



Универзитет у Крагујевцу
Факултет медицинских наука

Ива Грубор

Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и
антиинфламаторних лекова током трудноће

Докторска дисертација

Ментор: др сци.мед. Јасмина Миловановић, ванредни професор

Крагујевац, 2019

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме:	Ива Грубор
Датум и место рођења:	11.08.1987., Крагујевац
Садашње запослење:	Medical Advisor, BGP Products Switzerland GmbH
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће	
Број страница:	122
Број слика:	1
Број библиографских података:	199
Установа и место где је рад израђен:	Служба за клиничку фармакологију КЦ Крагујевац
Научна област (УДК):	Клиничка и експериментална фармакологија
Ментор:	проф.др Јасмина Миловановић
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 13.05.2016.г.	
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-1071/18 од 15.11.2016.г.	
<p>Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:</p> <ol style="list-style-type: none"> Доц. др Марина Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, члан Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан 	
<p>Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:</p> <ol style="list-style-type: none"> Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник; Доц. др Марина Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан 	
Датум одбране дисертације:	

САЖЕТАК

Увод: Лекови могу деловати штетно у било ком раздобљу трудноће, те се само мали број њих сматра потпуно безбедним за употребу у току трудноће. Процена ризика и примена одговарајуће терапије је врло важна.

Циљ: Циљ овог рада је да испита све факторе повезане са проценом високог ризика од стране клиничких фармаколога у трудница којима су прописани анти-инфективни лекови и благи аналгетици.

Материјал и метод: Спроведена је студија-пресека у коју је укључено 284 трудница које су долазиле по савет у Службу за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 1997. до 2012. године. Све труднице су користиле неке од анти-инфективних лекова и благих аналгетика током прва три месеца трудноће. Подаци су прикупљени из медицинских картона пацијенткиња и путем телефонских интервјуа..

Резултати: Клинички фармаколози су проценили ризик од појаве конгениталних аномалија као „висок“ код трудница које су биле на терапији тетрациклинама и дериватима пропионске киселине током периода трудноће. Поремећаји у развоју према подацима датим од мајки, су били повезани са применом цефалоспорина у току прва три месеца трудноће. Спонтани и намерни побачаји су били чешћи код трудница које су биле на терапији тетрациклинама током трудноће.

Закључак: Процена ризика од конгениталних аномалија дата од стране клинички фармаколога је део рутинске праксе и у највећој мери зависи од доступне, публиковане литературе и знања о безбедности датог лека током трудноће, нарочито у прва три месеца.

Кључне речи: трудноћа; лекови; тератогени ризик; процена ризика

ABSTRACT

Introduction. Considering that small number of drugs are completely safe for use during pregnancy, right choice and adequate risk assessment is extremely important.

Objective. The aim of this study was to analyze factors associated with estimate of high teratogenic risk (as judged by clinical pharmacologist) in pregnant females who were prescribed anti-infective drugs or mild analgesics.

Methods. A cross-sectional study included 284 pregnant women who came for an advice about teratogenic risk to clinical pharmacologist in Clinical Centre Kragujevac, Serbia during the period from 1997 to 2012. All of included pregnant women were prescribed mild analgesics and/or anti-infective drugs during the first 3 months of pregnancy. The data were collected from patient files and by phone interviews.

Results. Clinical pharmacologists estimated the risk of teratogenicity as “high” in pregnant females who were using tetracyclines or propionic acid derivatives. Disorders of development reported by mothers during phone interviews were associated with cephalosporin use during first 3 months of pregnancy, while miscarriages or abortions happened more often in women who used a tetracycline.

Conclusions. Estimate of risk from congenital anomalies after use of drugs during pregnancy, which make clinical pharmacologists as part of their routine healthcare services, depends on amount of published data about previous experiences with specific drugs during the first 3 months of pregnancy.

Key Words: pregnancy; drugs; risk of teratogenicity; risk estimate

ЗАХВАЛНИЦА

Велику захвалност дугујем својој менторки, проф. др Јасмини Миловановић, на несебичној стручној помоћи и моралној подршци приликом израде докторске дисертације.

Посебну захвалност, дугујем проф. др Слободану Јанковићу на моралној и стручној помоћи током читавог процеса.

Захваљујем се служби за Клиничку фармакологију Клиничког центра у Крагујевцу, која је омогућила да приступимо архивским узорцима пацијената и свим подацима везаним за исте, које су учинили доступним.

Захваљујем се мр.пх Љиљани Николић на помоћи и залагању приликом прикупљања и обраде података неопходним за израду докторске дисертације.

Искрено се још захваљујем својој породици и пријатељима.

Своју докторску дисертацију, посвећујем својим родитељима.

Садржај

1.0.	Увод.....	8
2.0.	Антиинфективни лекови	11
2.1.	Класификација антиинфективних лекова.....	12
2.2.	Епидемиологија употребе антиинфективних лекова током трудноће.....	15
2.3.	Индикације за употребу антиинфективних лекова у трудноћи.....	17
3.0.	Инфекције уринарног тракта	19
3.1.	Епидемиологија инфекција уринарног тракта у трудноћи	20
3.2.	Микробиологија уринарних инфекција у трудноћи	21
3.3.	Асимптоматска бактеријурија	22
3.4.	Акутни циститис	22
3.5.	Акутни пијелонефритис	23
3.6.	Уринарне инфекције и могуће последице на трудноћу.....	24
3.7.	Лечење уринарних инфекција у трудноћи.....	25
4.0.	Респираторне инфекције у трудноћи	26
4.1.	Најчешће респираторне инфекције и њихово лечење	28
5.0.	Антиинфективни лекови и ризик од конгениталних малформација.....	32
6.0.	Антиинфламаторни лекови	38
6.1.	Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)	39
6.2.	Антиинфламаторни лекови у трудноћи	44
7.0.	Циљеви и хипотезе.....	47
8.0.	Материјал и метод	48
9.0.	Статистика	52
10.0.	Резултати.....	53
10.1.	Група трудница које су интервјуисане телефоном	61
10.2.	Група трудница које нису интервјуисане телефоном.....	73

11.	Дискусија	81
12.	Закључак	92
13.	Литература.....	94
14.	Биографија	113
15.	Библиографија.....	114
16.	Прилог.....	115
17.	Образац 1	119
18.	Образац 2	120
19.	Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације.....	122

1.0. Увод

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.0. Антиинфективни лекови

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

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

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

- Антибиотике не треба примењивати уколико нису неопходни;
- Пре започињања терапије треба имати микробиолошку потврду узорака гноја, ескудата или инфицираних ткива;
- Антибиотик би требало примењивати у адекватној дози;
- Започету терапију не би требало мењати пре истека трећег дана, колико је потребно да се установе први ефекти лечења;

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

2.1. Класификација антиинфективних лекова

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Метронидазол је ефикасан против анаеробних бактерија, попут *Bacteriodes*, *Clostridia spp.* и неких стрептокока. Преузимајући електроне од електрон-транспортујућих протеина у ћелији, ремети синтезу енергијом богатих једињења.[29-36]

2.2. Епидемиологија употребе антиинфективних лекова током трудноће

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

Упркос овим чињеницама, антибиотици су једни од најпрописиванијих лекова током трудноће. У западним цивилизацијама учесталост проскрипције је велика, од 20% до 49% трудница је лечено неким од антибиотика у току трудноће. Инфекције су велики изазов за клиничаре, с обзиром да се морају третирати у току трудноће, уз вођење рачуна о потенцијалним нежељеним ефектима по плод. [10]

Резултати других студија које су испитивале преваленцу прописивања антибиотика у току трудноће су слични. Од свих антибиотика, пеницилини су најпрописиванији, док су најчешће дијагнозе респираторне и уринарне инфекције. У овој студији се бележи преваленца од 24,5%. [36]

Ситуација у погледу проскрипције антибиотика није се умногоме променила од осамдесетих година прошлог века. Студије из тог времена су показале да од свих трудница чак 66% узима бар један лек током трудноће. Просек броја коришћених лекова у трудноћи иде од 1,3 до 2,9. Од тог броја, 68% су ОТЦ препарати и 32% прописани лекови. Највише су се користили антиинфективни лекови, аналгетици и антациди. Фактори ризика за медикаментозну терапију у трудноћи, према ауторима ове студије, чини припадност белој раси, пушење, конзумирање алкохола, марихуане и кофеина. Жене са ризичним понашањем су склоније коришћењу више лекова током трудноће. [37]

Кад је реч о антибиотцима, постоје подаци који указују на повећан тренд проскрипције макролида, хинолона, тетрацилина, антиинфективних лекова за уринарне инфекције и антимикотика међу трудницама. У посматраном студијском периоду, смањена је употреба пеницилина и сулфонамида. Највећи пораст проскрипције међу трудницама је имао азитромицин, са 0,04% свих антиинфективних лекова 1998. на 10,16% 2002. године. [38]

Преваленца прописивања антиинфективних лекова се разликује у различитим земљама. Тако студија рађена у Јужној Африци говори да се међу најпрописиванијим лековима у трудноћи налазе аналгетици, антибиотици, лаксативи и антациди. [39] У Бразилу су антибиотици били на трећем месту најпрописиванијих лекова у трудноћи. [40] Куба бележи јако ниску преваленцу проскрипције, свега 4,7%. [41]

У Европи је највећа преваленца у Данској – 28,7%. [42] У Немачкој 20% трудница добије проскрипцију на антибиотик током периода гестације. [43] У Финској је 65,4% свих прописаних антиинфективних лекова обухватало пеницилине, еритромицин и пивмецилинам. [44] Нешто нижа је преваленца у Мађарској – 17,2%. Већина жена је лечена пеницилинима (14,5%), потом цефалоспоринима (1,2%) и тетрациклинима (0,7%). [12]

У САД се проскрипција нитрофурантоина и сулфонамида сматра претераном. [45] У Великој Британији је 30% свих трудница било изложено дејству макар једног антиинфективног лека. [46] Преваленце су високе и у Аустралији и Канади. [47,48]

2.3. Индикације за употребу антиинфективних лекова у трудноћи

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

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

У САД 5% свих смртних случајева због пандемије вируса чиниле су труднице. Подаци указују да је ризик од теже клиничке слике, односно хоспитализације и смрти код трудница у трећем триместру већи у односу на ранији период трудноће. [49]

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

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

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

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

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

Плацента је активно имунолошко место, способно за интеракцију и одговор на патогене. Продукција проинфламаторних цитокина од стране инфициране плаценте може активирати имунски одговор мајке и довести до оштећења плаценте, спонтаног побачаја или превременог порога. Последице могу бити дуготрајне и по фетус, у виду неуролошких секвела и оболевања у одраслом добу потомка. [49]

Најчешће инфекције у трудноћи су инфекције респираторног тракта, инфекције уринарног тракта и бактеријске вагинозе. [50]

3.0. Инфекције уринарног тракта

Инфекције уринарног тракта су најчешћи тип инфекција у трудноћи. Карактеришу се присуством микроорганизама у генито-уринарном тракту. Клинички се могу испољити присуством бактерија у урину, без продуковања симптома, или озбиљнијим стањима, праћеним инфламаторним одговором. Уринарне инфекција тако обухватају широк спектар стања, попут асимптоматске бактериурије, уреитиса, циститиса, акутног пијелонефритиса и пијелонефритиса са бактеријемијом или сепсом. [21] Такође, могу се дефинисати као инфекције доњег тракта, у које би спадао акутни циститис, и горњег тракта, односно акутни пијелонефритис. [51-56]

3.1. Епидемиологија инфекција уринарног тракта у трудноћи

Инфекција уринарног тракта је друго најчешће обољење у трудноћи, након анемије. Сматра се да 5-10% жена пати од уринарне инфекције током трудноће, што је и разлог 5% болничких пријема ових пацијената. [57] Преваленца асимптоматске бактеријурије у трудноћи варира од 2% до 10-13% и слична је код жена које нису трудне. Међутим, појава рекурентне бактеријурије је много чешћа током трудноће. Без адекватне терапије, 30-40% трудница са асимптоматском бактеријуријом ће развити инфекцију уринарног тракта, укључујући пијелонефритис. [51]

Акутни циститис у трудноћи има учесталост од 1% до 4%, док је учесталост акутног пијелонефритиса од 0,5% до 2%. [58] Пијелонефритис се најчешће јавља у другом и трећем триместру трудноће. Фактори ризика за настанак ове уринарне инфекције током трудноће су старост труднице испод 20 година, без ранијег порода, пушење, касно јављање лекару и негестацијски дијабетес. [51]

Иако је инциденца бактеријурије слична или благо повишена код трудница него код жена које нису трудне, могуће последице по мајку и дете могу бити озбиљне. Ризик за прогресију у пијелонефритис је 40%, а повишен је и ризик од прееклампсије, превременог порода и мале тежине бебе на рођењу. Инциденца пијелонефритиса је чешћа код трудница у односу на општу популацију, услед физиолошких промена уринарног тракта које се дешавају током трудноће. [51]

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

Истовремено, увећан утерус притиска бешику, повећавајући интравезикуларни притисак, што може код трудница довести до везико-уретралног рефлукса и ретенције урина након мокрења. Уринарна стаза и погоршање физиолошких антирефлуксних механизма је добра подлога за раст бактерија и развој инфекције. Придружени фактори ризика су биохемијске промене урина код трудница, који садржи више глукозе, аминокиселина и продуката разградње хормона, што повећава уринарни пХ. [58]

Постоје три клиничка облика уринарних инфекција код трудница: асимптоматска бактеријурија, акутни циститис и акутни пијелонефритис. [51, 57, 58]

3.2. Микробиологија уринарних инфекција у трудноћи

Узрочници уринарних инфекција код трудница су слични онима у општој популацији. Већину инфекција изазива *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* је одговорна за 63%-85% инфекција, *Klebsiella pneumoniae* (8%), коагулаза негативан *Staphylococcus* (до 15%) и стрептокок групе Б (2-7%). [51-57]

3.3. Асимптоматска бактеријурија

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

Код 2-10% трудница бактеријурија је узрокована сојем стрептокока групе Б, тачније *Streptococcus agalactiae* species. У том случају, увећан је ризик од превременог порођаја, док се ризик од озбиљне неонаталне инфекције увећава чак 25 пута. Ради превенције, саветује се скрининг овог соја код трудница у периоду од 35. до 37. недеље гестације. [59-63]

3.4. Акутни циститис

Акутни циститис се јавља код 1-4% трудница. Због анатомских и физиолошких промена уринарног тракта, асимптоматска бактеријурија може прогредирати 3-4 пута чешће у акутни циститис код трудница у поређењу са пацијенткињама које нису у другом стању. Типичне клиничке манифестације су: дизурија, учестало и ургентно мокрење, бол при мокрењу, нелагодност у доњем делу абдомена, хематурија са пратећом бактеријуријом. Терапија асимптоматске бактеријурије је слична као и за акутни циститис и обухвата антибиотску терапију у трајању од 3 до 7 дана. Једна доза фосфомицина од 3 г, која се детектује у урину наредна 3 дана, показала се као ефикасна. Услед честих рецидива, саветује се скрининг урино културе. У случају хроничне инфекције, може се давати профилактички орално нитрофурантоин у дози од 50-100 мг дневно. [51, 64-67]

3.5. Акутни пијелонефритис

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

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

Терапија пијелонефритиса захтева хоспитализацију и интравенозну администрацију антибиотске терапије бар 48 сати после снижавања температуре и повлачења симптома. Након тога, терапија се наставља оралном применом антибиотика 10 до 14 дана уз антипиретике, антиинфламаторне лекове и адекватну хидратацију труднице. Већина пацијенткиња одреагује на примењену терапију унутар 48 сати. Лекови првог избора су бета-лактами (ампицилин или цефалоспорини друге и треће генерације) у комбинацији са гентамицином или карбапенемима, у случају појаве компликација. [51, 68-73]

3.6. Уринарне инфекције и могуће последице на трудноћу

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

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

Системске инфекције су најчешћи узрок смрти трудница и породиља. Бактеријурија узрокована сојем *Streptococcus agalactiae* species је значајно повезана са повећаним ризиком за превремену руптуру мембране, превремени пород и рани развој неонаталне системске инфекције. [57, 74-80]

3.7. Лечење уринарних инфекција у трудноћи

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

У скандинавским земљама лекари углавном прописују бета-лактаме, нитрофурантоин и сулфонамиде. Фосфомицин трометамол се такође показао ефикасним, пацијенткиње га прихватају због лаког дозирања, чиме је обезбеђена комплијанса. Нитрофурантоин, бета-лактами, цефалоспорини, фосфомицин трометанол су лекови безбедни за примену у трудноћи и препорука су за прву линију терапије уринарних инфекција у трудноћи. [52-57, 81-83]

4.0. Респираторне инфекције у трудноћи

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

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

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

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

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

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

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

Већина акутних респираторних инфекција, као што су акутни, некомплицовани бронхитис, фарингитис, риносинуситис и грип/прехлада је изазвана вирусима и не захтева антибиотску терапију. У проспективним студијама је показано да трећину респираторних инфекција у трудноћи прате симптоми обољења доњег респираторног тракта: тешко дисање, плитко дисање, „визинг“, цијаноза. Најчешћи изазивачи су риновируси, респираторни синцитијални вирус, коронавируси и вирус инфлуенце. [84-91]

4.1. Најчешће респираторне инфекције и њихово лечење

Адекватан приступ трудницама са респираторним инфекцијама се одвија у две фазе. Иницијална је иста код трудница и жена које нису трудне. Она укључује узимање детаљне анамнезе, физикални преглед и одређивање диференцијалних дијагноза. Патолошке промене у трудноћи су појава тахипнеје, тахикардије и смањења сатурација кисеоником. Друга фаза обухвата процену ризика прописане терапије по мајку и плод. [84]

Најчешће респираторне инфекције у трудноћи су прехлада, бронхитис, синуситис, грип и пнеумонија. [84]

Као код жена које нису трудне, симптоми прехладе или грипа у трудноћи су углавном благи и спонтано нестају у току 10 дана, изузев кашља који траје дуже. Терапија избора је инхалација и примена ацетаминофена, уколико је прехлада праћена температуром. Температура може указати на озбиљнију прехладу, док су неке од великих епидемиолошких студија указале на повезаност фебрилности у прехлади код трудница са поремећајима на рођењу. Мање од 2% трудница ће имати секундарни бактеријски синуситис и захтевати антибиотску терапију. [84, 86]

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

У 90% случајева изазивачи бронхитиса су вируси: вирус инфлуенце типа А и Б, вирус параинфлуенце 3, коронавирус, аденовирус, метапнеумовирус, риновирус и респираторни синцитијални вирус. Ретко су изазивачи *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* или *Bordetella pertussis*. На ове патогене би требало посумњати уколико се кашаљ дуго задржи. Терапија акутног бронхитиса је иста као терапија прехладе/грипа. [84]

Труднице са прехладом су у већем ризику за настанак риносинусита. Узрочници готово свих риносинуситиса су вируси, а свега неколико ће развити секундарну бактеријску инфекцију. Некомпликовани акутни вирусни риносинуситис обично траје 7 до 10 дана. Перзистентни симптоми који трају дуже од 10 дана без знакова клиничког побољшања, температура већа од 39 степени, пурулентни назални садржај, бол у глави који траје три или четири дана у континуитету, погоршање тегоба након очекиваног трајања вирусног риносинусита (5-6 дана) указује на бактеријски облик синуситиса. Антибиотска терапија укључује примену амоксицилина са клавулантском киселином 2000 мг / 125 мг у трајању од 5 до 7 дана. Примена левофлоксацина и доксицилина се избегава у трудноћи, због потенцијално ефекта на хрскавицу, кости и зубе фетуса. Према ограниченим подацима из студије, показано је да је доксицилин безбеднији за употребу него други тетрациклини. Додатно, у терапији се могу користити назални иригатори морске соли, ацетаминофен и кортикостероидни назални спрејеви (беклометазон, будесонид). [84, 87]

Пандемије грипа 1918, 1957. и 2009. су биле повезане са повећањем морбидитета и морталитета међу трудницама. Због потенцијалног ризика за настанак тешке инфекције вирусом инфлуенце, у већини земаља се препоручује имунизација трудница током периода гестације. Уколико дође до инфекције, лек избора у трудноћи је оселтамивир. [84, 88]

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

Симптоми настају нагло и обухватају фебрилност, пелвични бол у грудима, плитко дисање, кашаљ и стварање пурулентног спутума. Уколико су поред кашља и фебрилности присутни тахикардија, тахипнеја, смањена сатурација кисеоника, знаци консолидација на плућима, индикуван је рендгенски снимак плућа, што у овом случају не би требало избегавати због трудноће. Количина апсорбованог зрачења од стране фетуса је мања од 0,01 mGy, дакле доста испод доза повезаних са било каквим краткорочним и дугорочним последицама. [84, 89, 90]

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

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

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

Варичела-зостер пнеумонија се развија код 10% до 20% трудница заражених малим богињама. Клиничка слика је тешка и смртност мајки износи 40%. Лекови избора су ацикловир и валацикловир, којима се спречава респираторна инсуфицијенција и смрт мајке. Због великог ризика за настанак компликација и феталних и неонаталних секвела, имунизација мајке је неопходна. [84, 89, 90,91]

5.0. Антиинфективни лекови и ризик од конгениталних малформација

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

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

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

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

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

Подаци о безбедности лекова се углавном добијају из ретроспективних случај-контрола студија, које само потврђују повезаност експозиције и дефекта по рођењу без утврђивања каузалне везе. Опсервационе студије и прикази случаја не узимају у обзир многе „збуњујуће“ варијабле, попут узимања бројних лекова у различитим дозама за различите индикације од стране мајке, придружених обољења мајке, комплијансу и реалну изложеност леку. [92-98]

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

Амоксицилин и остали лекови из групе пеницилина се најчешће користе у трудноћи. Делују на грам-позитивне аеробе, већину грам-негативних анаероба и аероба, хеликобактер, ентеричке бациле, спирохете... Пролазе кроз плаценту и постижу терапијске концентрације у амнионској течности. На основу резултата студија, ови лекови се нису показали тератогеним. У периоду трудноће постоји потенцијална измена у дозирању у смислу краћег дозног интервала, односно повећања дозе како би се постигла слична плазма концентрација као и код жена које нису трудне. Фармакокинетички параметри, волумен дистрибуције и ренални клиренс се могу повећати током другог и трећег триместра трудноће. [99-105]

Бројни аутори су испитивали повезаност примене бета-лактама (амоксицилина, цефалоспорина, амоксицилин+клавуланска киселина) са ризиком за настанак конгениталних малформација. Резултати су исти: нема статистички значајног повећања ризика. [99-105] Постоји преко 25.000 публикованих случајева употребе амоксицилина током трудноће без повећаног ризика за спонтани побачај, конгениталне малформације, интраутерину смрт фетуса или неонаталне компликације. Једино у две студије је амоксицилин повезан са ризиком за расцеп усана, иако је забележени ризик био благо повишен у односу на базални ризик у општој популацији за ову малформацију (30 на 1.000 рођења). [100, 103] У рандомизираној, контролисаној студији над 4.826 трудница, примећена је повезаност некротизирајућег ентероколитиса новорођенчади са применом амоксицилина са клавуланском киселином током трећег триместра трудноће. [97]

