномалии (ризик од Епштајнова аномалија < 0.1%)	1. По експозиција во рана бременост, да се направи фетална ехокардиографија околу 20-та гестациска седмица
1. Метимазол, карбимазол	1. Метамизол ембриопатија: отсуство на носници, езофагеална атрезија, конгенитална локална аплазија на кутисот	1. Секаков ризик е низок 2. Оптимален третман на хипертиреозидизмот е важен
1. Метотрексат	1. Антагонист на фолатот 2. Абортус, мултипли аномалии (ЦНС, коски на черепот и други коски, срце)	1. Не е дозволен во тек на бременост. 2. Период на неутрализирање на ефектите: По употребата на една доза, нема јасно оправдание за колкав било период на неутрализирање на ефектите; по повторувани дози за третман на хронична болест, потребен е период од 3 месеци за неутрализирање на ефектите, до почетокот на бременоста; профилаксата со фолна киселина е важна 3. Мажи: 1. По ниско дозажен третман, период од 3-6 месеци за неутрализирање на ефектите, колку што е можно подолго 2. За дози кои се користат за третман на карциноми: види „Цитотоксични лекови“ 3. Профилаксата со фолна киселина е важна и кај мажите
1. Мизопропростол (за чир на желудник, исто така се користи и за медицински абортус)	1. Абортус 2. Неправилен развој на екстремитетите, анкилоза, оштетување на јадрата на кранијалните нерви (Мебиус синдром)	1. Внимание: За превенција на гастричната симптоматологија постои формулација на НСАИЛ, која содржи мизопропростол 2. Започнатиот медицински

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
		абортус мора да се заврши
1. Микофенолична киселина	1. Малформации во зоната на ушите, очите и срцето, хеилопалатошиза	1. Мерки за сигурна контрацепција треба да се преземат во текот на лекувањето и 6 месеци по престанокот на терапијата
1. Опиоиди	1. Апстиненцијален синдром	1. Времето од раѓањето до појавата на апстиненцијалните симптоми може да биде неколку дена/недели
1. Фармаколошки агенски кои влијаат врз системот ренин-ангиотензин (АКЕ инхибитори, АТР блокери)	1. Ризикот од малформации не е потврден 2. Ризик од оштетување на феталните бубрези	1. Ризикот е поврзан со употребата во вториот и во третиот триместар 2. Терапијата треба да се смени кога се планира бременост, а најдоцна по потврдувањето на бременоста
1. Рибавирин	1. Доказано тератоген на анимален модел	1. Период од 4 месеци за неутрализација на ефектите до пред да се прекине контрацептивниот третман
1. Цитотоксични лекови	1. Малформации, абортус, застој во растот	1. По прекинот на терапијата, потребен е период за неутрализација на ефектите до почетокот на бременоста 2. Должината на овој период зависи од фармакокинетиката на лекот и од основното заболување 3. Цитотоксичниот третман е можен од 16-та гестациска седмица, па натаму, доколку за тоа постои јасна индикација 4. Мажи: 1. При третман на карциноми, се препорачува период од 1,5 години за неутрализација на ефектите од лекот

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
		<ol style="list-style-type: none"> 2. По ниско дозажен третман, периодот за неутрализација на ефектите изнесува 3-6 месеци и, колку што е можно подолго 3. Ограничените искуства не покажуваат сигнификантен ризик за бременоста, доколку бременоста е зачната во периодот на неутрализација на ефектите на лекот кај таткото
1. Селективни инхибитори на реасорцијата на серотонинот (СИСП)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Немаат ефект врз вкупната инциденца на малформациите 2. Срцевите аномалии се нешто почести при употребата на флуоксетин (вентрикуларен септален дефект) и пароксетин (опструктивни дефекти на десно срцевиот исход) во текот на бременоста 3. Проблеми во адаптацијата кај новороденото (тешкотии со дишењето, зголемен тонус) 4. Пулмоналната хипертензија е почеста кај новороденчињата родени од мајки кои користеле СИСП, отколку кај неекспонираните новороденчиња 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Апсолутниот пораст на ризикот за специфични срцеви аномалии е мал (< 1%) и не е потврдена причинско-последична зависност 2. Терапијата не треба рутински да се запре во одминатата бременост, доколку е важна за мајката 3. Новороденото треба да се мониторира барем до возраст од 2 дена
1. Талидомид	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мултипни органски аномалии: парцијален или целосен симетричен недостаток на екстремитети, аномалии на очите и ушите, аномалии на бубрезите и на уринарниот тракт; по експозиција во рана бременост, ризикот од абортус е 40% , а од тешки малформации 25%–50% 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нови индикации (лепра, автоимуни заболувања, метастатски карцином, секундарни симптоми, асоцирани со СИДА) 2. Внимателно надгледување на употребата на лекот е неопходна 3. Сигурна контрацепција е неопходна 4. Мажи: талидомидот се излучува преку спермата; производителот препорачува употреба на кондом

Табела 2. Лекови и други хемиски агенски со несакани ефекти врз плодот

Лек	Несакан ефект врз плодот	Забелешка
1. Тетрациклини	1. Оштетување на емајлот на децидуалните заби, акумулација во скелет	1. Да не се употребуваат во текот на бременоста 2. Ризик од оштетување на емајлот на децидуалните заби од 16-та гестациска седмица па натаму
1. Триметоприм	1. Антагонист на фолатот	1. Употребата треба да се избегнува во текот на првиот триместар
1. НСАИЛ (Нестероидни антиинфламаторни лекови)	1. Можни несакани ефекти врз фертилноста и зголемена опасност од абортус во текот на бременоста 2. Несакани ефекти врз циркулаторниот систем (предвременно затворање на ductus arteriosus) и бубрежната функција на плодот 3. Ацетилсалицилната киселина (АСК): во додаток на претходно споменатото, ризик од перипартално крвање (кај мајката и кај детето)	1. Руптурата на оваријалниот фоликул и имплантацијата на ембрионот во матката се случувања кои зависат од синтезата на простагландините 2. Повторувана и редовна употреба треба да се избегнува од 28-та гестациска седмица, па натаму 3. Несаканите ефекти се поврзани со аналгетичните дози на АСК; нема посебни ризици, поврзани со употребата на ниски дози на АСК. 4. СОХ-2 инхибитори не треба да се користат во текот на бременоста
1. Варфарин	1. Неправилности во развојот на 'рскавицата и коските, крвање кај плодот	1. Терапијата треба да се смени не подоцна од 6-та гестациска седмица (4-та фетална седмица)

Поврзани извори

- Резимеа од доказите
- Литература

Автор: Heli Malm

ИБ на прилогот: ebm00565 (026.030)

© Duodecim Medical Publications Ltd

1. МБД упатства, 03.4.2014 Essential evidence plus, http://www.essentialevidenceplus.com/content/ebmg_ebm/565
2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.
3. Предвидено е следно ажурирање до 2018 година.