У већини студија спроведених на животињама такође није примећена повећана учесталост конгениталних малформација, нпр. код мишева третираних дозама амоксицилина 3-7 пута већим од хуманих доза или код свиња третираних амоксицилином са клавуланском киселином у дози од 600 мг/кг од дванаестог до четрдесет другог дана гестације. Једино се у студији на мишевима третираним дозама 6-7 пута већим од хуманих терапеутских доза појавила повећана учесталост ембрионске смрти. [97]

Цефалоспорини и пеницилини су прва линија терапије већине инфекција у трудноћи. Саветује се употреба старијих генерација цефалоспорина. Цефалексин, цефахлор, цефотаксим и цефуроксим неће утицати на ризик од настанка нежељених исхода трудноће. Цефактриаксон није повећао ризик од настанка малформација у експерименталним студијама на пацовима. [97, 104, 105]

Две ретроспективне студије су показале потенцијалну повезаност примене цефалоспорина у трудноћи и расцепа усана код новорођенчади, као и појаву кардиоваскуларних поремећаја у периоду одрастања. [97, 98, 104, 105] Каузалност примене цефалоспорина и конгениталних малформација би требало детаљније испитати, упркос томе што бројне популационе случај-контрола студије нису доказале статистички значајно повећање у односу на базални ризик. [106]

На основу података из студија спроведених на животињама и неколико студија на људима, азитромицин није повезан са повећаним ризиком за настанак конгениталних аномалија, односно нежељеног исхода трудноће. [106-110] При терапеутским дозама, азитромицин нема тератогени ризик, те спада у категорију Б, према ФДА класификацији, као и еритромицин. Иако постоје студије које говоре у прилог настанку хипертрофичне стенозе пилоруса након примене овог лека у прве две недеље по рођењу. [109] Примењен у најчешћој индикацији, за инфекције горњег респираторног тракта, код 123 труднице није довео до пораста инциденце малформација у односу на 1-3% инциденце у општој популацији која није на терапији. [109]

Кларитромицин припада категорији Ц, према ФДА класификацији. Тератогени ефекти, попут изазивања расцепа непца, кардиоваскуларних аномалија и рестрикције феталног раста, јавили су се у студијама на животињама (пацови, мајмуни, мишеви, зечеви) и у концентрацијама 2 до 17 пута већим од оних примењених у терапији на људима. Овај лек се не препоручује за употребу код трудница, изузев у случају непостојања терапијске алтернативе. [111-114]

Нитрофурантоин припада категорији Б, док се у литератури јавља напомена да га не би требало користити у термину порођаја. Разлог овоме су студије које су показале повећан ризик за настанак иктеруса уколико се користи у последњих 30 дана трудноће. У контраиндикацијама за употребу стоји примена од 38. до 42. недеље гестације, током порођаја и када је он индикуван услед неонаталне анемије. Нитрофурантоин може индуковати хемолитичку анемију фетуса или новорођенчета са дефицитом глукозо-6-фосфат дехидрогеназе. [115-119]

Фосфомицин, који се најчешће користи у терапији уринарних инфекција у трудноћи, није показао ризик од настанка малформација у репродуктивним студијама на животињама. [120-124]

Триметоприм се избегава у првом триместру трудноће, јер делује као антагониста фолне киселине и повећава ризик од настанка дефекта неуралне цеви. У студијама на животињама је узроковао ембрионалне и дефекте по рођењу, док се исто није потврдило у студијама на људима. Комбинацију триметоприм-сулфаметоксазол треба избегавати у последњем триместру услед потенцијалног утицаја сулфонамида да истисне билирубин из везе са албумином и следствено повећа ризик од настанка иктеруса. [124]

Хинолони и флуорохинолони се често користе у терапији инфекција уринарног тракта. Према FDA класификацији, сврстани су у категорију Ц. Контраиндикувана је примена у току трудноће услед тератогеног дејства и могућег оштећења зглобне хрскавице фетуса. Повезаност примене флуорохинолона и настанка артропатије је забележена у студијама на животињама. До сада није забележен нежељени ефекат флуорохинолона на хрскавицу, као ни повећање инциденце конгениталних анормалија након терапије овим лековима у току трудноће. [125]

У студији Loebstein R, Addis A, Ho E et al. није било статистички значајне разлике у инциденци дефекта на рођењу, спонтаних побачаја, превремених порођаја између групе од 200 трудница које су биле на терапији флуорохинолонима наспрам контролне групе исте величине узорка на терапији антибиотицима безбедним за употребу у току трудноће. Иста студија је навела повећање учесталости тзв. „терапијских абортуса“ услед већег потенцијалног тератогеног ризика у односу на реалан ризик примене ових лекова у трудноћи. [126] Многи други аутори су потврдили наведене резултате. [127, 128] Ципрофлоксацин је од стране FDA одобрен у постекспозиционој профилакси и терапији антракса код трудница.

Аминогликозидни антибиотици припадају категорији Д, према FDA класификацији. Стрептомицин може довести до оштећења слуха плода, гентамицин припада категорији Ц уз напомену да се користи само код врло тешких инфекција грам негативним бактеријама. Фармакокинетика ових лекова у трудноћи је измењена, јер долази до увећања клиренса лека. У студијама на животињама након примене стрептомицина, гентамицина, неомицина, амикацина, тобрамицина и канамицина долазило је до иререверзибилног вестибуларног и аудиолошког оштећења. [129] У литератури постоји неколико приказа случаја глувоће код деце чије су мајке у току трудноће биле на терапији стрептомицином. [130-139] Новији подаци опсервационих студија нису показали повезаност употребе аминогликозида током трудноће и ототоксичности новорођенчета.

Тетрациклини пролазе плаценту и достижу концентрацију у плазми пупчане врпце и амниотској течности које су 60%, односно 20% нивоа концентрације лека у крвотоку мајке. Припадају категорији Д, према FDA класификацији. Тератогени су, могу довести до хепатотоксичности мајке и акумулације у костима и зубима фетуса. Након ин утеро експозиције тетрациклинима у другом и трећем триместру трудноће, може доћи до дисколорације зуба и инхибиције раста тубуларне кости фетуса. Студије указују да су ови нежељени ефекти јако ретки након примене доксициклина, чиме он спада у групу безбеднијих тетрациклина за употребу у току трудноће и у педијатријској популацији. [140]

Ризик за дисколорацију млечних зуба се јавља након четири или пет месеци гестације, када почиње процес калцификације зуба. Међутим, ризик од мањих малформација је повишен након употребе тетрациклина у првом триместру трудноће. Студије указују и на повишен ризик од изазивања дефекта неуралне цеви и кардиоваскуларних малформација након терапије окситетрациклином. [140-144]

Највећа мета-анализа које је испитивала тератогене и токсичне ефекте 11 најчешће коришћених антибиотика широког спектра дејства анализирала је сву доступну литературу у периоду од 1940. до 2005. године. Тератогени потенцијал се описно рангирао од „непостојећи“ (пеницилин Г и ВК), „мало вероватан“ (амоксицилин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксициклин, левофлоксацин и рифампицин) до „неодређени“ (клиндамицин, гентамицин и ванкомицин). Свих 11 антибиотика продире кроз плаценту. Хлорамфеникол, клиндамицин, гентамицин, рифампицин и ванкомицин достижу концентрације у циркулацији пупчане врпце једнаке оној у крвотоку мајке. Ципрофлоксацин, клиндамицин, левофлоксацин и ванкомицин достижу концентрације у амнионској течности које су веће од оних у крвотоку мајке. Користећи FDA процену ризика, од испитиваних лекова, у категорију Б су сврстани амоксицилин, клиндамицин, пеницилин Г, пеницилин ВК и ванкомицин; у категорију Ц хлорамфеникол, ципрофлоксацин, гентамицин, левофлоксацин и рифампицин; а у категорију Д само доксициклин. [97]

6.0. Антиинфламаторни лекови

Главни антиинфламаторни лекови су гликокортикоиди и нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Гликокортикоиди спадају у стероидне хормоне, док нешто другачију хемијску грађу и слично антиинфламаторно дејство поседују нестероиди. [2, 145]

Нестероидни антиинфламаторни лекови су међу највише коришћеним лековима. Данас је на тржишту доступно преко 50 различитих НСАИЛ-а. С обзиром да су индиковани у терапији учесталих симптома, попут бола, главобоље, прехладе и грипа и да су доступни без лекарског рецепта, често се користе и у трудноћи. Студије показују да у САД једна од четири труднице користи неки од ОТС регистрованих нестероидних антиинфламаторних лекова. У првом триместру их користи 22,6% трудница, а међу најчешће коришћеним су ибупрофен, аспирин и напроксен. [146]

6.1. Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)

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

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

Сви наведени ефекти се остварују инхибицијом арахидонске циклооксигеназе, те следственом инхибицијом продукције простагландина, тромбоксана и простациклина. С обзиром да су ове супстанце медијатори у процесу запаљења, примена нестероидних антиинфламаторних лекова као инхибитора доводи до смиривања и повлачења знакова запаљења. НСАИЛ-и могу своје ефекте ређе остварити и другим механизмима, чиме их можемо сврстати у групу „осталих“ антиинфламаторних лекова. [2, 145]

Постоје два типа циклооксигеназе – ЦОКС-1 и ЦОКС-2. ЦОКС-1 је конститутивни ензим, присутан у свим ткивима, укључујући и тромбоците. Има надзорну улогу у организму и задужена је за одржавање хемостазе ткива. Њена улога у току живота се врло мало мења. ЦОКС-2 се налази у ћелијама које учествују у процесима запаљења, попут леукоцита и макрофага. Индукована је у запаљенским ћелијама, када се оне активирају. ЦОКС-2 је одговорна за производњу простагландинских медијатора инфламације. [2, 145]

Инхибицијом ЦОКС-2 добија се антиинфламаторно дејство нестероидних антиинфламаторних лекова, тачније тражени терапеутски ефекат. Инхибиторним деловањем на ензим ЦОКС-1 добијају се нежељена дејства, посебно она у гастроинтестиналном тракту. [2, 145]

За антиинфламаторно дејство НСАИЛ-а, поред инхибиције ензима циклооксигеназа, задужени су у мањој мери и други механизми. Претерано реактивни кисеонични радикали, створени у инфламацији, могу узроковати оштећење ткива. Сулиндак и други НСАИЛ-и који имају јак ефекат на уклањање слободних радикала могу допринети смањењу даљег оштећења ткива. Ацетилсалицилна киселина може инхибирати експресију појединих транскрипционих фактора НФ-кБ, који имају кључну улогу у транскрипцији гена за синтезу фактора инфламације. [2, 145]

Од НСАИЛ-а који се тренутно користе, потентни антиинфламатори су индометацин и пироксикам, док парацетамол не поседује антиинфламаторно дејство. [2, 145]

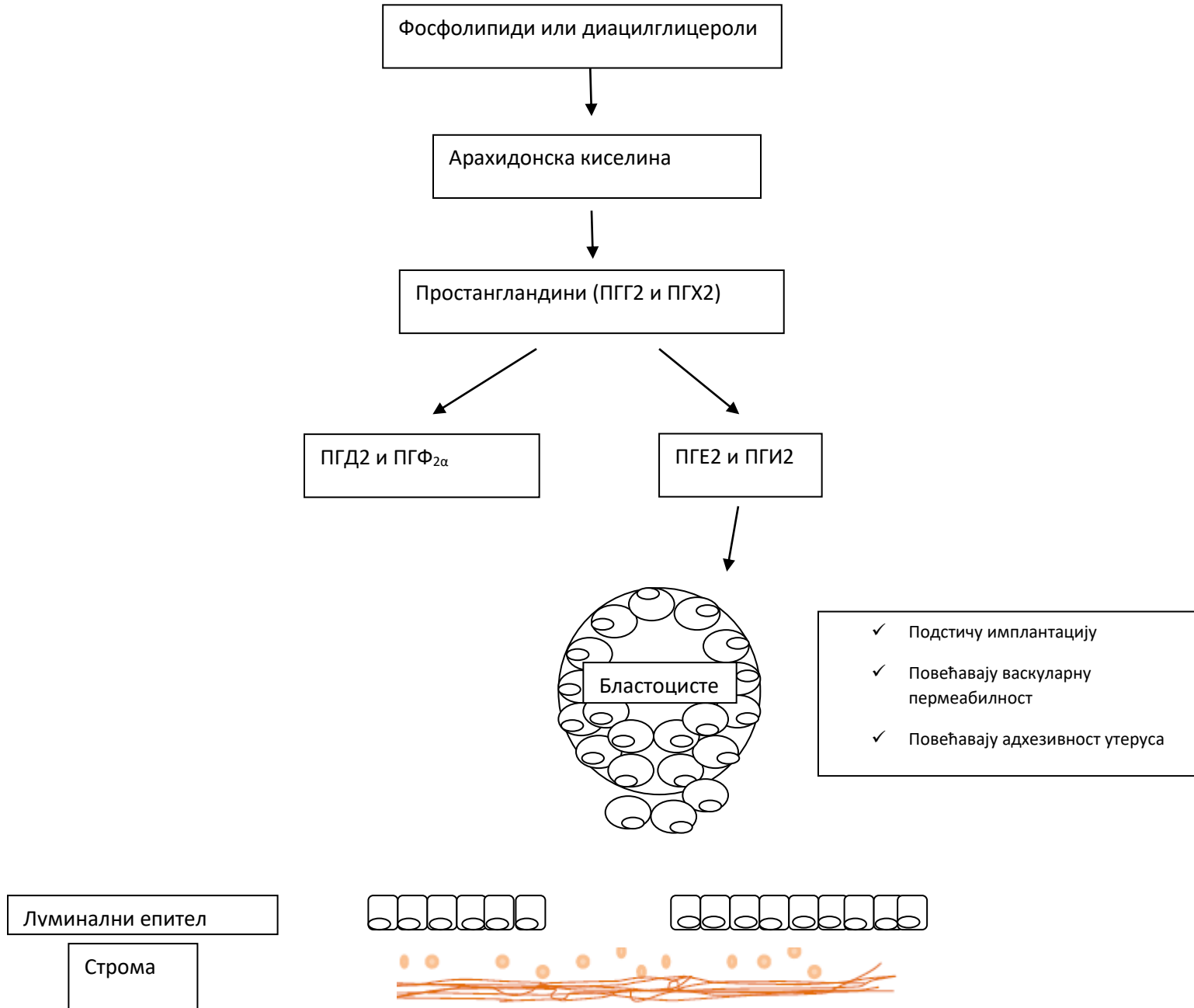
Поред антиинфламаторног дејства, ови лекови испољавају антипиретички и аналгетски ефекат. Нормална телесна температура је регулисана у центру у хипоталамусу задуженом за одржавање баланса између продукције и губитка топлоте. Повишена телесна температура настаје када постоји поремећај у овом центру. Нестероидни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

Током запаљенске реакције, бактеријски ендотоксини се ослобађају из макрофага пироген интерлеукин ИЛ-а, који у хипоталамусу стимулише стварање простагландина из групе Е. Ослобођени простагландини доводе до пораста вредности на коју је подешена температура тела. Сматра се да поред простагландина постоји низ медијатора који утичу на термостат у хипоталамусу. Стога је јасно да се антипиретички ефекат НСАИЛ-а остварује додатним, необјашњеним механизмима. [2, 145]

Нестероидни антиинфламаторни лекови се користе за лечење акутних и хроничних запаљења чији узрок није инфективне природе, попут реуматоидног артритиса, реуматске грознице, анкилозирајућег спондилитиса, бурзитиса и слично. Ефикасни су и против болова који су удружени са инфламацијом или оштећењем ткива. Смањујући продукцију простагландина, смањена је сензитизација ноцицептора медијаторима инфламација, чиме долази до ублажавања бола. Из тог разлога су ефикасни у отклањању бола код артритиса, бурзитиса, бола мишићног и везивног порекла, зубобоље, дисменореје, бола после порођаја, бола услед метастаза у костима. Могу се комбиновати са опиодима и смањити потребу за истима. Ефикасност код главобољи, поред аналгетског ефекта, може бити последица изостанка вазодилаторног дејства простагландина на церебралне крвне судове. [2, 145]

Теоретски, на основу основног механизма дејства ових лекова, постоји бојазан да примена нестероидних антиинфламаторних лекова, попут индометацина, ибупрофена, ацетилсалицилне киселине и целекоксиба, може утицати на имплантацију ембриона. Инхибирајући ЦОКС, НСАИЛ-и инхибирају синтезу простангладина у већини органа, укључујући репродуктивни систем. Тиме може доћи до патолошке имплантације и губитка ембриона. У студијама на пацовима је доказано да примена индометацина и целекоксиба доводи до статистички значајне редукције децидуализације утеруса. Овим је потврђена важна улога простангладина у процесу имплантације ембриона и даљим догађајима. [146]

Сматра се да простангладини играју кључну улогу у свим репродуктивним процесима, укључујући овулацију, имплантацију и менструацију. Ензими циклооксигеназе (ЦОКС-1 и ЦОКС-2) медијатори су конвертовања арахидонске киселине у простангладин Х₂, који се даље конвертује у различите простангладине под дејством специфичних синтаза. Ранија ин витро истраживања су показала високе нивое простангладин синтазе (ПГДС) и простациклин синтазе (ПГИС) у раној фази трудноће пацова. Студије на људима су доказале повезаност ниских нивоа фосфолипазе А₂, који ослобађа арахидонску киселину из мембране фосфолипида, ЦОКС-2 и следствено простангладина са неуспехом имплантације зигота код пацијенткиња са рекурентним побачајима. У студијама на мишевима је такође доказана важна улога у процесу имплантације, с обзиром да није дошло до исте због недостатка ензима ЦОКС и фосфолипазе А₂. Простангладини утичу на васкуларну пермеабилност утеруса и одржавање тзв. „прозора за имплантацију“. Стога инхибиција синтезе простангладина потенцијално може утицати на репродуктивне процесе, што и јесте предмет истраживања бројних студија. [147-151]



Слика 1. Улога простангландина у имплантацији ембриона. [147]

6.2. Антиинфламаторни лекови у трудноћи

Нестероидни антиинфламаторни лекови се сматрају безбедним за употребу до трећег триместра трудноће. У току трећег триместра применом ових лекова повећава се ризик за прерано затварање дуктуса артериозуса, изузев ниских доза ацетилсалицилне киселине, која има индикацију за употребу у току трудноће. [152, 153]

Наиме, ниске дозе ацетилсалицилне киселине се користе за лечење прееклампсије код трудница са антифосфолипидним синдромом и пацијенткиња које подлежу ин витро фертилизацији, односно интрацитоплазматској инсеминацији. Ниске дозе ацетилсалицилне киселине су доказале добар безбедносни ризик без статистички значајног утицаја на појаву крварења код мајке и беба на узорку од 32.000 трудница. [154, 155] Нема довољно података о безбедности употребе инхибитора циклооксигеназе-2 у трудноћи, стога се саветује да се ови лекови избегавају. Слична ситуација је и са ацетилсалицилном киселином у средњим и високим дозама. ФДА је класификовала ацетилсалицилну киселину у категорију Ц и Д, са напоменом да је контраиндикована примена у трећем, а опрезна примена у првом и другом триместру. Показано је да може продужити трудноћу, повећати губитак крви током порођаја и повећати учесталост мртворођености. Ибупрофен је класификован у категорију Б и Д, уз напомену да је контраиндикована примена у трећем триместру трудноће, јер може довести до продужетка трудноће, превременог стезања дуктуса артериозуса и смањења амнионске течности. Примена у првом и другом триместру се саветује уз опрез. Парацетамол се категорише у Б, чиме се његова примена у току трудноће сматра безбедном. [2, 156-159]

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

У студијама на популацији од 200.000 трудница, међу којима је преко 11.000 трудноћа било изложено дејству НСАИЛ-а, није било статистички значајне разлике у учесталости мускулоскелеталних и кардиоваскуларних малформација, у поређењу са трудницама које нису биле изложене дејству ових лекова. Нешто већа, али статистички безначајна повезаност примећена је приликом примене ибупрофена у првом триместру трудноће и настанка структурних дефеката на срцу. [157-159]

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

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

На основу наведеног, не може се доћи до јасног закључка о повећаној учесталости спонтаних побачаја након примене нестероидних антиинфламаторних лекова у трудноћи. Даље студије су неопходне како би се утврдило да ли ризик заиста постоји, нарочито приликом краткотрајне примене ових лекова (<24-48 ч).

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

ФДА је у званичном саопштењу из 2015. на основу прегледа литературе закључила да су подаци из студија неконзистентни како би утврдили повезаност примене НСАИЛ-а и побачаја. Студије су имале бројне лимите: није идентификован разлог примене нестероидних антиинфламаторних лекова (могуће је да су примењивани како би сузбили симптоме побачаја, попут болних грчева), студије су искључивале труднице са терапијски индукованим абортусом на терапији НСАИЛ-има и нису бележиле период гестације на старту студије. Последњи податак је од нарочите важности, с обзиром да ризик од спонтаног побачаја варира у зависности од недеље гестације и по правилу не може да се деси после 20. недеље. [160]

7.0. Циљеви и хипотезе

А) Истраживање има два циља:

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

Б) Хипотезе:

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

8.0. Материјал и метод

А. Врста студије: Клиничка опсервациона студија – студија пресека

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

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

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

Г. Варијабле које се мере у студији:

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

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

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

Д. Снага студије и величина узорка: Снага студије P је 0,8; α је 0,05, претпостављена разлика у учесталости између група је 15%. Саветовање код клиничког фармаколога се показало да има бољу предиктивну вредност за позитивне исходе трудноће у односу на ФДА класификацију, док није било статистички значајне разлике у предвиђању негативних исхода међу ова два мерила. [161] Потребна величина узорка је 571 пацијенткиња. Узорковања неће бити јер је испитивањем обухваћена цела популација.

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

9.0. Статистика

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

10.0. Резултати

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

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

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

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

Табела 1. Карактеристике популације анкетираних и неанкетираних трудница

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

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

Табела 2. Карактеристике популације анкетираних трудница

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

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

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

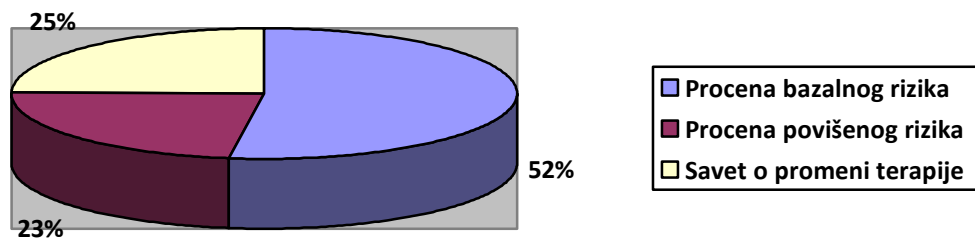


График 1. Савет клиничког фармаколога у групи неанкетираних трудница

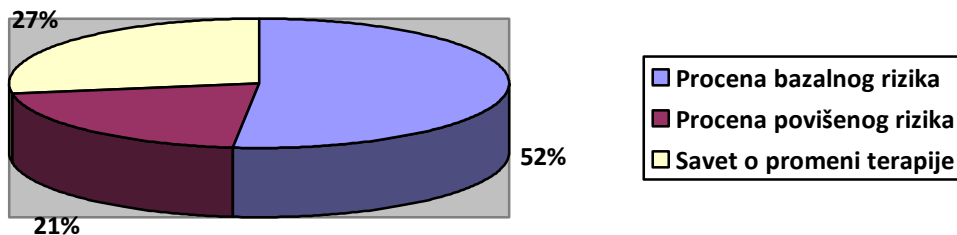


График 2. Савет клиничког фармаколога у групи анкетираних трудница

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

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

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

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

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

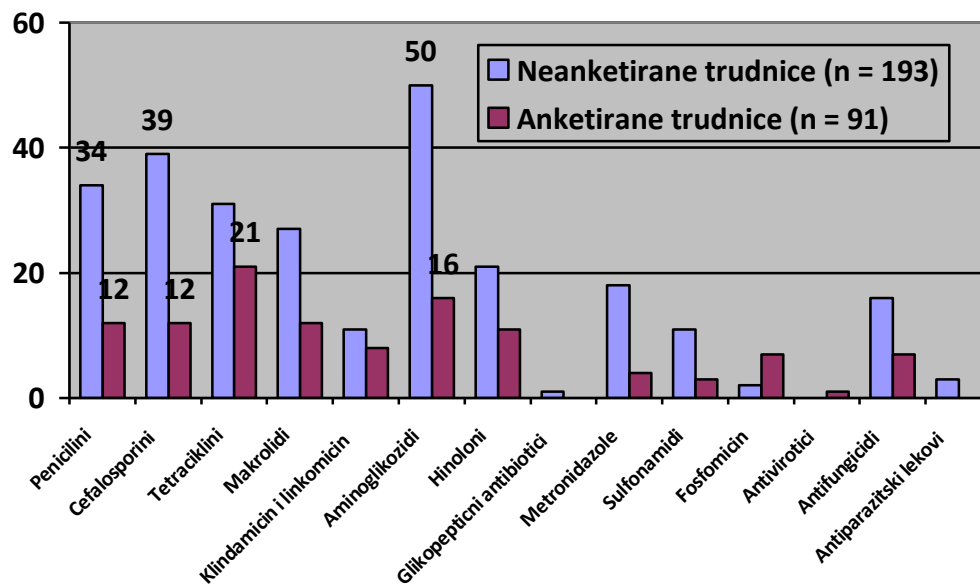


График 3. Употреба антиинфективних лекова међу неанкетираним и анкетираним трудницама

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

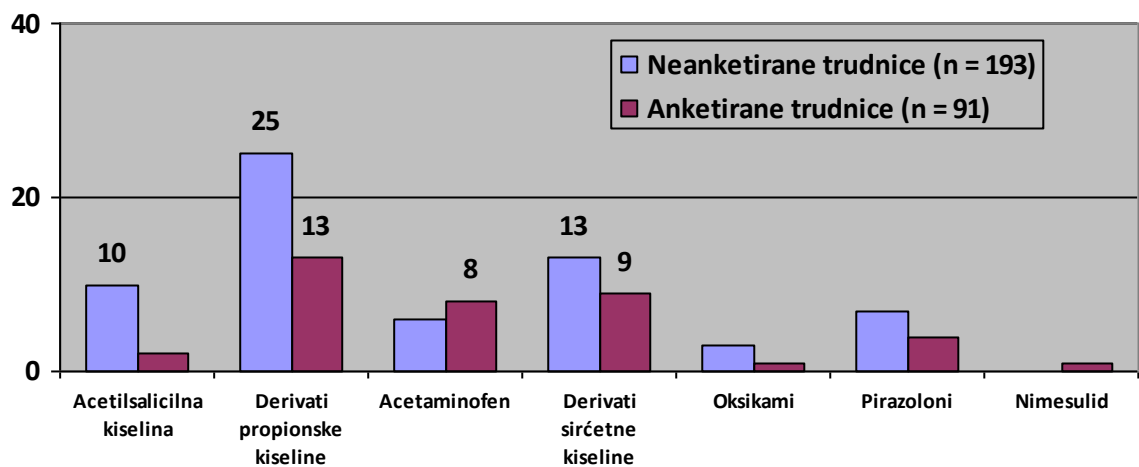


График 4. Употреба антиинфламаторних лекова међу неанкетираним и анкетираним трудницама

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

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

10.1. Група трудница које су интервјуисане телефоном

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Варијабле	Процена повишеног ризика од стране клиничког фармаколога		
	Сирови OR	95% интервал поверења	p -вредност
Старост труднице	1,045	0,851 – 1,284	$p = 0,675$
Образовање труднице	0,030	0,000 – 1,917	$p = 0,098$
Запосленост труднице	0,433	0,071 – 2,629	$p = 0,363$
Гестациска старост у тренутку посете фармаколога	1,076	0,950 – 1,219	$p = 0,246$
Дијагноза труднице	1,932	0,116 – 32,060	$p = 0,646$
Трудноћа по реду	2,262	0,783 - 6,535	$p = 0,132$
Начин порађања	3,841	0,502 – 29,406	$p = 0,195$
Термин порођаја	1,130	0,057 – 22,290	$p = 0,936$
Спонтани побачај	0,173	0,004 – 8,225	$p = 0,373$
Претходни спонтани побачаји	1,606	0,331 – 7,789	$p = 0,557$
Намерни побачај	1,671	није могуће одредити	$p = 0,999$
Претходни намерни побачаји	0,387	није могуће одредити	$p = 1,000$
Тежина на рођењу	1,001	0,999 – 1,002	$p = 0,329$

Број деце	0,809	0,219 – 2,990	p = 0,750
Употреба пеницилина	1,527	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба цефалоспорина	1,030	0,158 – 6.719	p = 0,975
Употреба тетрациклина	0,051*	0,014 - 0,186	p = 0,000
Употреба макролида	0,498	0,082 – 3,017	p = 0,448
Употреба аминогликозида	0,575	0,098 – 3,377	p = 0,540
Употреба клиндамицина и линкомицина	1,377	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба хинолона	2,632	0,163 – 34,166	p = 0,528
Употреба метронидазола	4,784	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба фосфомицина	2,071	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба антимикотика	1,205	0,082 – 17,683	p = 0,892
Употреба антивиротика	1,793	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба деривата пропионске киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба парацетамола	1,359	0,062 – 29,709	p = 0,864
Употреба деривата сирћетне киселине	2,381	0,362 – 15,679	p = 0,367
Употреба оксикама	5,351	није могуће одредити	p = 1,000
Употреба пиразолона	1,615	није могуће одредити	p = 0,999
Дужина примене терапије	0,945	0,811 – 1,101	p = 0,468
Почетак терапије (недеља трудноће)	0,889	0,656 – 1,206	p = 0,451
Да ли је лек примењен у тератогеном	није могуће	није могуће одредити	p = 0,998

периоду?	одредити		
Да ли је примењена фолна киселина?	1,327	0,323 – 5,453	p = 0,694
Намерни побачај	0,063*	0,007 – 0,597	p = 0,016
Трајање трудноће	0,995	0,642 – 1,421	p = 0,821
Присуство конгениталних аномалија	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 1.000
Присуство поремећаја у развоју	2,081	0,222 – 19,538	p = 0,521

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

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

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

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

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

* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$p < 0.05$

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

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

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

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

Побачај (намерни или спонтани)			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Старост труднице	1,081	0,919 – 1,272	p = 0,345
Запосленост труднице	1,722	0,331 – 8,963	p = 0,344
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	1,169	0,984 – 1,389	p = 0,075
Дијагноза труднице	0,712	0,038 – 13,332	p = 0,820
Број деце	9,083	1,599 – 51,586	p = 0,013
Претходни спонтани побачај	33,400	1,173 – 950,803	p = 0,040
Трудноћа по реду	0,102	0,021 – 0,490	p = 0,004
Употреба пеницилина	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,998
Употреба цефалоспорина	0,493	0,053 – 4,603	p = 0,535
Употреба тетрациклина	3,714*	1,037 – 13,309	p = 0,044
Употреба макролида	1,074	0,173 – 6,657	p = 0,939
Употреба аминокликозида	0,399	0,045 – 3,538	p = 0,410
Употреба клиндамицина и линкомицина	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба хинолона	2,575	0,380 – 17,450	p = 0,332
Употреба метронидазола	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	8,647	није могуће одредити	p = 0,998

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

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

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

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

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

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

* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$$p < 0.05$$

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

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

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

Поремећај у развоју детета			
Варијабле	Сирови OR	95% интервал поверења	р-вредност
Старост труднице	0,874	0,682 – 1,120	$p = 0,287$
Запосленост труднице	0,140	0,001 – 14,912	$p = 0,409$
Гестацијска старост у тренутку посете фармаколога	0,875	0,753 – 1,018	$p = 0,083$
Дијагноза труднице	није могуће одредити	није могуће одредити	$p = 0,999$
Број деце	0,160	0,025 – 1,019	$p = 0,052$
Претходни спонтани побачај	није могуће одредити	није могуће одредити	$p = 0,999$
Претходни намерни побачаји	није могуће одредити	није могуће одредити	$p = 0,998$
Трудноћа по реду	0,920	0,110 – 7,676	$p = 0,938$
Порођај у термину	није могуће одредити	није могуће одредити	$p = 0,999$

Тежина на рођењу	1,000	0,998 – 1,003	p = 0,767
Употреба пеницилина	0,275	0,042 – 1,785	p = 0,176
Употреба цефалоспорина	0,143*	0,031 – 0,651	p = 0,012
Употреба тетрациклина	0,979	0,128 – 7,476	p = 0,984
Употреба макролида	2,805	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба аминогликозида	1,166	0,175 – 7,771	p = 0,874
Употреба клиндамицина и линкомицина	0,300	0,025 – 3,603	p = 0,342
Употреба хинолона	0,286	0,022 – 3,759	p = 0,341
Употреба метронидазола	3,929	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба сулфонамида	5,605	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба фосфомицина	0,367	0,024 – 5,510	p = 0,468
Употреба антимикотика	1,469	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба антивиротика	8,097	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба ацетилсалицилне киселине	није могуће одредити	није могуће одредити	p = 0,999
Употреба деривата пропионске киселине	0,645	0,037 – 11,361	p = 0,765
Употреба парацетамола	6,381	0,907 – 44,905	p = 0,063
Употреба деривата сирћетне киселине	4,267	0,677 – 26,892	p = 0,122
Употреба пиразолоне	8,625	0,491 – 151,639	p = 0,141
Дужина примене терапије	0,982	0,820 – 1,175	p = 0,839
Почетак терапије (недеља трудноће)	1,017	0,791 – 1,307	p = 0,897
Трајање трудноће	0,493	0,049 – 4,921	p = 0,547

Примена фолне киселине	2,446	0,526 – 11,368	p = 0,254
Да ли је лек примењен у тератогеном периоду?	0,331	0,036 – 3,050	p = 0,329
Процена повишеног ризика	2,571	0,305 – 21,668	p = 0,385

Табела 8. Сирови OR, 95% интервал поверења (CI) и р-вредност испитиваних варијабли у групи анкетираних трудница* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије, $p < 0.05$

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

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

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

* статистички значајан ORs према резултатима бинарне логистичке регресије,

$p < 0.05$

10.2. Група трудница које нису интервјуисане телефоном

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. Дискусија

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

Употреба већине тетрациклина је контраиндикувана у трудноћи, услед доказаног ризика по мајку од настанка хепатотоксичног ефекта, односно има нежељене ефекте на кости и зубе новорођенчета. [162, 163] Ови лекови доводе до дисколорације зуба фетуса приликом ин утеро експозиције током другог и трећег триместра. Пролазећи плаценту, достижу 20-60% системске циркулације у плазми пупчане врпце и амнионској течности. Ови нивои лека могу довести до акумулације у зубима и костима фетуса. Формирањем хелата са калцијумом из костију такође доприносе наведеним нежељеним ефектима. Новије опсервационе студије говоре у прилог већој безбедности примене доксициклина код трудница и деце у поређењу са осталим тетрациклинима. Резултати су указали да примена доксициклина током трудноће не доводи до повећања ризика за дисколорацију зуба код деце. [164-166] Примена тетрациклина се показала као статистички значајна варијабла која утиче на процену високог ризика од стране клиничког фармаколога код обе групе пацијенткиња, анкетираних и неанкетираних трудница.

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

У погледу ототоксичности, редослед међу аминогликозидима је следећи: гентамицин>тобрамицин>амикацин>неомицин. [167] Примена аминогликозида, поред функционалних промена, може довести и до структуралних промена, попут дегенерације неурона спиналне ганглије. [168] Друга хипотеза се садржи у потенцијалу аминогликозида да створе реактивне радикале који могу оштетити унутрашње ухо. Потврда ове хипотезе је добијена након примене антиоксиданаса и смањења ототоксичности аминогликозида у студијама на животињама. [169,170]

Флуорохинолони се генерално избегавају током трудноће. Како је показано у експерименталним студијама на животињама, могу довести до оштећења хрскавице. Према резултатима мета-анализе, ниједан токсичан ефекат по хрскавицу нити повећан ризик од настанка конгениталних малформација приликом употребе хинолона током трудноће није документован. [171] У проспективној кохортној студији Loebstein и сарадника упоређивани су исходи трудноће код 200 жена третираних флуорохинолонима наспрам 200 трудница на доказано безбедним лековима за употребу у току трудноће. Није било статистички значајне разлике у конгениталним аномалијама, спонтаним абортусима, иако је забележена већа инциденца намерних побачаја. Закључак наведене студије је да процењена категорија Ц хинолона често може да премаши реалан ризик. [172]

Према резултатима наше студије у популацији неанкетираних трудница, примена лекова у тератогеном периоду је статистички значајно утицала на посматрани исход – процену повишеног ризика за настанак конгениталних малформација, донетом од стране клиничког фармаколога. Према дефиницији, тератогени период јесте период ембриогенезе током ког може доћи до оштећења плода под дејством различитих тератогених агенаса. Тератогеним се назива сваки агенс који може узроковати абнормалност у функцији, односно развићу фетуса. У току прве две недеље од зачећа, фетус је углавном отпоран на дејство тератогена. Тада се ефекат манифестује или смрћу фетуса или преживљавањем, без икаквих конгениталних малформација. Ћелије фетуса у прве две недеље трудноће нису дефинитивно диференциране, те уколико дође до смрти једне ћелије, друга може преузети њену функцију. [173, 174]

Од треће до десете недеље трудноће потенцијални утицај тератогена је максималан. Могу утицати на појединачан орган, на један систем органа у једној фази трудноће, док у другој на потпуно други систем органа. Врло је важан тачан период узимања потенцијално тератогених лекова, јер нам може пуно о рећи о типу малформације која може настати. Тако талидомид примењен у између 35. и 37. дана трудноће може узроковати малформације уха, а уколико се примени нешто касније, између 41. и 44. дана узроковаће амелију или фокомелију. [173, 174]

Најчешће узроци конгенитални малформација су генетски (25%) и полигенетски, односно мултифакторијални, који обухватају утицај генетског материјала и фактора средине (65%). Остатак је узрокован дејством тератогена. Базални ризик од настанка великих конгениталних малформација у општој популацији, без примене икаквих лекова, јесте 2-3%. Велике малформације обухватају оне које су инкомпатибилне са преживљавањем фетуса (аненцефалија), малформације које захтевају велике хируршке захвате (расцеп непца, конгенитално срчано обољење) и малформације које узоркују велику дисфункционалност (ментална ретардација). У нешто већем проценту (7-10%) јављају се минор малформације (малформације уха, полидактилија...) [173, 174]

Колико ће одређени лек бити тератоген зависи од много фактора. Најважнија варајабла, чији је утицај потврђен и у нашој студији, јесте тачан период примене тератогеног лека. Доза примењеног лека такође може утицати на тератогени потенцијал неког лека (по правилу већа доза познатог тератогена може испољити снажнији тератогени ефекат, иако не мора увек бити тако), пут примене (неки лекови су тератогени уколико се примене на одређени начин, на шта највише утиче степен апсорпције), комбинација генотипа мајке и фетуса, као и други спољни и морфолошки фактори (тежина мајке и фетуса, ин утеро позиција фетуса, хередитет, утерина васкуларизација и исхрана). [173, 174]

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

Употреба аналгетика из групе деривата пропионске киселине је била статистички значајно повезана са проценом „високог“ тератогеног ризика у групи неанкетираних трудница. У деривате пропионске киселине спадају ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен, флурбипрофен и напроксен. Основни механизам дејства нестероидних антиинфламаторних лекова је одговор и за тератогене ефекте. Наиме, у студијама на пацовима је показано да ЦОКС-2 није презентована током периода ембриогенезе. Овим се потврђује да је инхибиција ЦОКС-1 одговорна за настанак тератогених нежељених ефеката. [174] Америчка агенција за храну и лекове је 2015. године извршила поновну процену безбедносног профила аналгетика који се користе током трудноће. Претрагом доступне литературе, нађени су подаци о прописиваним нестероидним антиинфламаторним лековима (ибупрофен, напроксен, диклофенак, целекоксиб) и повећаном ризику од побачаја. Међутим, услед бројних лимита у дизајну студија, препорука употребе аналгетика током трудноће остаје иста. [175]

Нестероидни антиинфламаторни лекови се сматрају безбедним за примену у току трудноће све до трећег триместра. Након тога могу изазвати превремено затварање дуктуса артериозуса. Ацетилсалицилна киселина у ниским дозама се и у наведеном периоду може давати за одобрене индикације (превенција прееклампсије, код трудница са антифосфолипидним синдромом). [156]

Од лекова из групе деривата пропионске киселине најчешће коришћен аналгетик је ибупрофен. У већини студија, 50% испитиваних трудница је навело да је користило ибупрофен у периоду трудноће. [176, 177] Његова примена је контраиндикувана у трећем триместру, због ризика од продужавања трудноће и превременог затварања дуктуса артериозуса. Опредна примена се саветује и у току првог и другог триместра трудноће.

У студији Nezvalova-Henriksen и сарадника, ибупрофен примењен у другом триместру трудноће је био повезан са малом тежином на рођењу. Уколико се примењује касније, у другом и трећем триместру трудноће, статистички је значајно повезан са настанком астме код деце од 18 месеци. [177] Такође, примена других нестероидних антиинфламаторних лекова у току трудноће, изузев ацетилсалицилне киселине (диклофенак, напроксен, целекоксиб, ибупрофен као монотерапија или у комбинацији), у неколико студија је утицала на повећан ризик од спонтаног побачаја. [178] Насупрот томе, постоје и студије које говоре о непостојећем утицају на повећање ризика за спонтани побачај након примене напроксена и ибупрофена, додуше када је терапија примењена у првих шест недеља трудноће. [179] У литератури постоје и подаци о могућем настанку поремећаја новорођенчета у виду настанка перзистентне пулмонарне хипертензије, након примене ових лекова у току трудноће. [180] Новији подаци су доказали повезаност примене нестероидних антиинфламаторних лекова са настанком аномалије великих артерија (декстро-транспозиције), док је примена напроксена у првом триместру повезана са настанком орофацијалног расцепа. [181, 182] Исто тако постоје докази из литературе који указују на повезаност примене нестероидних антиинфламаторних лекова са настанком конгениталних аномалија, попут дефекта вентрикуларног септума [183], синдрома амнионских брида [184], гастрошизе [185]. Према резултатима анималних студија, нестероидни антиинфламаторни лекови са високим односом инхибиције ЦОКС-1/ЦОКС-2 могу изазвати дефекте на рођењу. Најчешће примењене комбинације аналгетика – ибупрофен и кетопрофен, ибупрофен и диклофенак – инхибирају ЦОКС-1 60% више када је ЦОКС-2 блокирана 80%.

Међутим, у великој проспективној кохортној студији која је укључивала 69.929 жена, од којих је 3.023 користило нестероидне аналгетике у раној трудноћи, није нађена јасна повезаност примене ове групе лекова у првих 12 недеља трудноће са појавом конгениталних аномалија на срцу и орофацијалног расцепа. [177]

У другој студији су резултати потврђени – примена четири најчешће коришћена аналгетика током трудноће (ибупрофен, диклофенак, напроксен, пироксикам) није била повезана са повећаним ризиком за настанак конгениталних малформација. Резултати су ипак указивали на повећан ризика за малу тежину бебе на рођењу, уколико је трудница у другом триместру трудноће користила ибупрофен и диклофенак. Значајна повезаност је потврђена и код појаве астме у периоду до 18 месеци по рођењу и примене ибупрофена током другог и трећег триместра трудноће. Статистичка значајност се одржала упркос деловању других фактора ризика за појаву астме, попут превременог порођаја, пушења током трудноће, ин утеро експозиције парацетамолу, астме мајке, дојења, излагања новорођенчета пушачком диму, парацетамолу, ибупрофену (директно или дојењем). [177]

Терминалне бронхиоле се развијају тек после 28. недеље гестације, док се сматра да су плућа много осетљивија на дејство спољних фактора након другог триместра. У дисајним путевима доминантнија је форма ЦОКС-1, чија инхибиција узрокује бронхоконстрикцију. Ибупрофен у тренутку достизања максималне плазма концентрације инхибира 90% изоформе ЦОКС-1. Све наведено може потенцијално објаснити настанак астме у детињству након примене ибупрофена у периоду трудноће. [177]

Анималне студије са кетопрофеном нису показале ембриотоксичност и тератогеност. Мера опреза је иста као и код ибурпофена – уколико се користи у касној трудноћи, може узроковати превремено затварање дуктуса артериосуса и продужење порођаја. У прва два триместра се може користити само у случају када потенцијална корист превазилази ризик. [186]

Поред наведеног, наша студија је такође показала статистички сигнификантну повезаност примене цефалоспорина током трудноће са повећаним ризиком од настанка поремећаја у развоју детета, укључујући астму у детињству, присуство алергија, гојазности итд. Иако у литератури не постоје дефинитивни подаци о безбедносном профилу употребе цефалоспорина у току трудноће, они се ипак често користе у различитим индикацијама (пнеумонија, отитис, синуситис, инфекције уринарног тракта). [187]

У студији на пацовима, цефалоспорини, који у свом саставу имају Н-метилтиотетразолски ланац у дозама већим од хуманих, за један и по до осам пута су узроковали тестикуларну токсичност. [188] Berkovitch и сарадници су спровели студију са циљем да истраже потенцијалну тератогеност цефуроксима након интраутерине апликације, али без икаквог дефинитивног закључка. [187]

Пеницилини и цефалоспорини су прва линија терапије у различитим индикацијама, мада се старији припадници ових група лекова преферирају услед доказане безбедности употребе. Тако се за цефалексин, цефахлор, цефотаксим и цефуроксим не очекује да имају тератогени ризик. Према доступним подацима из литературе, учесталост конгениталних аномалија након примене цефалоспорина у трудноћи није већа у односу на базалну у општој популацији. Иако постоје студије које су показале повезаност примене појединих цефалоспорина са настанком аномалија, већина говори у прилог супротном. Две студије су показале повезаност употребе цефалоспорина током трудноће са настанком расцепа усне и кардиоваскуларних поремећаја током одрастања. [92]

У студији Ерића и сарадника, од 527 трудница из Новог Сада и Загреба на терапији бета-лактамима, петина је користила цефалоспорине. Малформације су се јавиле код 3 новорођенчета. Циста хориоидног плексуса код једне бебе и кратки френулум језика код друге бебе након ин утеро експозиције цефалексином. Трећа трудница је родила дете са синдактилијом другог и трећег прста на левом стопалу након терапије цефахлором. [189] Каузалност појаве ових малформација након примене цефалоспорина би требало детаљније проучити.

Систематски прегледни чланци су доказали да генерална примена антибиотика у току трудноће повећава ризик за настанак астме у раном животном добу, што може бити у корелацији са нашим резултатима. Студије са прецизним циљем да испитају повезаност примене цефалоспорина у трудноћи са ризиком од настанка поремећаја у развоју детета јесу неопходне како би се закључак студије утврдио. [190]

У групи анкетираних трудница на појаву побачаја, било спонтаних или намерних, значајно су утицале варијабле попут трудноће по реду, броја деце, броја претходних спонтаних побачаја и примене тетрациклина. Значајност наведених репродуктивних фактора је потврђена у литератури. Након једног побачаја, ризик за наредни је 20%, 28% након два и 43% након три или више узастопних побачаја. Уколико је прва трудноћа успешна, побачај се деси код свега 5% жена. Неке од студија су такође показале да се ризик за побачај повећава са бројем трудноћа, иако има и опозитних закључака. Логично објашњење повезаности са побачајима је компензаторно репродуктивно понашање, тј. пацијенткиње након неуспеле трудноће чешиће покушавају да остану трудне, што доводи до великог броја трудноћа и кратког периода између њих. [190]

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

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

Као што је већ наведено, тетрациклини имају доказан тератогени ризик, нарочито уколико се користе у другом месецу трудноће. Према доступним подацима, примена ових лекова повећава ризик од настанка дефекта неуралне тубе, расцепа непца и других великих конгениталних аномалија. [140,142,166] Са друге стране, новији подаци указују на задовољавајући безбедносни профил доксицилина, у поређењу са другим припадницима тетрациклина који се могу применити у току трудноће. [191]

Дискрепанца у процени тератогеног ризика међу клиничким фармаколозима и лекарима опште праксе (или другим специјалистима, изузев клиничких фармаколога) који се ослањају на ФДА класификацију испитивана је у неколико студија. У студији Ерделића и сарадника, процена тератогеног ризика од стране клиничког фармаколога је имала много већи предиктивни фактор у односу на ФДА класификацију. Разлика у процени је била највећа у групи пацијенткиња којима је процењен висок ризик за тератогеност. Негативна предвиђања су била слична, без обзира да ли је процена вршена ФДА класификацијом или саветовањем клиничког фармаколога. [161, 192]

Ово је био разлог због кога су процену ризика у овој студији радили стручњаци у тој области, какви су клинички фармаколози, уместо формалног ослањања на ФДА класификацију. Многе друге студије су говориле да ФДА класификација превише упрошћава процес доношења одлуке о употреби лекова у току трудноће, подједнако често је погрешно протумачена или злоупотребљена. Услед недостатка информација или некоришћења поузданих извора информација, често долази до прецењивања ризика од стране здравствених радника, изузев клиничких фармаколога. [193]

У једној од студија које су испитивале ову тематику, већина учесника је сматрала да је више од 30% лекова тератогено или фетотоксично. Главни узрок прецењивања тератогеног ризика је страх од последица. Са друге стране, нереална процена ризика може утицати на доношење одлуке пацијенткиње и донети јој непотребну забринутост. У тим случајевима, труднице имају завршну реч. [193]

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

Број трудница које користе лекове током трудноће се више него дуплирао за последњих 30 година. Данас статистика говори да девет од десет жена користи бар један лек током периода трудноће. [193] Према резултатима већине студија, највише коришћени лекови током трудноће су антиинфективни лекови, аналгетици, лекови за гастроинтестиналне поремећаје и лекови за психијатријске поремећаје. [194, 195]

Велики проблем данас представља и самомедикација препаратима са режимом издавања без лекарског рецепта. Сматра се да више од 90% трудница користи лек прописан од стране лекара или ОТЦ регистрован лек. [196, 197]

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

Нови систем означавања ће омогућити клиничарима да јасно процене однос користи и ризика приликом лечења трудница и дојиља, биће им доступно више информација о ризицима одређеног лека на основу већ доступних података, узимаће се у обзир придружена обољења и њихов утицај, доступни подаци из анималних студија ће се ставити у контекст примене лекова код људи, подаци из хуманих студија ће бити наведени (уколико су доступни), биће јаснији наводи о недостатку података о процени ризика. Одељак о примени лека у току трудноће ће садржати делове о регистру експозиције леком током трудноће (уколико постоје о датом леку, садржаће детаљне информације о свакој трудници), сумарно о ризику (уколико лек има системску апсорпцију садржаће податке о случајевима када је лек контраиндикован у трудноћи, процену ризика према подацима из студија на животињама, односно људима, процену ризика на основу фармаколошког механизма дејства лека, процену ризика у општој и популацији оболелих), разматрања из праксе (ризик по мајку/плод повезан са болешћу, прилагођавање дозе током трудноће и постпарталног периода, могуће нежељене реакције по мајку и плод, утицај на порођај) и податке из медицине засноване на доказима. Процена ризика, разматрања из праксе и анализа доступних података из литературе ће бити укључени и у процену ризика датог лека током периода дојења. [193, 198, 199]

Поред наведених измена, експерти попут клиничких фармаколога су и даље неопходни ради прецизне процене тератогеног ризика након несмотрене употребе лекова током раног периода трудноће. [193, 198, 199]

12. Закључак

Закључци наше студије су следећи:

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

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

13. Литература

1. Јанковић С. Лекови и жене у Радоњић В, Јанковић С. Клиничка фармација. Крагујевац.2008: 144-54.
2. Јанковић С. Фармакологија и токсикологија. Медицински факултет у Крагујевцу, Крагујевац и Београд.2011.
3. Посебне теме у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Фармакологија. Пето издање, Дата статус, Београд.2005: 731-4.
4. Kallen B. Drugs During Pregnancy- Methodological Aspects. Springer.2016.
5. Whittle MJ, Hanretty KP. Identifying Abnormalities. BMJ 1986;293: 1485-8.
6. Посебна подручја фармакотерапије у Фармакотерапијски водич. Треће издање, Агенција за лекове и медицинска средства Србије, Београд.2011: 582-600.
7. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul;205(1):51.e1-8.
8. Briggs G, Freeman R. Drugs in Pregnancy and Lactation. Wolters Kluwer, Tenth edition, Philadelphia.2015.
9. Philipson A. The use of antibiotics in pregnancy. J Antimicrob Chemother. 1983 Aug;12(2):101-2.
10. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L et al. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. PLoS One. 2013 Dec 10;8(12):e82932.
11. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 May;15(5):327-37.
12. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998 Oct;81(1):1-8.

13. Splinter MY, Sagraves R, Nightengale B, Rayburn WF. Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *South Med J*. 1997 May;90(5):498-502.
14. Mattison DR. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*, Elsevier.2013.
15. Hoeke H, Roeder S, Bertsche T, Borte M, von Bergen M, Wissenbach DK. Assessment of maternal drug intake by urinary bio monitoring during pregnancy and postpartally until the third perinatal year. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Apr;25(4):431-7.
16. Nakhai-Pour HR, Bérard A. Major malformations after first trimester exposure to aspirin and NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008 Sep;1(5):605-16.
17. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, Abrams KR, Field DJ, Clarke M, Kurinczuk JJ. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):485-91.
18. Vangapandu SN, Aneja R, Chandra R, Joshi HC. Recent patents on proteases and kinases as anti-infective agents: a review. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2006 Jun;1(2):209-24.
19. Waksman SA. Successes and failures in the search for antibiotics. *Adv Appl Microbiol*. 1969;11:1-16.
20. von Nussbaum F, Brands M, Hinzen B, Weigand S, Häbich D. Antibacterial natural products in medicinal chemistry--exodus or revival? *Angew Chem Int Ed Engl*. 2006 Aug 4;45(31):5072-129.
21. DiPiro J, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey ML. *Pharmacotherapy: A pathohistological Approach*. 8th Edition. 2011: McGraw-Hill Medical.
22. Cuddy PG. Antibiotic classification: implications for drug selection. *Crit Care Nurs Q*. 1997 Nov;20(3):89-102.
23. Högberg LD, Heddini A, Cars O. The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol Sci*. 2010 Nov;31(11):509-15.
24. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Sep 24;62(10). pii: e01076-18.

25. Etebu E, Ariekpar I. Antibiotics: Classifications and mechanism of action with emphasis on molecular perspectives. *IJAMBR*. 2016;4: 90-101.
26. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Jul-Sep;33(3):300-305.
27. Dowling AM, O'Dwyer J, Adley C. Antibiotics: Mode of action and mechanism of resistance in Mendez-Vilas A. *Antimicrobial Research: Novel bioknowledge and educational programme*. 2017.
28. Антибактеријски лекови у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Фармакологија*. Пето издање, Дата статус, Београд. 2005: 635-53.
29. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015 Nov;35(11):1052-62.
30. Erić M, Leppée M, Sabo A, Culig J. Beta-lactam antibiotics during pregnancy: a cross-sectional comparative study Zagreb-Novı Sad. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Jan;16(1):103-10.
31. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):221.e1-8.
32. Hansen C, Andrade SE, Freiman H et al. Trimethoprim-sulfonamide use during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Feb;25(2):170-8.
33. Yefet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Nov;69(11):681-94.
34. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Feb;37(2):150-156.
35. Koss CA, Baras DC, Lane SD et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4800-5.
36. Santos F, Oraichi D, Bérard A. Prevalence and predictors of anti-infective use

during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Apr;19(4):418-27.

37. Buitendijk S, Bracken MB. Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):33-40.
38. Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Bérard A. Trends in anti-infective drugs use in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012;19(3):e460-5.
39. Aviv RI, Chubb K, Lindow SW. The prevalence of maternal medication ingestion in the antenatal period. *S Afr Med J.* 1993 Sep;83(9):657-60.
40. Fonseca MR, Fonseca Ed, Bergsten-Mendes G. [Prevalence of drug use during pregnancy: a pharmacoepidemiological approach]. *Rev Saude Publica.* 2002 Apr;36(2):205-12.
41. Lugo NT, Cardenas FR, Erneso GA. Uso di medicamentos durante el embarazo y su posible efecto teratogenico. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2004;20(4): 8.
42. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Olsen J, Sørensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;55(2):139-44.
43. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 May;15(5):327-37.
44. Heikkilä AM. Antibiotics in pregnancy--a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med.* 1993 Oct;25(5):467-71.
45. Piper JM, Baum C, Kennedy DL, Price P. Maternal use of prescribed drugs associated with recognized fetal adverse drug reactions. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1173-7.
46. Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10):2238-46.

47. Henry A, Crowther C. Patterns of medication use during and prior to pregnancy: the MAP study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2000 May;40(2):165-72.
48. Gendron MP, Martin B, Oraichi D, Bérard A. Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 May;65(5):523-31.
49. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2211-8.
50. Lain SJ, Roberts CL, Warning J, Vivian-Taylor J, Ford JB. A survey of acute self-reported infections in pregnancy. *BMJ Open.* 2011 May 12;1(1):e000083.
51. Hooton TM, Gupta K. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *UpToDate,* 2019.
52. Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women. 2010 update.
53. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on pyelonephritis (acute).2018.
54. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on urinary tract infection (lower).2018.
55. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Guideline on urinary tract infection (recurrent). 2018.
56. National Institute of Health and Care Excellence (NICE): Quality standard on urinary tract infections in adults. 2015.
57. Szweda H, Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. *Dev Period Med.* 2016;20(4):263-272.
58. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015 Mar 16;11(1):67-77.
59. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008 Oct;38 Suppl 2:50-7.

60. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD000490.
61. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis.* 2015 Nov;15(11):1252-4.
62. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008 Jul 1;149(1):43-7.
63. Widmer M, Lopez I, Gülmezoglu AM, Mignini L, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 11;(11):CD000491.
64. Harris RE, Gilstrap LC 3rd. Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity. *Obstet Gynecol.* 1981 May;57(5):578-80.
65. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011 Mar 1;52(5):e103-20.
66. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 Oct;22 Suppl 2:49-52.
67. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 1999 Oct;29(4):745-58.
68. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):18-23.
69. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Mar;210(3):219.e1-6.

70. Rouse DJ, Andrews WW, Goldenberg RL, Owen J. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Jul;86(1):119-23.
71. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994 Jun;169(6):1390-2.
72. Millar LK, Wing DA, Paul RH, Grimes DA. Outpatient treatment of pyelonephritis in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1995 Oct;86(4 Pt1):560-4.
73. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. Outpatient treatment of acute pyelonephritis in pregnancy after 24 weeks. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt1):683-8.
74. Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Nov;15(11):1324-33.
75. Cunningham FG, Lucas MJ. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1994 Jun;8(2):353-73.
76. Millar LK, DeBuque L, Wing DA. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent risk of preterm birth. *J Perinat Med.* 2003;31(1):41-6.
77. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):576-82.
78. Archabald KL, Friedman A, Raker CA, Anderson BL. Impact of trimester on morbidity of acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):406.e1-4.
79. Mittendorf R, Williams MA, Kass EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis.* 1992 Apr;14(4):927-32.

80. Ailes EC, Gilboa SM, Gill SK et al and The National Birth Defects Prevention Study. Association between antibiotic use among pregnant women with urinary tract infections in the first trimester and birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997 to 2011. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016 Nov;106(11):940-949.
81. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyшко J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015 Mar 16;11(1):67-77.
82. Clinical practice guidelines-Management of urinary tract infections in pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Physicians of Ireland and Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive.2018.
83. Perinatal Practice Guideline- Clinical Guideline, Urinary Tract Infections in Pregnancy, SA Health.2017.
84. Larson L, File TM. Treatment of respiratory infection in pregnant women. UpToDate 2018.
85. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. No. 225-Management Guidelines for Obstetric Patients and Neonates Born to Mothers With Suspected or Probable Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Aug;39(8):e130-e137.
86. Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res.* 2018 Mar 1;110(4):342-351.
87. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): Adult Sinusitis Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(4):598-609.

88. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA et al; Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):451-8.
89. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001 Sep;28(3):553-69.
90. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):288.e1-7.
91. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(1):29-35.
92. Antimicrobial safety in Pregnancy and Lactation in Medication Guidelines For Obstetrics and Gynaecology. First Edition, Volume 2.2017.
93. Gwee A, Cranswick N. Anti-infective use in children and pregnancy: current deficiencies and future challenges. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;79(2):216-21.
94. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and lactation*. 10th Edition ed: Wolters Kluwer.2014.
95. Vickers M, Brackley K. *Drugs in pregnancy*. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2002;12(3): 131-7.
96. Christof Schaefer. *Drugs During Pregnancy and Lactation - Treatment Options and Risk Assessment*. Third Edition.2015.
97. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1120-38.
98. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Nov;163(11):978-85.
99. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Feb;55(2):216-21.

100. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2012 Sep;23(5):699-705.
101. Almeida L, Schmauch A, Bergström S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;41(2):82-4.
102. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, Bortnik O, Arnon J, Ornoy A. First-trimester exposure to amoxycillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Sep;58(3):298-302.
103. Puhó EH, Szunyogh M, Métneki J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007 Mar;44(2):194-202.
104. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 May;184(6):1289-96.
105. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P, Or-Noy A. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Aug;50(2):161-5.
106. Antimicrobial safety in Pregnancy and Lactation Y Medication guidelines for obstetrics and gynaecology. First Edition, Volume 2, 2017.
107. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006 May 30;6:18.
108. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, Berkovitch M, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: a prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Nov;141(1):31-4.
109. Eberly MD, Eide MB, Thompson JL, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):483-8.

110. van den Broek NR, White SA, Goodall M et al. The APPLe study: a randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med.* 2009 Dec;6(12):e1000191.
111. Clarithromycin. United States Prescribing Information. Revised May 2016. US FDA.
112. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E et al. Clarithromycin in early pregnancy and the risk of miscarriage and malformation: a register based nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8(1):e53327.
113. Einarson A, Phillips E, Mawji F et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1998;15(9):523-5.
114. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000 Dec;9(7):549-56.
115. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):306-13.
116. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 494: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. *Obstet Gynecol.* 2011 Jun;117(6):1484-5.
117. Goldberg O, Moretti M, Levy A, Koren G. Exposure to nitrofurantoin during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):150-156.
118. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Mar;95(1):119-26.
119. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M et al; World Health Organization Asymptomatic Bacteriuria Trial Group. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt1):339-45.

120. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection*. 1992;20 Suppl 4:S313-6.
121. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007 May;18(5):525-9.
122. Ferreres L, Paz M, Martín G, Gobernado M. New studies on placental transfer of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:175-9.
123. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomycin. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:141-51.
124. Loocwood CJ, Magriples U. Prenatal care: Patient education, health promotion and safety of commonly used drugs. *UpToDate* 2018.
125. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr;143(2):75-8.
126. Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jun;42(6):1336-9.
127. Yefet E, Salim R, Chazan B, Akel H, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2014 Nov;69(11):681-94.
128. Padberg S, Wacker E, Meister R et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4392-8.
129. Warchol ME. Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct;18(5):454-8.
130. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(3):309-13.
131. Kirkwood A, Harris C, Timar N, Koren G. Is gentamicin ototoxic to the fetus? *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Feb;29(2):140-145.

132. Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamicin in term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 Apr 1;124(7):688-91.
133. Yoshioka H, Monma T, Matsuda S. Placental transfer of gentamicin. *J Pediatr.* 1972 Jan;80(1):121-3.
134. Regev RH, Litmanowitz I, Arnon S, Shiff J, Dolfin T. Gentamicin serum concentrations in neonates born to gentamicin-treated mothers. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Sep;19(9):890-1.
135. Lazebnik N, Noy S, Lazebnik R, Hezroni Y, Amoday I, Aviram A. Gentamicin serum half-life: a comparison between pregnant and non-pregnant women. *Postgrad Med J.* 1985 Nov;61(721):979-81.
136. Suarez V, Olson G, Saade G, Locksmith G, Hankins G. The effect of in utero exposure to gentamicin on newborn otoacoustic emissions. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:S52.
137. Hulton SA, Kaplan BS. Renal dysplasia associated with in utero exposure to gentamicin and corticosteroids. *Am J Med Genet.* 1995 Jul 31;58(1):91-3.
138. Leroux L. [Is there an acquired congenital deafness due to streptomycin?]. *Ann Otolaryngol.* 1950 Feb-Mar;67(2-3):194-6.
139. Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med.* 1964 Oct 29;271:949-51.
140. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):524-8.
141. Siddiqui MA, Janjua MZ. Effect of prenatal doxycycline administration on skeletal differentiation in long bones of Albino rat. *J Pak Med Assoc.* 2002 May;52(5):211-4.
142. Czeizel AE, Rockenbauer M. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Jan;88(1):27-33.

143. Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med.* 1981 Mar;26(3):135-41.
144. Genot MT, Golan HP, Porter PJ, Kass EH. Effect of administration of tetracycline in pregnancy on the primary dentition of the offspring. *J Oral Med.* 1970 Jul-Sep;25(3):75-9.
145. Антиинфламаторни и имunosупресивни лекови у Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Фармакологија. Пето издање, Дата статус, Београд.2005:244-61.
146. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Mar;206(3):228.e1-8.
147. Singh M, Chaundy P, Asselin E. Embryo Implantation Disorders. *Pregnancy Disorders and Perinatal Outcomes.* 2012:3-19.
148. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):209.
149. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Aug;39(8):880-2.
150. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2001 Nov;76(5):957-61.
151. Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1323-8.

152. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006 May;40(5):824-9.
153. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976 Sep 2;295(10):530-3.
154. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007 May 26;369(9575):1791-1798.
155. Wang L, Huang X, Li X et al. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(37):e7720.
156. Bermas BL. Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. UpToDate 2018.
157. Daniel S, Matok I, Gorodischer R, Koren G, Uziel E, Wiznitzer A, Levy A. Major malformations following exposure to nonsteroidal antiinflammatory drugs during the first trimester of pregnancy. *J Rheumatol.* 2012 Nov;39(11):2163-9.
158. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Dec;187(6):1623-30.
159. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):948-59.
160. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy. 2015. Доступно на www.fda.com. Сајт последњи пут посећен 29.12.2018.
161. Erdeljić V, Francetić I, Makar-Ausperger K, Likić R, Radacić-Aumiler M. Clinical pharmacology consultation: a better answer to safety issues of drug therapy during pregnancy? *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Oct;66(10):1037-46.

162. Chapman AS, Bakken JS, Folk SM et al. Tickborne Rickettsial Diseases Working Group; CDC. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Mar 31;55(RR-4):1-27.
163. Vennila V, Madhu V, Rajesh R, Ealla KK, Velidandla SR, Santoshi S. Tetracycline-induced discoloration of deciduous teeth: case series. *J Int Oral Health.* 2014 Jun;6(3):115-9.
164. Cohlán SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Growth Inhibition of Prematures Receiving Tetracyclin. *Am J Dis Child.* 1963;105:453-61.
165. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367-82.
166. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009 Jan;23(1):18-28.
167. Basile AS, Huang JM, Xie C, Webster D, Berlin C, Skolnick P. N-methyl-D-aspartate antagonists limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nat Med.* 1996 Dec;2(12):1338-43.
168. Ernfors P, Duan ML, ElShamy WM, Canlon B. Protection of auditory neurons from aminoglycoside toxicity by neurotrophin-3. *Nat Med.* 1996 Apr;2(4):463-7.
169. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurootol.* 2002 May-Jun;7(3):171-4.
170. Sinswat P, Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamicin in guinea pig. *Kidney Int.* 2000 Dec;58(6):2525-32.
171. Yefet E, Schwartz N, Chazan B, Salim R, Romano S, Nachum Z. The safety of quinolones and fluoroquinolones in pregnancy: a meta-analysis. *BJOG.* 2018 Aug;125(9):1069-1076

172. Loebstein R, Addis A, Ho E et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Jun;42(6):1336-9.
173. Baccino CA. Birth defects: Causes. UpToDate, 2019.
174. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update.* 2010 Jul-Aug;16(4):378-94.
175. FDA Drug Safety Communication: FDA has reviewed possible risks of pain medicine use during pregnancy, 2015. Доступно на www.fda.gov. Сајт последњи пут посећен 16.04.2019.
176. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. *BJOG.* 2013 Jul;120(8):948-59.
177. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22174.
178. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2011 Oct 18;183(15):1713-20.
179. Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk for spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):113-22.
180. Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):79-87.
181. Marsh CA, Cragan JD, Alverson CJ, Correa A. Case-control analysis of maternal prenatal analgesic use and cardiovascular malformations: Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct;211(4):404.e1-9.
182. Ericson A, Källén BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001 Jul-Aug;15(4):371-5.

183. Bateman DN, McElhatton PR, Dickinson D, Wren C, Matthews JN, O'Keeffe M, Thomas SH. A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Nov;60(9):635-41.
184. Werler MM, Bosco JL, Shapira SK; National Birth Defects Prevention Study. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Jan;85(1):52-7.
185. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A.* 2009 Jul;149A(7):1399-406.
186. Carbone C, Rende P, Comberiat P, Carnovale D, Mammì M, De Sarro G. The safety of ketoprofen in different ages. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl 1):S99-S103.
187. Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R et al. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2000 Aug;50(2):161-5.
188. Martens MG. Cephalosporins. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989 Jun;16(2):291-304.
189. Erić M, Leppée M, Sabo A, Culig J. Beta-lactam antibiotics during pregnancy: a cross-sectional comparative study Zagreb-Novı Sad. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Jan;16(1):103-10.
190. Tulandi T, Al-Fozan H. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestation and diagnostic evaluation. *UpToDate,* 2019.
191. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367-82.
192. Erdeljić Turk V, Francetić I, Makar Aušperger K, Likić R, Radačić-Aumiler M. Clinical Pharmacology Consultation and Outcomes Associated with Pregnancy Exposure to FDA X Drugs. *Clinical Therapeutics.* 2015;37(8S): e14-5.

193. Mosley JF 2nd, Smith LL, Dezan MD. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract (Granada)*. 2015 Apr-Jun;13(2):605
194. Csajka C, Jaquet A, Winterfeld U, Meyer Y, Einarson A, Panchaud A. Risk perception by healthcare professionals related to drug use during pregnancy: a Swiss survey. *Swiss Med Wkly*. 2014 Mar 7;144:w13936.
195. Twigg MJ, Lupattelli A, Nordeng H. Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *Int J Clin Pharm*. 2016 Aug;38(4):968-76.
196. Roberson EK, Hurwitz EL. Prescription drug use during and immediately before pregnancy in Hawai'i—findings from the Hawai'i Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2009-2011. *Hawaii J Med Public Health*. 2014 Dec;73(12):382-6.
197. Servey J, Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014 Oct 15;90(8):548-55.
198. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 2014. Доступно на сајту www.fda.com. Сајт последњи пут посећен 3.1.2019.
199. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P T*. 2016 Nov;41(11):713-715.

14. Биографија

Ива Грубор, рођена је 11.08.1987. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију је завршила у Крагујевцу. Дипломирала је на Интегрисаним академским студијама фармације на Факултету медицинских наука, 2011. године са просечном оценом 9,26. Након завршених студија, у Апотекарској установи Крагујевац обавила обавезан приправнички стаж и положила стручни испит за магистра фармације.

Уписала је докторске академске студије на Медицинском факултету, Универзитет у Крагујевцу, изборно подручје Молекулска медицина - подподручје Клиничка и експериментална фармакологија, школске 2011/2012 године. Положила све испите предвиђене планом и програмом студија, укључујући и усмени докторски испит у септембру 2013. године, са просечном оценом 10.

Запослена је у Представништву БГП Продуктс, Београд са звањем Medical Advisor задужен за Србију, Црну Гору, Северну Македонију и Словенију.

Била је један од истраживача на макропројектима- потпројекту „Акутни панкреатитис“ и потпројекту „Политраума“ који се спроводи у сарадњи Факултета медицинских наука и Клиничког центра у Крагујевцу.

Ива Грубор је аутор и ко-аутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

15. Библиографија

1. Grubor I. Cost effectiveness analysis of percutaneous coronary intervention versus thrombolytic therapy in patients with ST elevated myocardial infarction. *Ser J Exp Clin Res* 2011; 4(2): 147-52.
2. Grubor I. Pharmacoeconomic analysis of percutaneous coronary intervention versus thrombolytic therapy in patients with ST-elevated myocardial infarction-abstract and presentation on XXXVI October health days In Kragujevac. *Medical journal* 2011;45(1):22.
3. Boskovic M, Djokovic J, Grubor I et al. PhD students' awareness of research misconduct. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2013 Apr;8(2):163-4.
4. Stojanovic B, Spasic M, Radosavljevic I et al. Risk factors for development of acute necrotizing pancreatitis. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (2): 121-127.
5. Praznik I, Spasic M, Radosavljevic I et al. Analysis of Treatment –Related Factors Affecting Mortality in Patients with Severe Necrotizing Acute Pancreatitis. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2016;33(3):173-185.
6. Nikolic Lj, Mladenovic V, Stojic I, Grubor I, Rakocevic M, Matic S. Analysis of risk factors that influence microvascular and macrovascular complications in patients with diabetes mellitus type 2. *Acta Medica Medianae* 2017;56 (1): 64-70.
7. Milicevic I, Jankovic S, Grubor I. Delirium risk factors in elderly patients suffering from femoral neck fractures. *Acta Fac Med Naiss* 2018; 35(1): 49-57.
8. Grubor I, Nikolić Lj, Ružić Zečević D, Milovanović D, Folić M, Rosić N, Radonjić V, Janković S. Factors associated with estimate of high teratogenic risk in females exposed to anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Acta poloniae pharmaceutica* 75(6):1439-1445.

16. Прилог

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број - РБ:

Идентификациони број - ИБР:

Тип документације - ТД: Монографска публикација

Тип записа - ТЗ: Текстуални штампани материјал

Врста рада - ВР: Докторска дисертација

Аутор - АУ: Ива Грубор

Ментор/коментор - МН: др сци. мед. Јасмина Миловановић, ванредни професор

Наслов рада - НР: Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће

Језик публикације - ЈП: српски/ћирилица

Језик извода - ЈИ: српски/енглески

Земља публиковања - ЗП: Србија

Уже географско подручје - УГП: Централна Србија

Година - ГО: 2019.

Издавач - ИЗ: Ауторски репринт

Место и адреса - МС: 34 000 Крагујевац, Светозара Марковића 69

Физичи опис рада - ФО: Страница 163,
поглавља 19, графикана и табела 18

Научна област - УДК: Медицина

Научна дисциплина - ДИ: Клиничка фармакологија

Предметна одредница/ кључне речи - ПО: трудноћа; лекови; тератогени ризик; процена ризика

Чува се - ЧУ: У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Важна напомена- МН:

Извод - ИД: Лекови могу деловати штетно у било ком раздобљу трудноће, те се само мали број њих сматра потпуно безбедним за употребу у току трудноће. Процена ризика и примена одговарајуће терапије је врло важна. Циљ овог рада је да испита све факторе повезане са проценом високог ризика од стране клиничких фармаколога у трудница којима су прописани анти-инфективни лекови и благи аналгетици.

Спроведена је студија-пресека у коју је укључено 284 трудница које су долазиле по савет у Службу за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 1997. до 2012. године. Све труднице су користиле неке од анти-инфективних лекова и благих аналгетика током прва три месеца трудноће. Подаци су прикупљени из медицинских картона пацијенткиња и путем телефонских интервјуа..

Клинички фармаколози су проценили ризик од појаве конгениталних аномалија као „висок“ код трудница које су биле на терапији тетрациклинима и дериватима пропионске киселине током периода трудноће. Поремећаји у развоју према подацима датим од мајки, су били повезани са применом цефалоспорина у току прва три месеца трудноће. Спонтани и намерни побачаји су били чешћи код трудница које су биле на терапији тетрациклинима током трудноће.

Процена ризика од конгениталних аномалија дата од стране клинички фармаколога је део рутинске праксе и у највећој мери зависи од доступне, публиковане литературе и знања о безбедности датог лека током трудноће, нарочито у прва три месеца.

Датум прихватања теме од стране ННВ - ДП: 09.11.2016.г.

Датум одбране - ДО:

Чланови комисије - КО:

1. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. Доц. др Марина Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
3. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

Accession number - ANO:

Identification number - INO:

Documentation type - DT: Monographic publication

Type of record - TR: Textual printed material

Contents code - CC:

Author - AU: Iva Grubor

Menthor/co-mentor - MN: dr sci.med. Jasmina Milovanović

Title - TI: Analysis of pregnant women advising about the use of anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy

Language of text - LT: Serbian/Cyrilic

Language of abstract: Serbian/English

Country of publication - CP: Serbia

Locality of publication - LP: Central Serbia

Publication year - PY: 2019.

Publisher - PU: Author reprint

Publication place - PP: 34 000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69

Physical description - PD: pages 163,
chapters 19, figures and tables 18

Scientific field - SF: Medicine

Scientific discipline - SD: Clinical pharmacology

Subject/key words - SKW: pregnancy; drugs; risk of teratogenicity; risk estimate

UDC Library of Faculty of medical sciences, University of Kragujevac, Serbia

Holding data:

Note - N:

Considering that small number of drugs are completely safe for use during pregnancy, right choice and adequate risk assessment is extremely important. The aim of this study was to analyze factors associated with estimate of high teratogenic risk (as judged by clinical pharmacologist) in pregnant females who were prescribed anti-infective drugs or mild analgesics.

A cross-sectional study included 284 pregnant women who came for an advice about teratogenic risk to clinical pharmacologist in Clinical Centre Kragujevac, Serbia during the period from 1997 to 2012. All of included pregnant women were prescribed mild analgesics and/or anti-infective drugs during the first 3 months of pregnancy. The data were collected from patient files and by phone interviews.

Clinical pharmacologists estimated the risk of teratogenicity as “high” in pregnant females who were using tetracyclines or propionic acid derivatives. Disorders of development reported by mothers during phone interviews were associated with cephalosporin use during first 3 months of pregnancy, while miscarriages or abortions happened more often in women who used a tetracycline.

Estimate of risk from congenital anomalies after use of drugs during pregnancy, which make clinical pharmacologists as part of their routine healthcare services, depends on amount of published data about previous experiences with specific drugs during the first 3 months of pregnancy.

Accepted by the Scientific Board on - ASB: 09.11.2016.

Defended on - DE:

Thesis defended board (Degree/name/surname/title/faculty) - DB:

Prof. dr Mirjana Varjačić, professor to take up the science filed Gynecology and obstetrics, University of Kragujevac, Faculty of Medical sciences, chairman;

Doc. dr Marina Kostić, docent to take up the science filed Pharmacology and toxicology, University of Kragujevac, Faculty of Medical sciences, member;

Doc. dr Valentina Nikolić, docent to take up the science fied Pharmacology and toxicology, University of Niš, Faculty of Medicine, member.

17. Образац 1

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ива Грубор, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 15.8.2019. године,



потпис аутора

18. Образац 2

Образац 2

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Ива Грубор,

- дозвољавам
 не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

"Анализа саветовања трудница о употреби антиинфективних и антиинфламаторних лекова током трудноће"

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

- дозвољавам
 не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

привлачним јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерицијално
- 5) Ауторство - некомерицијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерицијално - без прерада²

У Крагујевцу _____, 15.8.2019. године,



потпис аутора

² Молимо аутора који су изабрали да дозволе привлачним јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од пожељених лиценци. Детаљни садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>

19. Radovi koji su bili uslov za prijavu završene doktorske disertacije

ORIGINAL ARTICLE ORIGINALNI NAUČNI RAD ORIGINAL ARTICLE ORIGINALNI NAUČNI RAD

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION VERSUS THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH AN ST-ELEVATED MYOCARDIAL INFARCTION

Grubor Iva¹¹ University in Kragujevac, Medical Faculty, Kragujevac, Serbia

ANALIZA ODNOSA TROŠKOVA/KLINIČKE EFIKASNOSTI PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE I PRIMENE TROMBOLITIKA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA SA ST ELEVACIJOM

Grubor Iva¹

Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Kragujevac, Srbija

Received / Priljeni: 16. 10. 2011.

Accepted / Prihvaćen: 21. 11. 2011.

ABSTRACT

Background/aim: An acute myocardial infarction is a life-threatening condition that requires urgent hospitalisation and medical treatment. An ST-elevated myocardial infarction indicates a much larger degree of myocardial necrosis and should be treated with reperfusion strategies, such as percutaneous coronary intervention or thrombolytic therapy. The aim of the study was to economically evaluate these treatment methods and determine of their cost effectiveness.

Methods: A Markov model was developed using the TreeAge® software and was based on data of effectiveness and local Serbia cost calculations in the literature. The duration of one cycle was one year, and the time horizon was set to 10 cycles, i.e., 10 years. The costs and outcomes were discounted by 3% annually. A Monte Carlo simulation was performed with 1000 virtual patients, as well as a sensitivity analysis, represented by a Tornado diagram, in which the values were varied by ±50%.

Results: Percutaneous coronary intervention is not a cost-effective treatment for ST-elevated myocardial infarctions. Treatment with thrombolytic therapy, i.e., streptokinase, had a better cost-effectiveness ratio given that PCI is two times more expensive per one quality adjusted life year gained, 76558, 11 rsd/QALY for PCI vs. 37263 rsd/QALY for thrombolytic therapy. Even after parameters varying by

SAŽETAK

Uvod/cilj: Akutni infarkt miokarda je životno ugrožavajuće stanje koje zahteva urgentnu hospitalizaciju i adekvatnu medikamentnu terapiju. Ukoliko postoji elevacija ST segmenta koja ukazuje na nekrozu čitave debljine zida miokarda, najčešće je potrebna hitna revaskularizacija, bilo u vidu primene trombolitika ili perkutane koronarne intervencije. Cilj ove studije je bio upoređenje ove dve metode lečenja sa farmakoekonomskeg aspekta, odnosno upoređenje odnosa troškova/kliničke efikasnosti primene trombolitika i perkutane koronarne intervencije.

Metod: Za potrebe ove farmakoekonomske analiza urađeno je modeliranje u TreeAge® softveru, bazirano na podacima iz literature o efikasnosti i izračunavajući troškove lečenja u Republici Srbiji. Trajanje jednog ciklusa je godinu dana, dok je vremenski horizont podešen na 10 ciklusa, tj. 10 godina. Urađena je Monte Karlo simulacija sa 1000 virtuelnih pacijenata, kao i analiza senzitivnosti, predstavljena tornado dijagramom, u kojoj su vrednosti parametara varirane za ±50%.

Rezultati: Primena perkutane koronarne intervencije u lečenju akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom se pokazala kao neisplativa, sa lošijim odnosom troškova/kliničke efikasnosti od primene trombolitika, odnosno streptokinaze. Ova metoda lečenja je oko dva puta skuplja po dobijenoj godini života korigovanoj za kvalitet od trombolitika (76558,11 rsd /QALY za perkutanu koronarnu intervenciju naspram 37263 rsd/QALY za primenu trombolitika). Variranjem vred-

ABBREVIATIONS:

RSD- Republic of Serbia dinars
QALY- Quality-Adjusted Life Years
PCI- Percutaneous Coronary Intervention
USA- United States of America
SIGN- Scottish Intercollegiate Guidelines Network
ICER- Incremental Cost-Effectiveness Ratio
CABG- Coronary Artery Bypass Graft

SKRAĆENICE:

RSD- dinar Republike Srbije;
QALY- godine života korigovane za kvalitet;
PCI- perkutana koronarna intervencija;
USA- Sjedinjene Američke Države;
SIGN- Škotske nacionalne smernice lečenja;
ICER- Odnos inkrementalnih troškova i inkrementalne efikasnosti;
CABG- Koronarni arterijski bajpas graft.

UDK: 616.127-005.8-08 ; 657.474:616-083 / Ser J Exp Clin Res 2011; 12 (4): 147-152

Correspondence to: Iva Grubor, m.ph. / Address: Svetozara Markovica 107/15, 34000 Kragujevac, Serbia
Phone number: +381 (0)64 61 57 836; +381 (0)34 345 000/ E-mail: iva.grubor@gmail.com

147



±50%, PCI did not become an economically viable treatment with positive net benefits.

Conclusion: Our results indicated that acute myocardial infarctions with ST elevations should be treated with thrombolytic therapy because of its higher clinical effectiveness and lower costs. The aim of the further analyses should identify the patients with acute myocardial infarctions in Serbia whose condition would economically justify the use of PCI.

Keywords: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, thrombolytics, cost-effectiveness analysis.

nosti troškova i kliničke efikasnosti stanja za ±50%, perkutana koronarna intervencija nije dobila na isplativosti.

Zaključak: Naša studija je pokazala da je u farmakoekonomskom smislu povoljnija primena trombolitika u lečenju infarkta miokarda sa ST elevacijom, usled veće efikasnosti i manjih troškova. Dalja istraživanja su usmerena ka selektiranju pacijenata kod kojih bi primena perkutane koronarne intervencije bila ekonomski isplativa.

Ključne reči: Akutni infarkt miokarda, perkutana koronarna intervencija, trombolitici, analiza odnosa troškova/kliničke efikasnosti.

INTRODUCTION

Currently, one of the main causes of mortality and morbidity in industrial countries is ischemic heart disease. More than 800 thousand people in the world suffer from this problem. For most of them, ischemic heart disease progresses to severe acute unstable coronary syndrome with a large degree of necrosis of myocardial tissue, i.e., an acute myocardial infarction. In the US, over 3 million people annually survive myocardial infarctions.[1] These outcomes are similar in Serbia, where the incidence of ischemic heart disease in 2009 was 643,81 per 100 000 people and 712,27 per 100 000 people in the Sumadija region. [2] According to data available from the Republic Institute of Public Health website, 16 805 people had myocardial infarctions, of which 5016 died in 2007.[3] The latest information indicates that the mortality rate from myocardial infarctions is 5,9% in the 0-75 year age group and 8,2% in the 20-64 year age group. [2]

The World Health Organization has noted that a myocardial infarction is a life-threatening condition that affects a patient's quality of life. This fact is confirmed by high rates of mortality, despite new therapeutic approaches for the treatment of this condition. Studies have shown that 30-50% of patients die within the first two hours after symptoms of a myocardial infarction appeared. The administration of adequate therapy, i.e., thrombolytic therapy or coronary intervention with adjuvant drugs (glycoprotein IIb/IIIa inhibitors), can reduce the mortality of myocardial infarctions. In fact, after creating coronary care units, performing coronary interventions and administrating appropriate therapy (thrombolytics), the early mortality rate has decreased to 6-7%.[1]

An acute myocardial infarction is an urgent condition that requires hospitalisation in an intensive care unit. Thus, costs can be divided in four main categories: the cost of hospitalisation, the cost of appropriate pharmacotherapy, the cost of the revascularisation method and the cost of possible compli-

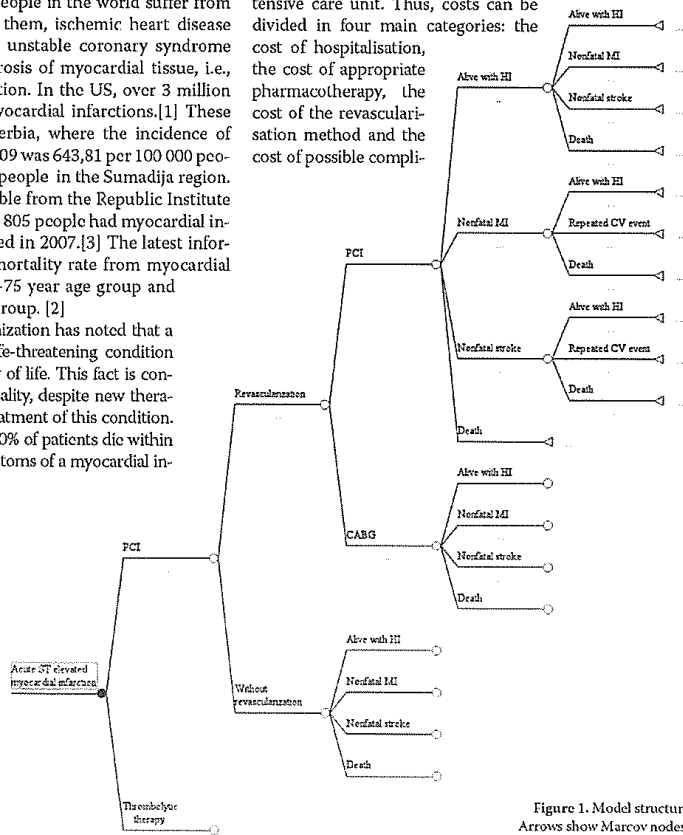


Figure 1. Model structure
Arrows show Markov nodes;

1 Branching is the same as in the node above.



ations.[4] The aim of this research was to determine the cost-effectiveness ratios of two revascularisation methods used in the treatment of acute myocardial infarctions: percutaneous coronary intervention and thrombolytic therapy.

MATERIAL AND METHODS

For the purpose of our study, we developed a Markov model using the TreeAge Pro[®] software [5] to compare the cost-effectiveness ratios of two therapeutic strategies used in acute ST-elevated myocardial infarctions. These strategies include percutaneous coronary intervention and intravenous administration of a thrombolytic drug or, for this study, streptokinase. The model was designed according to the model used in the study by Vegrel, Palmer, Asseburg et al. [6] In our analysis, we divided the patients with myocardial infarctions into four health states: alive with heart insufficiency, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke and death. All health states could transition to other states or to death. The necessary data for the probabilities and the clinical effectiveness were taken from Vergel, Palmer, Asseburg et al. [6] and other valid clinical trials.[7,8] Data are shown in Table 1, and the model structure is presented in Figure 1.

The duration of one cycle in the model was set to one year. The time horizon was 40 cycles or 40 years. The study involved analysing the direct costs, such as hospitalisation expenses, and the health-state treatment costs determined using the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) guidelines for the treatment of myocardial infarction [9], stroke [10] and heart insufficiency [11]. The prices of health services and drugs were taken from the Republic Institute for Health Insurance Tariff Book.[12] Costs were expressed in 2011 Serbian dinars (RSD). The health states' clinical effectiveness were determined from the model and expressed in quality-adjusted life years (QALY). The incremental costs and incremental effectiveness were discounted by 3% annually. The final result of the study was obtained by comparing the cost-effectiveness ratios of percutaneous coronary intervention with thrombolytic therapy, expressed in RSD per QALY. Monte Carlo simulations with 1000 virtual patients were performed where cohorts of patient passed through all hypothetical scenarios. A two-way sensitivity analysis was performed ($\pm 50\%$ of baseline values of a variable) to validate the model results; its outcomes are shown in a Tornado diagram in Figure 4. The annual willingness to pay was set to 1 500 000 RSD.

RESULTS

The results of the cost-effectiveness analysis showed that thrombolytic therapy in the treatment of acute ST-elevated myocardial infarction had a better cost-effectiveness ratio, 276491,52 \pm 139130,86 rsd for 7,42 \pm 6,12 QALYs (37263 rsd per QALY), compared to with percutaneous coronary intervention,

Table 1. Values of probabilities and clinical effectiveness of the health states used in the model

Parameter	Value	Reference
Probability of health states after PCI		
Alive with I II	0,13	[5]
Nonfatal myocardial infarction	0,25	[5]
Nonfatal stroke	0,21	[5]
Death	0,41	[5]
Revascularisation	0,89	[6]
Probability of health states after thrombolytic therapy		
Alive with HI	0,85	[5]
Nonfatal myocardial infarction	0,06	[5]
Nonfatal stroke	0,02	[5]
Death	0,07	[5]
Revascularisation	0,32	[7]
Annual transient probability		
Alive with HI to Alive with HI in the first year	0,844; 0,653; 0,702	[5]
Alive with HI to Alive with HI in the second+ year	0,914; 0,865; 0,914	[5]
Alive with HI to Nonfatal CV event in the first year	0,059	[5]
Alive with I II to Nonfatal CV event in the second+ year	0,027	[5]
Alive with I II to Death in the first year	0,038	[5]
Alive with HI to Death in the second+ year	0,032	[5]
Nonfatal CV event to Death in the first year	0,26	[5]
Nonfatal CV event to Death in the second+ year	0,048	[5]
Nonfatal MI to Nonfatal CV event	0,087	[5]
Nonfatal stroke to Nonfatal CV event	0,038	[5]
Probability of revascularisation		
Repeated PCI after primary PCI	0,5	[5]
CABG after primary PCI	0,5	[5]
PCI after thrombolytic therapy	0,8	[5]
CABG after thrombolytic therapy	0,2	[5]
Clinical effectiveness of health states		
Alive with HI in the first year	0,701	[5]
Alive with HI in the second+ year	0,683	[5]
Nonfatal myocardial infarction in the first year	0,683	[5]
Nonfatal myocardial infarction in the second+ year	0,718	[5]
Nonfatal stroke in the first+ year	0,612	[5]

PCI- percutaneous coronary intervention;
 II- heart insufficiency;
 CV- cardiovascular;
 MI- myocardial infarction;
 CABG- coronary artery bypass graft.

418007,29 \pm 158819,19 rsd for 5,46 \pm 7,43 QALYs (76558,11 rsd per QALY). Therefore, percutaneous coronary intervention was considered not to be cost effective as since it was two times more expensive per one QALY than thrombolytic therapy. The Monte Carlo simulation output is shown in Table 2.



Table 2. Results of the Monte Carlo simulation

	Percutaneous coronary intervention				Thrombolytic therapy			
	Mean ±SD	Minimum	Median	Maximum	Mean ±SD	Minimum	Median	Maximum
Cost (rsd)	407685,01±158819,19	206706,39	360111,58	832951,99	272085±139130,86	59132,85	253858,16	626066,25
Clinical effectiveness (QALY)	5,17±7,43	0	0	25,12	7,14±6,12	0	6,34	15,73
ICER	-72201,92*				/ **			

SD- standard deviation;rsd- Republic of Serbia dinars; QALY- quality-adjusted life years; *- PCI is considered as the alternative therapeutic method; **- thrombolytic therapy is used as the standard therapeutic method.

The difference in costs between these two therapeutic methods is high, mostly because of the high initial cost. More than 30% of the percutaneous coronary intervention costs are related to the intervention itself and adjuvant therapy (glycoprotein IIb/IIIa inhibitors). However, the high initial costs in thrombolytic therapy were related to the price of the thrombolytic drug or, in our case, streptokinase. The difference in clinical effectiveness was not as high as expected, according to the data from other phar-

maco-economic studies. In our study, the difference was 1,96 QALYs (7,42 QALYs for thrombolytic therapy versus 5,46 QALYs for PCI). The distribution of incremental cost-effectiveness ratios (ICER) for these two treatment approaches for ST-elevated myocardial infarctions is shown in Figures 2 and 3.

For therapeutic options, the PCI-calculated ICERs for the majority of virtual patients are found in quadrant II, as shown at the scatterplots (Figure 2). This finding explains why coronary intervention is not cost effective. Coronary intervention has a low effectiveness and high cost, which is categorised as the worst treatment scenario economically. Because this therapy is above the willingness-to-pay threshold, it should be rejected as a therapeutic method. However, the thrombolytic therapy ICERs are mostly found in quadrant IV, where the effectiveness is high and costs are low. Because they are below the willingness-to-pay threshold, thrombolytics should be accepted as the therapeutic choice for myocardial infarctions.

A sensitivity analysis has shown that the initial costs of the primary PCI and repeated revascularisations are the most influential parameters. This finding confirms that the largest share of PCI costs are directed toward the intervention and the potential need for revascularisation. The negative net benefit suggests that the costs of PCI exceed the intervention's effectiveness. Even after varying parameters by ±50%, percutaneous coronary intervention did not become economically viable with positive net benefits.

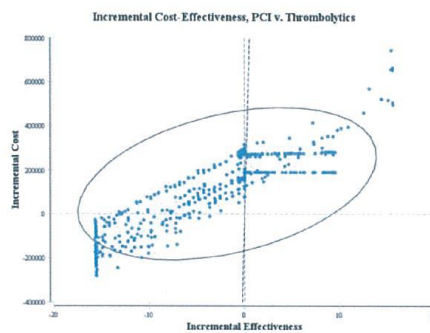


Figure 2. ICE Scatterplot of PCI vs. Thrombolytics

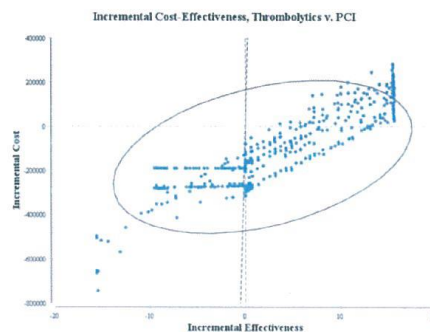


Figure 3. ICE Scatterplot of Thrombolytics vs. PCI

DISCUSSION

The results of this study indicate that percutaneous coronary intervention is not as cost effective as thrombolytic therapy, i.e., streptokinase, for the treatment of ST-elevated acute myocardial infarctions. Some authors have reported that coronary intervention has a better cost-effectiveness ratio than thrombolytic therapy. [6] However, in our research, coronary intervention is more expensive but more effective, 7,12 QALY's as compared with 6,83 QALY's for thrombolytic therapy. The difference in gained quality adjusted life years in our study, 1,96 QALYs, favours thrombolytic therapy. Regarding cost, percutaneous coronary intervention is two times more expensive than

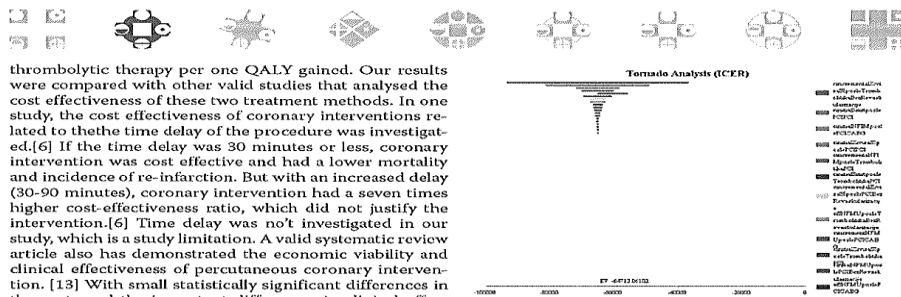


Figure 4. The multiple univariate analysis presented as a Tornado diagram

thrombolytic therapy per one QALY gained. Our results were compared with other valid studies that analysed the cost effectiveness of these two treatment methods. In one study, the cost effectiveness of coronary interventions related to the time delay of the procedure was investigated.[6] If the time delay was 30 minutes or less, coronary intervention was cost effective and had a lower mortality and incidence of re-infarction. But with an increased delay (30-90 minutes), coronary intervention had a seven times higher cost-effectiveness ratio, which did not justify the intervention.[6] Time delay was not investigated in our study, which is a study limitation. A valid systematic review article also has demonstrated the economic viability and clinical effectiveness of percutaneous coronary intervention. [13] With small statistically significant differences in the costs and the important differences in clinical effectiveness, coronary intervention had an incremental cost-effectiveness ratio between 268£ and 29093£ per QALY, depending on the length of hospitalisation, thrombolytic price and the location requiring "life-saving PCI" after primary thrombolytic therapy.[13] In our model, we also included the percentage of patients who required repeat revascularisations (CABG or repeat PCI), thus increasing costs. Most studies had a short time horizon, mostly up to six months, without examining the possible economic effects of rehospitalization, health consequences and their treatments. Long-term benefits of PCI and thrombolytic therapy were investigated in one study for a period of 5±2 years.[14] During this period, didboth the costs of PCI and increase, its clinical effectiveness increased, which confirms the economic superiority of PCI.[14] Repeated revascularisation is a very important factor, with a significant influence on the results of the analysis.

Several studies have demonstrated that frequent revascularisations among patients treated with primary PCI or thrombolytic therapy. In one study, 16,9% of patients older than 65 years required one or more revascularisation during the one-year follow-up period. Each revascularisation costs more than \$19000, which, increases the cost by five times.[15] Our study partially included the possible complications of PCI, including the following any major cardiovascular and cerebrovascular event (death, myocardial infarction, urgent revascularisation, stroke) and haemorrhages. The treatment of complications comprised 25,7% of all direct costs of coronary interventions. Bleeding complications were not included in our research, although they appear in 7,9% of patients and can increase costs.[16]

Numerous studies have investigated the clinical effectiveness of PCI as compared with thrombolytic therapy. [17,18,19,20,21] These studies expressed the clinical effectiveness as a reduction of mortality rate and re-infarction or stroke frequency. The results of most studies demonstrated that PCI had an increased clinical effectiveness, but the result of some studies who do not agree with this finding. [22,23] The limitation of these studies is the short follow-up period of 30 days, in contrast to our time horizon of 40 years. This longer time period may explain our

different results of a lower clinical effectiveness of PCI compared with thrombolytic therapy.

The results of our study can be explained by the health system in Republic of Serbia and the low drug prices compared with the high price of coronary interventions. The study limitations mentioned above also justify our cost-effectiveness results. Similar results have been found in studies conducted in countries with well-organized health systems, such as England and Sweden. [23,24]

CONCLUSION

Our study suggests that percutaneous coronary intervention is not a cost-effective option for the treatment of myocardial infarction with ST elevations. Thrombolytic therapy with streptokinase has a higher clinic effectiveness and lower costs. Further research should be conducted to define the group of patients with acute myocardial infarction in Serbia whose condition economically justifies the use of percutaneous coronary intervention.

REFERENCES

1. Obradovic V. General consideration of myocardial infarction. In: Obradovic V. Acute myocardial infarction-clinic, diagnostic and treatment. Belgrade: Nikkard, 2007: 21-109. [In Serbian]
2. Health indicators in Republic of Serbia, Institute of Public Health of Serbia „Dr. Milan Jovanovic Batut“, Informatics and Biostatistics Center, Belgrade 2009. (available at website: www.batut.org.rs, website last time visited: 23.06.2011.) [In Serbian]
3. National program for preventing, treating and controlling cardiovascular diseases in Republic of Serbia until 2020. Regulation Act, Official Gazette 011/2010. (available at website: www.glasnikarhiva.rs, website last time visited 23.06.2011.) [In Serbian]



4. Marc BM. Economics of Acute Myocardial Infarction. In: Califf RM, Braunwald MD. Atlas of heart diseases. Acute myocardial infarction and other acute ischemic syndromes. Vol VIII. Philadelphia: Current Medicine, 1996: 15.2-15.14.
5. Tree Age Pro, Healthcare software. Release 0.78,2005;1988-2005 TreeAge Software Inc. Available form: <http://www.treage.com>
6. Vegrel YB, Palmer S, Asserburg C et al. Is primary angioplasty cost effective in the UK? Results of a comprehensive decision analysis. *Heart* 2007; 93:1238-43.
7. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Wolski K, Topol EJ. Clinical end point definitions after percutaneous coronary intervention and their relationship to late mortality: an assessment by attributable risk. *Heart* 2006; 92: 945-50.
8. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S et al. Rescue Angioplasty after Failed Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-68.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Guidelines. Acute coronary syndroms A national clinical guidelines. (available at website: www.sign.ac.uk, website last time visited: 25.06.2011.)
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Guidelines. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guidelines. (available at website: www.sign.ac.uk, website last time visited: 21.06.2011.)
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN. Guidelines. Management of chronic heart failure. A national clinical guidelines. (available at website: www.sign.ac.uk, website last time visited: 21.06.2011.)
12. Anonymous. Tariff Book of Health Care Services in Health Facilities of Republic of Serbia. Belgrade: Republic Institute of Health Insurance, 2011.
13. Hartwell J, Colquitt J, Loveman E et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of immediate angioplasty for acute myocardial infarction: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2005; 9(17).
14. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1999; 341: 1413-19.
15. Clark MA, Bakhai A, Lacey MJ, Pelletier EM, Cohen DJ. Clinical and Economic Outcome of Percutaneous Coronary Intervention in Elderly: An Analysis of Medicare Claims Data. *Circulation* 2004; 110: 259-64.
16. Jacobson KM, Long KH, McMurtry EK, Nacssens JM, Rihal CS. The economic burden of complications during percutaneous coronary intervention. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 154-59.
17. Boersma E and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialist Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal* 2006; 27: 779-88.
18. Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L. Long-term Outcomes of Primary Percutaneous Coronary Intervention vs Prehospital and In-hospital Thrombolysis for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2006; 296: 1749-56.
19. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J et al. Comparison of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Fibrinolytic Therapy in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Bayesian Hierarchical Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Circulation* 2009;119: 3101-09.
20. Andersen HR, Nilsen TT, Rasmussen K et al. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 2003; 349: 733-42.
21. Gao R, Han Y, Yang X et al. Thrombolytic therapy with rescue percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a multicenter randomized clinical trial. *Chin Med J* 2010; 123: 1365-72.
22. Aasa M, Henriksson M, Dellborg M et al. Cost and Health Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention versus Thrombolysis in Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction - Results of the Swedish Early Decision Reperfusion Study (SWEDES) Trial. *Am Heart J* 2010; 160: 322-28.
23. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z et al. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention in Optimally Treated Stable Coronary Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 12-20.
24. Fidan D, Unal B, Critchely J, Capewell S. Economic analysis of treatments reducing coronary heart disease mortality in England and Wales, 2000-2010. *Q J Med* 2007; 100: 277-89.



DOI: 10.1515/afmnai-2016-0019

ACTA FACULTATIS
MEDICAE NAISSENSIS

UDC: 616.37-002.1-08-036.88

Original article

Analysis of Treatment-Related Factors Affecting Mortality in Patients with Severe Necrotizing Acute Pancreatitis

Ivan Praznik¹, Marko Spasić^{1,5}, Ivan Radosavljević^{1,5}, Bojan Stojanović^{1,5}, Dragan Čanović^{1,5}, Dragče Radovanović^{1,5}, Zorica Savović², Radiša Vojinović^{3,5}, Živan Babić⁴, Nela Đonović⁵, Tanja Luković⁵, Predrag Lazarević⁵, Nataša Đorđević⁵, Irena Kostić⁵, Ivana Jelić⁵, Jelena Petrović⁵, Stefan Stojanović⁵, Milena Jurišević⁵, Iva Grubor⁵, Ljiljana Nikolić⁵, Ksenija Vučićević⁵, Viktorija Artinović⁵, Anđela Milojević⁵, Marina Kostić⁵, Srđan Stefanović⁵, Slobodan Janković⁵

¹Department of General Surgery, Clinic for General and Thoracic Surgery, Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Center for Emergency Medicine, Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

³Center for Radiology Diagnostics, Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁴Center for Anesthesiology, Clinical Center of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

⁵Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

The aim of the paper was to determine the factors related to the initial therapy that may contribute to death from severe necrotizing acute pancreatitis and to analyze their clinical importance as well as possible additive effects.

A retrospective case-control study included all adult patients treated for severe necrotizing acute pancreatitis in the Clinical Center of Kragujevac, Serbia, during the five-year period (2006-2010.). The cases (n = 41) were patients who died, while the controls (n = 69) were participants who survived. In order to estimate the relationship between potential risk factors and observed outcome, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI) were calculated in logistic regression models.

Significant association with observed outcome was shown for the use of gelatin and/or hydroxyethyl starch (adjusted OR 12.555; 95 % CI 1.150-137.005), use of albumin (adjusted OR 27.973; 95 % CI 1.741-449.373), use of octreotide (adjusted OR 16.069; 95 % CI 1.072-240.821) and avoiding of enteral feeding (adjusted OR 3.933; 95 % CI 1.118-13.829), while the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs had protective role (adjusted OR 0.057; 95 % CI 0.004-0.805).

The risk of death in patients with predicted severe necrotizing acute pancreatitis could be reduced with avoidance of treatment with colloid solutions, albumin and octreotide, as well as with an early introduction of oral/enteral nutrition and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words: pancreatitis, acute necrotizing, risk factors, death, albumin

Corresponding author:
Srđjan M. Stefanović
E-mail: sstefanovic@medf.kg.ac.rs

Acta facultatis medicae Naissensis 2016;33(3):173-185

173

Original article

INTRODUCTION

Severe necrotizing acute pancreatitis is a multi-system disorder, characterized by pancreatic and/or peripancreatic tissue necrosis and widespread inflammatory response leading to single or multiple organ dysfunction which does not resolve within the first 48 hours (the so-called persistent organ failure according to revised Atlanta criteria 2012) (1). It occurs in about 15-20 % of all cases of acute pancreatitis (AP) and is considered the most serious disease course due to high complications and death rates despite recent diagnostic and therapeutic advancements; the mortality may be particularly high if necrotic areas become infected, exceeding 50 % when infection and persistent organ failure develop during the first week of the illness (1-4).

In the light of these facts, taking also into account variable and unpredictable course of AP, current recommendations emphasize appropriate early management based on careful initial risk assessment in all patients presenting with AP on admission to hospital (1, 4). Dealing with this issue, previous studies have identified numerous factors that are only associated with or may contribute to the development of severe disease and increased mortality rate in patients with AP. Many of them are well-documented, such as older age, obesity, idiopathic AP, important comorbidities, as well as certain clinical, laboratory and radiologic parameters of disease severity on initial evaluation (signs of systemic inflammatory response syndrome, hypotension, altered mental status, high packed cell volume, elevated creatinine and blood urea nitrogen, increased fasting blood glucose, high level of C-reactive protein, pleural effusion and/or pulmonary infiltrates, and others), while the factors relating to various treatment options (including medication choice and dose regimens) are still not clearly defined (1). As a matter of fact, the only measures that have shown unequivocal effectiveness in reducing the risk of complications and death in patients with severe AP were early aggressive fluid replacement and early enteral nutritional support (1, 4). On the other hand, roles of antibiotic prophylaxis and of other medication remain controversial in terms of possible beneficial or detrimental effects (1, 4). In addition, mutual interactions of risk factors for death of severe AP were not investigated extensively, except for organ failure and infection of pancreatic necrosis (3).

The aim of this study was to determine potentially modifiable factors that can influence mortality of

patients with severe necrotizing AP (with specific focus on certain components and modalities of initial conservative treatment), and to analyze their clinical relevance as well as possible synergistic effects in a clinically meaningful manner.

MATERIALS AND METHODS

Study settings

The present study was carried out at the Clinical Center of Kragujevac, Serbia, an institution providing tertiary healthcare services to approximately two million inhabitants of Central and Western Serbia. The study population included all patients treated for acute pancreatitis in Surgical Intensive Care Unit (SICU) of the Clinical Center of Kragujevac (CCK) who had been classified to have severe disease according to the original Atlanta criteria from 1992 (5) with pancreatic necrosis confirmed by adequate imaging, during the five-year period, between January 1, 2006, and January 1, 2011. All necessary data on demographic and clinical characteristics of the patients, diagnostic tests results, and on treatments and outcomes, were obtained from the patients' files. The approval of this study was obtained from the Ethics Committee of CCK before the first patient was enrolled.

Study design

This study was retrospective and observational, and the case-control design was chosen. The patients with severe necrotizing pancreatitis (n = 110) were divided into two groups with respect to the main study outcome: the group of patients who died (cases, n = 41) and the group of patients who survived (controls, n = 69). Based on retrospective review of the patients' files, these two groups were compared in terms of differences in exposure to the observed risk factors.

The following patients were excluded from the study: those under 18 years of age, those with acute postoperative pancreatitis, pregnant women with acute pancreatitis, patients transferred from other hospitals or other wards to SICU of the Clinical Center of Kragujevac after more than 48 hours from the disease onset, as well as patients with incomplete medical records.

Ivan Praznik, Marko Spasić, Ivan Radosavljević et al.

Study population

Along with the diagnosis of necrotizing AP verified by the findings of non-enhancement in pancreatic parenchyma after contrast administration exceeding 3 cm in size or 30 % of total gland area and/or by the heterogeneous fluid collection within the peripancreatic space containing solid material on abdominal computerized tomography (CT) scan, all included patients also met Atlanta 1992 criterion of disease severity referring to the development of organ failure (hypovolemic shock or respiratory or renal insufficiency, i.e. systolic blood pressure <90 mmHg or PaO₂ <8 kPa or blood creatinine level >177 μmol/ml (2 mg/dl) after fluid replacement) during the first week of the disease. For the purpose of detection of (peri)pancreatic necrosis, a single highly experienced radiologist had retrospectively evaluated and interpreted CT scans in a blinded manner with respect to the disease outcome, taking into consideration CT examinations that had been performed after at least three days from admission to SICU. In order to define severe disease course in this study, the original 1992 Atlanta classification of AP was used since the observation covered a period before the revision of these criteria in 2012. An additional reason is that persistent organ failure, as the major indicator of disease severity according to revisited Atlanta criteria (2), could not be properly evaluated in all patients due to the lack of relevant data in their files.

Potential risk factors

In the present study, the following categorical variables related to the initial treatment in SICU were analyzed as potential predictors of death of patients with severe necrotizing AP:

- a) Type of intravenous solution used for fluid resuscitation; it was set as a dichotomous variable: only crystalloids vs. crystalloids plus colloids (gelatin and/or hydroxyethyl starch).
- b) Use of albumin 20% solution (albumin was separated from other colloids since it is not routinely used for fluid replacement therapy, while on the other hand there are published data indicating deleterious effects of its use in critically ill patients in intensive care units); it was also set as a dichotomous variable.
- c) Type of nutritional support starting within the first week of admission to SICU; this variable was divided into six categories:

- 1.No need for the nutrition support because regular oral feeding was resumed.
- 2.Total enteral nutrition via a nasojejunal tube.
- 3.Total enteral nutrition via a nasogastric tube.
- 4.Combined enteral and parenteral nutrition,
- 5.Total parenteral nutrition, and
- 6.Without any nutritional support, while regular oral feeding was not resumed.

d) Type of antibiotic used for the prevention of infection of pancreatic necrosis (the prophylactic use was defined as administration of an antibiotic immediately upon the admission to hospital); this variable had three categories:

- 1.Prophylaxis was not given
- 2.Use of carbapenems,
- 3.Use of 3rd generation cephalosporins or fluoroquinolones plus metronidazole
- e)Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) set as a dichotomous variable (since only parenteral diclofenac 75 mg and/or ketorolac 30 mg were used in all patients treated with NSAIDs)
- f)Use of opioid analgesics - set as a dichotomous variable (the tramadol was the only drug from this group used in the study).
- g) Use of somatostatin analogue octreotide - set as a dichotomous variable (noting that somatostatin was not available for routine use in the Clinical Center of Kragujevac during the whole study period).

The relationship between the aforementioned therapy-related risk factors and observed outcome was adjusted for the influence of confounding variables such as patients' age and sex, and the total Multiple Organ Dysfunction Score (Marshall MOD score, ranging from 0 to 24) (6) in the first 24 hours of admission to SICU as a reliable predictor of hospital mortality in seriously ill patients.

Data analysis

All observed characteristics were summarized using means and standard deviations for continuous variables or using frequencies and percentages for categorical data. The differences between compared groups in the means of continuous variables were analyzed by an independent Student's t-test or a tri-Mann-Whitney U test (depending on actual data distribution assessed by Kolmogorov-Smirnov test for normality), while categorical variables were compared using Chi-Square test for frequencies. In all analyses, the level of statistical significance was set at

Original article

alpha value of 0.05.

With the aim of determining predictors of death of severe necrotizing AP as well as their mutual interactions, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using unconditional binary logistic regression analysis; clinically significant relationship was considered if OR was greater than 3 and its 95% CI did not include value of 1.

RESULTS

From the pool of 175 patients treated for severe acute pancreatitis in SICU of the Clinical Center of Kragujevac during the observational period, 110 (about 63%) fulfilled enrollment criteria for the study. Forty-one patient (37%) died from multiple organ dysfunction due to severe necrotizing AP, and 19 (54%) of them died within the first two weeks of admission to SICU. Based on the clinical, laboratory and in some cases also radiological findings (presence of gas bubbles on CT images), development of infected necrosis was suspected in 59% (24 / 41) of patients who died and in 22% (15 / 69) of survivors, which was a highly significant difference (Pearson Chi-square = 15.217, df = 1, $p < 0.001$). In addition, surgical treatment was used in 41% (17/41) of patients who died subsequently and in only four patients of 69 (6%) who survived; in the deceased group, significantly more patients underwent an operation within the first two weeks of admission to SICU (71% vs. 29%), while among survivors the operations were undertaken only after this period (Pearson Chi-square = 15.217, df = 1, $p < 0.001$).

Baseline characteristics of the deceased and surviving patients and differences between the groups in the exposure to potential risk factors for death from severe necrotizing AP are shown in Table 1. The greatest differences ($p < 0.001$) between the groups were observed for the total MOD score, type of solutions used in fluid replacement, use of albumins, and use of tramadol. With respect to the initial use of albumin, it is important to emphasize that an average serum albumin level on admission to SICU in patients of both groups who were subsequently treated with albumin 20% solution reflected the presence of mild to moderate hypo-albuminemia (27.75 ± 7.62 g/l, mean \pm SD), and at the same time there was no significant difference between the compared groups in the serum albumin concentrations: 28.10 ± 7.72 g/l (mean \pm SD) in a group of

deceased patients vs. 29.60 ± 7.75 g/l (mean \pm SD) in a group of survivors ($t = 0.886$, $p = 0.378$).

The results of both univariate and multivariate logistic regression analysis (Cox & Snell R square 0.643, Nagelkerke R square 0.878, Hosmer-Lemeshow Chi square 2.260, df = 8, $p = 0.972$, the overall model accuracy of 92 %) presented in Table 2 suggest that female sex, higher MOD score within the first 24 hours of admission to SICU, use of colloid solutions in fluid resuscitation, use of albumin 20% solution, use of octreotide and avoiding oral/enteral feeding (i.e. the use of total parenteral nutrition or non-use of nutritional support) are significantly associated with the occurrence of death due to severe necrotizing AP. Although the ORs for older age and use of opioid analgesic tramadol in univariate regression models indicated significant influence on the observed outcome (see crude ORs in the Table 2), after adjustment these effects were lost. On the other hand, use of NSAID may had a protective role reducing the odds of death for slightly more than 40%.

The mutual interactions between factors that are expected to have additive effects on the risk of fatal outcome in patients with severe necrotizing AP were also examined by the logistic regression model. The analysis (Cox & Snell R square 0.539, Nagelkerke R square 0.736, Hosmer-Lemeshow Chi square 2.226, df = 7, $p = 0.946$, overall model accuracy of 89%) showed clear and strong synergistic effects only for higher MOD score within the first 24h of admission to SICU and use of colloids for the fluid replacement and use of 20% albumin, while for female sex and older age as well as for avoidance of oral/enteral feeding and use of octreotide significant synergism was evident but it did not yield the level of clinical significance, i.e. adjusted ORs were slightly greater than 1 (Table 3).

DISCUSSION

The revised Atlanta Classification of acute pancreatitis emphasizes dynamic course of acute pancreatitis and its variable severity, which may lead to systemic complications with high mortality rate (2). High mortality rate from acute pancreatitis could be expected in the first two weeks of clinical course and as well as in the later phases of this disease (7). Severe systemic inflammatory response is mostly responsible for high mortality rate in early phase of acute pancreatitis, while pancreatic necrosis with consequent sepsis and multi-organ dysfunction syndrome are the main causes of death due to

Ivan Praznik; Marko Spasić; Ivan Radosavljević et al.

Table 1. Baseline characteristics of the study patients

Variable	Deceased patients (cases) (n=41)	Surviving patients (controls) (n=69)	Test value and significance of null hypothesis	Crude odds ratios with confidence intervals (1.96*SE)
Sex (Male/Female)	M: 27 (66%) F: 14 (34%)	M: 52 (75%) F: 17 (25%)	$\chi^2 = 1,149$ p = 0.284	1.586 (0.680, 3.698)
Age (years, mean \pm SD)	63.17 \pm 14.78	56.16 \pm 13.98	T = -2.490 p = 0.014*	1.035 (1.006, 1.065)
Multiple Organ Dysfunction Score in the first 24 hours of admission to SICU (mean \pm SD)	3.68 \pm 2.46	0.85 \pm 1.01	U = 256.00 Z = -7.200 p < 0.001**	4.213 (2.462, 7.209)
Type of antibiotic (AB) used prophylactically	without AB prophylaxis 3 (7%) carbapenems 24 (59%) other classes [§] 14 (34%)	without AB prophylaxis 2 (3%) carbapenems 52 (75%) other classes [§] 15 (22%)	$\chi^2 = 3.660$ p = 0.160	1.357 (0.636, 2.896)
Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs	No: 23 (56) Yes: 18 (44)	No: 31 (44) Yes: 38 (56)	$\chi^2 = 1,284$ p = 0.257	0.638 (0.293, 1.390)
Type of solution used for intravenous fluid replacement	only crystalloids 5 (12%) crystalloids plus colloids (gelatin and/or hydroxyethyl starch) 36 (88%)	only crystalloids 50 (73%) crystalloids plus colloids (gelatin and/or hydroxyethyl starch) 19 (28%)	$\chi^2 = 37.367$ p < 0.001*	18.947 (6.472, 55.474)
Use of albumin 20%	Yes: 28 (68%) No: 13 (32%)	Yes: 6 (9%) No: 63 (91%)	$\chi^2 = 42,774$ p < 0.001**	22.615 (7.797, 65.594)
Use of opioid analgesic tramadol	Yes: 29 (71%) No: 12 (29%)	Yes: 24 (35%) No: 45 (65%)	$\chi^2 = 13.312$ p < 0.001*	4.531 (1.965, 10.449)
Use of octreotide	Yes: 24 (59%) No: 17 (42%)	Yes: 33 (48%) No: 36 (52%)	$\lambda^2 = 1.182$ p = 0.277	1.540 (0.706, 3.361)

Original article

	<i>not required (regular oral food intake restored)</i>	<i>not required (regular oral food intake restored)</i>		
	3 (7%)	18 (26%)		
	<i>total enteral nutrition through nasojejunal tube</i>	<i>total enteral nutrition through nasojejunal tube</i>		
	0 (0%)	3 (4%)		
	<i>total enteral nutrition through nasogastric tube</i>	<i>total enteral nutrition through nasogastric tube</i>		
	2 (5%)	0 (0%)	$\chi^2 = 13.294$	1.523
Nutrition support started within the first week after the admission to hospital	<i>combined enteral and parenteral nutrition</i>	<i>combined enteral and parenteral nutrition</i>	$p = 0.021^*$	(1.126, 2.060) [©]
	14 (34%)	25 (36%)		0.143
	<i>total parenteral nutrition</i>	<i>total parenteral nutrition</i>		(0.025, 0.807) [£]
	17 (41.5%)	20 (29.0%)		
	<i>without nutritional support</i>	<i>without nutritional support</i>		
	5 (12.9%)	3 (4.3%)		

SICU – surgical intensive care unit

 χ^2 – Chi-square test

T – independent samples t-test, U – Mann-Whitney test

* – significant difference

** – highly significant difference

§ – 3rd generation cephalosporins plus metronidazole or fluoroquinolones plus metronidazole

© – total parenteral nutrition and no nutritional support in the absence of restoring regular oral food intake were categories given the highest numerical code in the analysis

£ – oral/enteral feeding vs. total parenteral nutrition and no nutritional support

acute pancreatitis in its late phase (7). Modifying factors which can predict mortality in patients with severe acute pancreatitis are crucial in the management of this disease, since their change may improve the outcomes and reduce the total costs of severe necrotizing acute pancreatitis (8).

Protective effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) against the death outcome that was observed in our study is in accordance with recent reports on effectiveness of these drugs in prevention of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (9-11). It has been also observed in animal studies of acute pancreatitis that cyclooxygenase (COX) enzyme, especially isoform COX-2 plays a significant role in early phase of inflammation in acute pancreatitis (12, 13). Phospholipase A2, the enzyme, which produces substrate for COX, is also elevated in serum of patients with acute pancreatitis, and

may contribute to the development of acute and chronic complications of this disease (14, 15) through production of prostaglandins. NSAIDs inhibit the activity of both COX and PLA2, reducing their catalytic activity and decreasing production of proinflammatory prostaglandins; this effect may prevent the development of severe form of acute pancreatitis (16, 17).

Although theoretically opioids may increase the tone of Oddi's sphincter and therefore aggravate the course of acute pancreatitis, this was not confirmed in the majority of clinical trials. On the contrary, recent studies have shown that pain in patients with severe pancreatitis was successfully treated with opioids or the combination of NSAID and opioids, without increased risk of complications or death (18). The use of opioids in patients with severe pancreatitis decreases the need for additional analgesia. Recent clinical trials have shown that the use of opioids in patients with acute pancreatitis

Ivan Praznik; Marko Spasić; Ivan Radosavljević et al.

Table 2. Crude and adjusted odds ratios of the investigated factors potentially associated with death in patients with severe acute necrotizing pancreatitis

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)
Sex (female vs. male)	1.586 (0.680, 3.698)	20.554 (1.196, 353.361)**
Age	1.035 (1.006, 1.065)*	1.055 (0.980, 1.136)
Multiple organ dysfunction score in the first 24 hours after admission to SICU	4.213 (2.462, 7.209)*	8.394 (2.204, 31.973)**
Type of antibiotic (AB) used prophylactically	1.357 (0.636, 2,896)	1.405 (0.169, 11.708)
Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs	0.638 (0.293, 1.390)	0.057 (0.004, 0.805)**
Type of solution used for intravenous fluid replacement (crystalloids plus colloids vs. crystalloids only)	18.947 (6.472, 55.474)**	12.555 (1.150, 137.005)**
Use of 20% albumin	22.615 (7.797, 65.594)**	27.973 (1.741, 449.373)**
Use of opioid analgesics (tramadol vs. no opioid analgesic was performed)	4.531 (1.965, 10.449)**	1.132 (0.166, 7.703)
Use of somatostatin/octreotide	1.540 (0.706, 3.361)	16.069 (1.072, 240.821)**
Nutritional support [Ⓞ]	1.523 (1.126, 2.060)*	3.933 (1.118, 13.829)**

* only statistically significant association (OR)

** statistically and clinically significant association (OR)

Ⓞ - total parenteral nutrition and no nutritional support in the absence of restoring regular oral food intake were categories given the highest numerical code in the analysis

does not increase the risk of complications of pancreatitis, and is without significant adverse reactions (19). Our study confirmed the results of these clinical trials, since administration of opioids to our patients did not increase their chances to die.

The Multiple Organ Dysfunction Score is a reliable instrument for measuring the level of organ dysfunction, risk of death and severity of various illnesses in intensive care units (20). Our results have shown that higher MOD score within the first 24 hours of admission was significantly associated with the occurrence of death due to severe necrotizing AP. This is not surprising, since severe forms of acute pancreatitis involve early onset of serious complications and systemic inflammatory syndrome that increase the MOD score (21). The MOD Score is an extremely useful clinical tool for risk stratification of patients with acute pancreatitis, which helps to physicians with deciding to undertake timely and adequate treatment, which may save lives of the patients.

The results of recent clinical trials stressed the positive role of nutritive support in recovery of patients with acute pancreatitis (22). Our study showed that

withholding oral/enteral feeding when indicated increases the chances of a patient with severe necrotizing AP to die. Adequate nutritional status is a crucial segment of supportive care in patients with severe acute pancreatitis (20). Parenteral nutrition can lead to atrophy of intestinal mucosa and disruption of intestinal barrier in patient with severe acute pancreatitis (23). Advantages of early introduction of enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis are numerous. Enteral nutrition stimulates production of antiinflammatory cytokines in intestinal mucosa, increase motility of gastrointestinal tract and inhibit opportunistic pathogens (23). It was recently reported that enteral nutrition provides better regulation of glucose level in patient with severe acute pancreatitis (24). Hyperglycemia in patients with severe acute pancreatitis is related to increased production of oxidative stress elements and cytokines. Hyperglycemia in patients with acute pancreatitis enhances the risk of infections and increase mortality rate (24, 25). The enteral route of feeding maintain an adequate level of glucose in blood in patients with acute pancreatitis which gives them better chances for survival.

Original article

Table 3. Interactions between the factors influencing mortality of patients with severe acute necrotizing pancreatitis

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Only sex (female vs. male)	1.586 (0.680, 3.698)	20.554 (1.196, 353.361)
Only age	1.035 (1.006, 1.065)	1.055 (0.980, 1.136)
Both sex and age	1.009 (0.997, 1.022)	1.022 (1.002, 1.042)*
Only Multiple Organ Dysfunction Score within the first 24 h of admission to SICU	4.213 (2.462, 7.209)	8.394 (2.204, 31.973)
Only type of solution used for the intravenous fluid replacement	18.947 (6.472, 55.474)	12.555 (1.150, 137.005)
Only use of albumin	22.615 (7.797, 65.594)	27.973 (1.741, 449.373)
Jointly Multiple Organ Dysfunction Score within the first 24 h of admission to SICU and type of solution used for the intravenous fluid replacement and use of albumin	4.213 (2.462, 7.209)	11.778 (3.057, 45.382)**
Only use of octreotide	1.540 (0.706, 3.361)	16.069 (1.072, 240.821)
Only nutritional support	1.523 (1.126, 2.060)	3.933 (1.118, 13.829)
Both use of octreotide and nutritional support	1.332 (1.059, 1.676)	1.713 (1.120, 2.619)*

* only statistically significant interaction

** statistically and clinically significant interaction

Somatostatin is a peptide hormone that regulates the endocrine system and has an inhibitory effect on production of pancreatic enzymes, which his the main mechanism for the treatment of AP. The influence of somatostatin or his analogue octreotide on mortality rate of severe AP was poorly described in literature, with controversial results. One study showed that administration of somatostatin to patients with severe AP can modulate immune inflammatory response and severity of AP, but difference in mortality between groups of patients with and without somatostatin was not observed (26). Another study suggested that somatostatin is effective, and recommended it for the treatment of acute pancreatitis (27). On the other side, there are studies that suggest that octreotide have no importance in the treatment of severe AP (28, 29). In our study, patients who received somatostatin or octreotide had more chances to die. Although we cannot explain this deleterious effect of somatostatin, we suggest cautious administration of this drug to patients with severe AP; Further studies are necessary to establish true effects of somatostatin on acute pancreatitis.

Intravenous fluid therapy is an important element of treatment of severe AP. Needs for fluids in severe AP are increased because of fluid sequestration and low peripheral tone of blood vessels. Some studies showed that proper choice of intravenous fluid can decrease morbidity and mortality in this patients (30, 31).

Crystalloids are recommended fluids for therapy in patients with severe form of AP in the first place (32). According to the literature, the patients who were treated with cristaloides (normal saline 0.9%) or with a combination of cristaloides and colloidos (hydroxyethyl starch - HES) had the same death rate (33). Recent studies showed that the use of HES in ICU in critically ill patients led to increased rate of renal-replacement therapy, but at the same time, there was no significant difference in mortality between patients who received 6% HES or saline (34). Our patients were infused with normal saline (0.9%), Ringer lactate, and 5 % glucose as cristaloides, what are the current recommendations, but also with a combination of cristaloides and colloidos (gelatine and/or hydroxyethyl starch). According to our results, mortality rate was higher in patients who were treated with the combination of cristaloides and colloidos, which is opposite to results of some other studies. While one study showed that the patients who did not receive aggressive intravenous fluid therapy in the first 24 hours had greater mortality rate (35), another did not prove that aggressive fluid therapy improve the outcome of patients with AP (36); however, in some cases pancreatic necrosis was prevented by aggressive fluid resuscitation which probably led to decrease mortality in patients with severe AP (30).

Albumin was administered to our patients in order to replace the lost volume or correct hypo-

Ivan Praznik; Marko Spasić; Ivan Radosavljević et al.

albuminaemia, but whether intravenous albumin are beneficial or deleterious for patients with severe remains a matter of controversy (37). Some studies showed that albumin variation in early stage can be important risk factors for bad prognosis of severe AP (38). Using albumin in the treatment of severe AP may worsen the course and outcome of the disease (39), as it was shown in our study.

The present study has certain limitations that mainly lie in its design: due to incompleteness of retrospective data, the influence of some potentially relevant confounding variables on the observed outcome, such as existence and severity of chronic comorbidities, body mass index, etiology of acute pancreatitis, previous immunosuppressive therapy or the use of broad spectrum antibiotics before the onset of acute pancreatitis, as well as performed modalities of invasive treatment, could not be precisely assessed and therefore they were not included in the analysis; also, the cases and controls were not matched for potential confounders which would give a more accurate estimation of importance of investigated predictors of death due to severe necrotizing AP in the risk-set logistic regression model.

In conclusion, this study suggest that avoidance of albumin use in the absence of marked hypoalbuminemia and use of other colloid solutions in the initial fluid replacement could be beneficial for patients with

predicted severe necrotizing acute pancreatitis in terms of reducing the risk of death, even in the cases of an increased risk according to Multiple Organ Dysfunction Score upon the admission to intensive care unit. Similar protective effects may also have an early introduction of enteral feeding, as well as the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and avoidance of octreotide use. However, further investigations, preferably in a prospective manner, are needed to determine the possibility of generalization of these findings, with an ultimate goal to improve prognosis of patients with severe acute pancreatitis and reduce the large overall burden of this disease on health system and society in general.

Acknowledgement

This study was partially financed by grant No 175007, given by the Serbian Ministry of Education, Science and Technical Development, and also by the Macroproject entitled "The analysis of factors that contribute to complications and/or death of acute pancreatitis in patients treated in intensive care unit", that is currently being implemented in cooperation between Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, and Clinical Center of Kragujevac.

The authors declare that they have no conflict of interest in this study.

Original article

References

1. Tenner S, Baillic J, Dewitt J, et al. American College of Gastroenterology. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-11.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
3. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-20.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.010>
4. Doctor N, Agarwal P, Gandhi V. Management of severe acute pancreatitis. *Indian J Surg* 2012; 74: 40-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12262-011-0384-5>
5. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003246-199510000-00007>
7. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2008; 22: 75-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2007.10.013>
8. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, et al. Acute pancreatitis - costs for healthcare and loss of production. *Scand JGastroenterol* 2013; 48: 1459-65.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2013.843201>
9. Parsi MA. NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ready for prime time? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3936-7.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.3936>
10. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J GastroenterolHepatol* 2008; 23: 11-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05096.x>
11. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-83.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01165.x>
12. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34: 1-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mpa.0000246658.38375.04>
13. De Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61: 301-6.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322006000400005>
14. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *HepatobiliaryPancreat Dis Int* 2009; 8: 11-6.
15. Aufenanger J, Samman M, Quintel M, et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk. *ClinChem Lab Med* 2002; 40: 293-7.

Ivan Praznik; Marko Spasić; Ivan Radosavljević et al.

- <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2002.046>
16. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 401-7.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365519709084587>
 17. Nevalainen IJ. The role of phospholipase A2 in acute pancreatitis. *Z Med Lab Diagn* 1989; 30: 299-303.
<http://dx.doi.org/10.1007/bf01711349>
 18. Pezzilli R, Uomo G, Gabbriellini A, et al. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 838-46.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.05.014>
 19. BasurtoOna X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD009179.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009179.pub2>
 20. Marshall JC. The Multiple Organ Dysfunction (MOD) Score. *Sepsis* 1997; 1: 49-52.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1009715402392>
 21. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1340-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.039883>
 22. Petrov MS, Zagainov VE. Influence of enteral versus parenteral nutrition on blood glucose control in acute pancreatitis: a systematic review. *Clin Nutr* 2007; 26: 514-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.009>
 23. Wang G, Wen J, Xu L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183: 592-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2012.12.010>
 24. Marik P, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *IntCare Med* 2004; 30: 748-56.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2167-y>
 25. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo ClinProc* 2003; 78: 1471-8.
<http://dx.doi.org/10.4065/78.12.1471>
 26. Tang WF, Wang YG, Zhu L, et al. Effect of somatostatin on immune inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2007; 8: 96-102.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1443-9573.2007.00293.x>
 27. Wang G, Wen J, Wilbur RR, Wen P, Zhou SF, Xiao X. The Effect of Somatostatin, Ulinastatin and Salvia miltiorrhiza on Severe Acute Pancreatitis Treatment. *Am J Med Sci* 2013; 346: 371-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31827aa2bc>
 28. Uhl W, Büchler MW, Malfertheiner P, et al. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 97-104.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.45.1.97>
 29. Cavallini G, Frulloni L. Somatostatin and octreotide in acute pancreatitis: the never-ending story. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 192-201.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(01\)80077-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(01)80077-3)
 30. Wall I, Badalov N, Baradaran R, et al. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011; 40: 547-50.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e318215368d>
 31. De-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, et al. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1843-50.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.236>
 32. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41: 827-34.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e31824c1598>
 33. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World JGastroenterol* 2013; 19: 2044-52.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i13.2044>
 34. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid

Original article

- resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901-11.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209759>
35. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9: 770-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000210022>
36. De-Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis. *GastroenterolHepatol* 2012; 35(suppl 1):98-101.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705\(12\)70041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0210-5705(12)70041-9)
37. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, et al. Clinical indications for the albumin use: Still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 721-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.015>
38. Chen Y, Zhang ZW, Wang B, et al. Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis treated in ICU. *Sichuan Da XueXueBao Yi Xue Ban* 2013; 44: 237-41.
39. Xue P, Huang ZW, Li YH, et al. Clinical study on severe acute pancreatitis associated with hypoalbuminemia in early stage. *Zhong Xi Yi Jie He XueBao* 2005; 3: 443-5.
<http://dx.doi.org/10.3736/jcim20050606>

Ivan Praznik; Marko Spasić; Ivan Radosavljević et al.

Analiza faktora udruženih sa smrtnim ishodom kod pacijenata sa teškim nekrotičnim akutnim pankreatitisom

Ivan Praznik¹, Marko Spasić^{1,5}, Ivan Radosavljević^{1,5}, Bojan Stojanović^{1,5}, Dragan Čanović^{1,5}, Dragče Radovanović^{1,5}, Zorica Savović², Radiša Vojinović^{3,5}, Živan Babić⁴, Nela Donović⁵, Tanja Luković⁵, Predrag Lazarević⁵, Nataša Dorđević⁵, Irena Kostić⁵, Ivana Jelić⁵, Jelena Petrović⁵, Stefan Stojanović⁵, Milena Jurišević⁵, Iva Grubor⁵, Ljiljana Nikolić⁵, Ksenija Vučićević⁵, Viktorija Artinović⁵, Andela Milojević⁵, Marina Kostić⁵, Srđan Stefanović⁵, Slobodan Janković⁵

¹Odeljenje za opštu hirurgiju, Klinika za opštu i grudnu hirurgiju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

²Centar za urgentnu medicinu, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

³Centar za radiološku dijagnostiku, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

⁴Centar za anesteziologiju, Klinički centar Kragujevac, Kragujevac, Srbija

⁵Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija

SAŽETAK

Cilj ove studije bio je da utvrdi faktore u vezi sa inicijalnom terapijom koji mogu doprineti smrtnom ishodu kod bolesnika sa teškim nekrotičnim akutnim pankreatitisom i da analiziraju njihov klinički značaj, kao i moguće aditivno dejstvo.

Sprovedena je retrospektivna studija tipa "slučaj-kontrola", u koju su uključeni svi punoletni bolesnici lečeni zbog teškog nekrotičnog akutnog pankreatitisa u Kliničkom centru "Kragujevac" tokom petogodišnjeg perioda (2006-2010). "Slučajevi" (n=41) su bili bolesnici koji su umrli zbog pomenutog oboljenja, dok su kontrolnu grupu (n=69) činili bolesnici kod kojih smrtni ishod nije zabeležen. Da bi se procenila povezanost između potencijalnih faktora rizika i opserviranog ishoda, pomoću logističke regresione analize računati su sirovi i korigovani unakrsni odnosi šansi (OR) sapripadajućim 95% intervalom poverenja (CI).

Značajna povezanost sa smrtnim ishodom pokazana je za primenu preparata želatina i/ili hidroksietilskroba (korigovani OR 12,555; 95% CI 1,150-137,005), primenu albumina (korigovani OR 27,973; 95% CI 1,741-449,373), primenu oktrotida (korigovani OR 16,069; 95% CI 1,072; 240,821) i izostajanje rane enteralne ishrane (korigovani OR 3,933; 95% CI 1,118-13,829). S druge strane, primena nestroidnih antiinflamatornih lekova imala je zaštitnu ulogu (korigovani OR 0,057, 95% CI 0,004-0,805).

Rizik od smrtnog ishoda kod bolesnika sa teškim nekrotičnim akutnim pankreatitisom može se značajno umanjiti izbegavanjem rane primene koloidnih rastvora, albumina i oktrotida, kao i ranim uvođenjem oralne/enteralne ishrane i primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Ključne reči: pankreatitis, akutni nekrotički, faktori rizika, smrtni ishod, albumini

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER ORIGINALNI NAUČNI RAD ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

Bojan Stojanović¹, Marko Spasić¹, Ivan Radosavljević¹, Dragan Čanović¹, Dragica Radovanović¹, Ivan Praznik², Nikola Prodanović², Anđela Milojević², Ivana Jelić², Živan Babić², Viktorija Artinović², Iva Grubor², Ljiljana Nikolić², Ksenija Vučević², Jelena Miljković², Ana Divjak², Srdjan Stefanović³ and Slobodan Janković³

¹Department of Surgery, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

²Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

³Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ AKUTNOG NEKROTIZUJUĆEG PANKREATITISA

Bojan Stojanović¹, Marko Spasić¹, Ivan Radosavljević¹, Dragan Čanović¹, Dragica Radovanović¹, Ivan Praznik², Nikola Prodanović², Anđela Milojević², Ivana Jelić², Živan Babić², Viktorija Artinović², Iva Grubor², Ljiljana Nikolić², Ksenija Vučević², Jelena Miljković², Ana Divjak², Srdjan Stefanović³ i Slobodan Janković³

¹Katedra za hirurgiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

²Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

³Katedra za farmakologiju, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Received / Primljen: 12. 07. 2014.

Accepted / Prihvaćen: 21. 04. 2015.

ABSTRACT

Acute necrotizing pancreatitis (ANP) is a severe form of acute pancreatitis that is associated with high morbidity and mortality. Thus, an adequate initial treatment of patients who present with acute pancreatitis (AP) based on correct interpretation of early detected laboratory and clinical abnormalities may have a significant positive impact on the disease course.

The aim of the study was to determine patient- and initial treatment- related risk factors for the development of acute necrotizing pancreatitis.

For the purpose of this study a case-control design was chosen, including adult patients treated for AP in the surgical Intensive Care Unit (sICU) of Clinical Center of Kragujevac, from January 2006 to January 2011. The cases (n=63) were patients who developed ANP, while the controls (n=63) were patients with AP without the presence of pancreatic necrosis. The controls were randomly selected from a study sample after matching with the cases by age and sex.

Significant association with the development of ANP was found for the presence of comorbidity (adjusted OR 6.614 95%CI 1.185-36.963), and the use of somatostatin (adjusted OR 7.460, 95%CI 1.162-47.833) and furosemide (adjusted OR 2710.57, 95%CI 1.996- 56.035) started immediately upon admission to the sICU.

This study suggests that comorbidities, particularly the presence of serious cardio-vascular disease, can increase the risk for development of acute necrotizing pancreatitis. The probability for the development of ANP could be reduced by the avoidance of the initial use of loop diuretics and somatostatin.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, risk factors, comorbidity, furosemide, somatostatin

SAŽETAK

Akutni nekrotizujući pankreatitis (ANP) je teška forma akutnog pankreatitisa koja je praćena visokim morbiditetom i mortalitetom. Adekvatno inicijalno lečenje pacijenata sa kliničkom slikom akutnog pankreatitisa, koje se zasniva na tačnoj interpretaciji rano dijagnostikovanih laboratorijskih i kliničkih abnormalnosti, može imati značajan pozitivan uticaj na tok bolesti.

Cilj ove studije je bio da odredi faktore rizika koji su povezani sa stanjem pacijenta i inicijalnim lečenjem na razvoj ANP.

Izabrana je „case-control“ studija koja je uključila odrasle osobe koji su lečeni od akutnog pankreatitisa u hirurškoj jedinici intenzivnog lečenja Kliničkog centra Kragujevac, u periodu od januara 2006. do januara 2011. godine. Slučajevi (n=63) su pacijenti koji su razvili ANP, dok su kontrole (n=63) sa akutnim pankreatitisom bez razvoja nekroze pankreasa. Kontrole su slučajno izabrane iz studijskog uzorka nakon slaganja u polu i starosti sa slučajevima.

Značajna povezanost sa razvojem ANP je nađena za prisustvo komorbiditeta (adjusted OR 6.614 95%CI 1.185-36.963), inicijalno lečenje somatostatinom (adjusted OR 7.460, 95%CI 1.162-47.833) i furosemidom (adjusted OR 2710.57, 95%CI 1.996- 56.035).

Rezultati ove studije ukazuju da komorbiditet, naročito prisustvo kardiovaskularnih bolesti može povećati rizik za razvoj ANP. Verovatnoća za razvoj ANP mogla bi se smanjiti izbegavanjem inicijalne upotrebe somatostatina i diuretika Henleove petlje.

KLjučne reči: akutni nekrotizujući pankreatitis, faktori rizika, komorbiditet, furosemid, somatostatin.



ABBREVIATIONS

ANP- Acute necrotizing pancreatitis	IL- Interleukin
AP- Acute pancreatitis	TPN-Total parenteral nutrition
sICU- Surgical Intensive Care Unit	TNF- α - Tumour necrosis factor alpha
CCK- Clinical Center of Kragujevac	HES- Hydroxyethyl starch
CRP- C-reactive protein	OR- Odds Ratio
PaO ₂ -Arterial oxygen tension	CI- Confidence interval
	Df- Degree of freedom

INTRODUCTION

Acute necrotizing pancreatitis (ANP) is an inflammatory response to functional and / or structural damage to the acini of the pancreas. It is a severe disease and is frequently associated with unfavourable outcomes. The necrosis involves pancreatic parenchyma, peripancreatic tissue or both. Approximately 5-10% of patients with acute pancreatitis develop the necrotizing form of the disease, with mortality ranging from 8% to 30%. In fact, the development of pancreatic necrosis is the most important prognostic factor that imposes a high risk of secondary infection, multiple organ failure and fatal outcome.(1-4.)

The association with the development of acute necrotizing pancreatitis and consequent increased mortality rate has been well established for numerous factors, including older age, obesity, signs of systemic inflammatory response syndrome, increased levels of creatinine and blood urea nitrogen, hyperglycaemia, low serum calcium level, hypoalbuminaemia, high C-reactive protein level, raised lactate dehydrogenase level, and pleural effusion at admission to the hospital. (5-7.) On the other hand, there are factors whose role in the development of the necrotizing form of AP is still controversial. These include: initial use of different modalities of enteral or parenteral nutrition, need for early and aggressive fluid replacement, the type of optimal resuscitative fluid (particularly use of various colloid solutions), and the impact of comorbidity that can be defined as the presence of one or more additional serious diseases co-occurring in patients with acute pancreatitis.(7-8.)

The aim of this study was to investigate the association of patient- and initial treatment - related factors in patients admitted to the sICU for acute pancreatitis with the development of the necrotizing form of disease, as well as to determine their potential additive effects on the occurrence of the observed outcome.

MATERIALS AND METHODS

We have conducted a retrospective, observational, case-control study of 126 adult patients treated for AP at the surgical Intensive Care Unit (sICU) of Clinical Center of Kragujevac (CCK), Serbia, during the five-year period between January 2006 and January 2011. The main criterion for admission to sICU was haemodynamic instability that required continuous monitoring. All data were

collected through review of the patients' files. The diagnosis of AP was established by the presence of abdominal pain consistent with the disease and serum amylase and / or lipase greater than three times the upper limit of normal.(1.) The presence of necrosis of the pancreatic parenchyma or the peripancreatic tissues was diagnosed by abdominal contrast-enhanced computed tomography (CECT) and is defined by the presence of nonperfusion of the pancreatic parenchyma and/or presence of local inflammatory changes with associated heterogeneous collection of both solid and liquid components.(2.) CT was performed within at least three days of admission to the sICU, and a single radiologist retrospectively interpreted the CT scans. The study protocol was approved by the Ethics Committee of CCK.

The group of cases (n=63) consisted of patients who developed ANP, and the controls (n=63) were patients with AP without the presence of pancreatic necrosis. The controls were randomly selected from a study sample after matching the cases by age and sex.

Exclusion criteria were: patients under 18 years of age, patients who developed acute pancreatitis after an operation, pregnant women, patients who were referred from the other hospitals to the sICU of the Clinical Center of Kragujevac after more than 2 days from the disease onset, and patients with incomplete data in their medical records.

The variables analysed as potential risk factors for the development of necrotizing AP included:

- Comorbidity (including myocardial infarction, congestive heart failure, coronary artery disease, hypertensive heart disease, moderate or severe stage of chronic kidney failure, liver cirrhosis, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, moderate or severe liver disease, diabetes, and malignancy).
- The levels of blood urea nitrogen, serum creatinine, blood glucose, arterial oxygen tension (PaO₂), partial pressure of carbon dioxide (pCO₂), C-reactive protein (CRP), serum protein, serum albumin, leukocyte count, heart rate, and the amount of intravenous solutions. These continuous variables were measured in the first 2 days of after admission to the sICU.
- The presence of pleural effusion on first day of admission of a patient to the sICU, diagnosed by chest X ray.



- d) Type of intravenous solution for fluid resuscitation. Colloids that were used for resuscitation were gelatin and/or hydroxyethyl starch.
- e) Use of albumin 20% solution.
- f) Type of nutritional support started within the first 3 days of admission to the sICU (Nutrison[®] solution for enteral nutritional support was used early if that could be tolerated; if not, Nutriflex[®] solution was used for parenteral nutrition). This variable was divided into four categories:
1. No need for the nutrition support because regular oral feeding was resumed
 2. Total enteral nutrition,
 3. Total parenteral nutrition, and
 - Combined enteral and parenteral nutrition.
- g) Initial use of opioid analgesics (tramadol), somatostatin analogue octreotide, parenteral calcium preparations, and loop diuretics (furosemide).
- h) Multiple Organ Dysfunction Score (MOD score) in the first 24 hours of admission to the sICU.

The differences between cases and controls in the observed numeric (continuous) variables were assessed by Student T-test for two independent samples or a Mann-Whitney U test (after estimation of data distribution using Kolmogorov-Smirnov test for normality), while for categorical variables, Chi-squared test was used. The differences were considered significant if probability of null hypothesis was less than 0.05. To estimate the association of potential risk factors and the development of necrotizing AP, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were estimated using logistic regression analysis.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients with and without necrotizing pancreatitis, and differences between them, are shown in Table 1. The differences between the cases and controls were significant in terms of comorbidity, presence of cardio-vascular disease, the values of the laboratory tests (CRP, blood glucose, urea, creatinine, serum protein and albumin), presence of pleural effusion and parameters of initial treatment, such as use of 20% albumin, use of opioid analgesics, use of furosemide, use of parenteral calcium preparations, type of nutritional support and type of intravenous solution used for fluid resuscitation. There were not significant differences for leukocyte count, pCO₂ value, heart rate or amount of intravenous solutions.

The results of both univariate and multivariate logistic regression analysis (Cox & Snell R square 0.450, Nagelkerke R square 0.600, Hosmer-Lemeshow Chi square 7.639, df=7, p = 0.392, overall model accuracy of 84.8%) presented in Table 2 suggest that the presence of comorbidity, as well as initial use of somatostatin and furosemide, are significantly associated with the development of necrotizing AP. For certain variables, univariate regression models in-

dicated significant influence on the development of acute necrotizing pancreatitis (see crude ORs in the Table 2). The variables contributing to development of necrotizing AP were as follows: level of C-reactive protein, presence of pleural effusion at admission to sICU, type of solution used for intravenous fluid replacement, use of opioid analgesics and nutritional support in initial treatment. The factor that was associated with protection from the development of acute necrotizing pancreatitis was the level of serum albumin at admission to the sICU. After adjustment all of these effects were lost (see adjusted OR in Table 2).

The interactions between factors that are likely to have potential additive effects on the risk of development of necrotizing AP were also examined. The analysis showed strong synergistic effects for the use of furosemide and somatostatin in initial treatment and the presence of comorbidity (Table 3).

DISCUSSION

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammation of the pancreas and adjacent tissue that can potentially be life threatening. There are two main clinical courses of the AP: the first is self-limited, mild form of disease, which is experienced by the majority of patients (approximately 80-85% of all cases of AP). The second form is severe pancreatitis with development of tissue necrosis and is associated with high morbidity and mortality (approximately 15-20% of patients suffer from severe, necrotizing pancreatitis). (9) Necrosis of the pancreas is a consequence of the inflammatory process and hypoperfusion due to loss of intravascular volume (marked as haemoconcentration or increasing haematocrit values). Pancreatic necrosis is an ideal place for the development of infection, which occurs in 40-70% of all patients with necrotizing pancreatitis and is the primary cause of death in the second or late phases of the disease. For these reasons, tracking a patient's progress early in the disease course and initial aggressive management have significant clinical importance. (10)

Our study showed that the presence of certain patient features (such as the presence of comorbidity), pathological laboratory findings and initial treatment were associated with development of ANP.

It has been shown that patients with important related comorbidities, especially with chronic cardiovascular disease, often develop necrotizing pancreatitis. This can be explained by the fact that in patients with cardiovascular disease, there is impaired perfusion of all tissues including the pancreas, which leads to the development of necrotic pancreatitis. However, in a study by Uomo et al., related comorbidity was not associated with the development of necrotizing pancreatitis. (11)

CRP is an acute phase reactant secreted by hepatocytes after stimulation by cytokines IL-1 and IL-6, and its level is increased in many inflammatory conditions. The values of CRP peak 72 hours from the onset of pain in AP,

Table 1. Baseline characteristics of the study patients

Variable	Acute pancreatitis with necrosis (cases)	Acute pancreatitis without necrosis (controls)	Test value and significance of null hypothesis	Crude odds ratios with confidence intervals (1.96*SE)
Comorbidity	Without chronic diseases 16 (12.7%) With any chronic diseases 47 (37.3%)	Without chronic diseases 29 (23%) With any chronic diseases 34 (27%)	$\chi^2=5.842$ $p=0.016$	2.506 (1.180, 5.321)
Chronic cardio-vascular disorder	Without chronic cardio-vascular disorder 26 (20.6%) With presence of chronic cardio-vascular disorder 36 (29.4%)	Without chronic cardio-vascular disorder 38 (30.2%) With presence of chronic cardio-vascular disorder 25 (19.8%)	$\chi^2 =6,623$ $p=0,036$	2.285 (1.169, 4.466)
C-reactive protein (CRP) level at admission to sICU	186.47±16.32	116.78±15.89	T=-3.508 $p=0,003$	1.007 (1.002, 1.012)
Blood glucose level at admission to sICU	9.72±0.65	7.77±0.36	U=1462.5 Z=-2.547 $p=0,011$	1.140 (1.023, 1.271)
The level of blood urea nitrogen at admission to sICU	10.00±0.85	6.84±0.55	U=1343 Z=-3.013 $p=0,003$	1.127 (1.034, 1.229)
Serum creatinine level at admission in sICU	195.82±30.171	89.90±4.33	U=1304.5 Z=-3.203 $P=0,001$	1.013 (1.004, 1.022)
The level of the total serum protein at admission to sICU	53.65±1.38	59.13±1.20	T=-2.926 $p=0,004$	0.931 (0.885, 0.981)
The level of the serum albumin at admission to sICU	28.41±1.15	34.07±1.12	U=559 Z=-3.674 $p=0,000$	0.909 (0.856, 0.965)
The presence of pleural effusion at admission	With pleural effusion 37 (29.4%) Without pleural effusion 26 (20.6%)	With pleural effusion 18 (14.3%) Without pleural effusion 45 (35.7%)	$\chi^2 =11,648$ $p=0,001$	3.558 (1.697, 7.471)
Type of intravenous solution used for fluid resuscitation in initial treatment	only crystalloids 29 (23.0%) crystalloids plus colloids 34 (27.0%)	only crystalloids 45 (35.7%) crystalloids plus colloids 18 (14.3%)	$\chi^2 =8,383$ $p=0,004$	2.931 (1.402, 6.129)
Type of nutritional support in initial treatment	no need for the nutritional support 18 (14.3%) total enteral nutrition 4 (3.2%) total parenteral nutrition 18 (14.3%) combined enteral and parenteral nutrition 23 (18.3%)	no need for the nutritional support 29 (23%) total enteral nutrition 3 (2.4%) total parenteral nutrition 25 (19.8%) combined enteral and parenteral nutrition 6 (4.8%)	$\chi^2 =13,822$ $p=0,003$	1.535 (1.133, 2.080)
Use of albumin 20% solution in initial treatment	Yes 22 (17.5%) No 41 (32.5%)	Yes 4 (3.2%) No 59 (46.6%)	$\chi^2 =15,702$ $p=0,000$	0.126 (0.041, 0.394)
Use of opioid analgesics in initial treatment	Yes, tramadol 31 (24.6%) No 32 (25.4%)	Yes, tramadol 14 (13.5%) No 46 (2635%)	$\chi^2 =6,596$ $p=0,017$	2.621 (1.246, 5.516)
Use of somatostatin analogue octreotide in initial treatment	Yes 33 (26.2%) No 30 (23.8%)	Yes 17 (13.5%) No 46 (36.5%)	$\chi^2 =6,488$ $p=0,004$	2.976 (1.414, 6.265)
Use of calcium in initial treatment	Yes 32 (25.4%) No 31 (24.6%)	Yes 14 (22.2%) No 49 (38.9%)	$\chi^2 =11,093$ $p=0,001$	0.277 (0.128, 0.599)
Use of furosemide in initial treatment	Yes 36 (28.6%) No 27 (21.4%)	Yes 13 (10.3%) No 50 (39.7%)	$\chi^2 =17,666$ $p=0,000$	5.128 (2.332, 11.280)



Table 2. Crude and adjusted odds ratios of the investigated factors potentially associated with death in patients with severe acute necrotizing pancreatitis

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)
Comorbidity	2.506 (1.180, 5.321) *	6.614 (1.185, 36.963)*
C-reactive protein (CRP) value at admission to the sICU	1.007 (1.002, 1.012)*	1.003 (0.994, 1.112)
The value of the serum albumin at admission to the sICU	0.909 (0.856, 0.965)*	1.057 (0.941, 1.188)
The presence of pleural effusion at admission	3.558 (1.697, 7.471)*	3.399 (0.581, 19.904)
Type of solution used for intravenous fluid replacement	2.931 (1.402, 6.129)*	3.041 (0.551, 16.780)
Use of furosemide in initial treatment	5.128 (2.332, 11.280)*	10.57 (1.996, 56.035)*
Use of opioids analgesics (tramadol vs. no opioids analgesic was performed) in initial treatment	2.621 (1.246, 5.516)*	1.338 (0.231, 7.762)
Use of Somatostatin/Octreotide in initial treatment	2.976 (1.414, 6.265)*	7.460 (1.162, 47.833)*
Nutritional Support in initial treatment	1.535 (1.133, 2.080)*	0.708 (0.292, 1.715)
Multiple Organ Dysfunction Score within the first 24 h of admission to the sICU	1.219 (0.967, 1.535)	1.009 (0.568, 1.791)

* Statistically significant association (OR)

Table 3. Interactions between the risk factors influencing development of ANP

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Only comorbidity	2.506 (1.180, 5.321) *	6.614 (1.185, 36.963) *
Only use of furosemide in initial treatment	5.128 (2.332, 11.280) *	10.57 (1.996, 56.035) *
Only use of somatostatin in initial treatment	2.976 (1.414, 6.265) *	7.460 (1.162, 47.833) *
Both use of furosemide and comorbidity	4.818 (2.086; 11.131) *	16.755 (2.680; 104.771)*
Both use of somatostatin and comorbidity	3.220 (1.342; 7.726) *	6.614 (1.059; 35.868) *

* Statistically significant association (OR)

and increased CRP 48 hours after admission to hospital is good predictor for development of the severe form of disease. (12) There are many studies that examined the predictive value of CRP for the development of acute necrotizing pancreatitis, and thus far, CRP has proven to be the best predictive marker. Barauskas et al. showed that patients with a CRP level below 110 mg/l have lower risk of developing necrotizing pancreatitis. (13) Cardoso et al. showed that a cut-off level of CRP that may indicate the development of necrotizing pancreatitis varied between 170 and 190 mg/l. (12) However, multiple cut-off levels have been described, and a CRP level of 150 mg/L is currently widely used as the cut-off level for development of pancreatic necrosis. (14) Our study showed that an increased level of CRP in the first 48 hours from the onset of disease is correlated with the development of pancreatic necrosis; the average CRP level of patients with pancreatic necrosis was 186 mg/l.

In severe forms of AP, pathological changes in the lung are common and are manifested as functional changes that are related to a disturbance in gas exchange, leading to the development of hypoxia and morphological changes that are manifested as pleural effusion and/or pulmonary infiltrates. For a long time, these changes have been considered significant predictive parameters, and they have been included among the Ranson, Glasgow, and APACHE II criteria. (15) Our study showed that presence of pleural effusion 24 hours after the admission was associated with

the development of necrotizing pancreatitis, which is in agreement with findings by Talamini et al. (16)

Haemoconcentration in the early course of the disease leads to stasis, thrombosis and eventually pancreatic necrosis. To prevent it, aggressive fluid resuscitation is recommended early in the course of pancreatitis, and the quantity of liquid necessary for resuscitation is 2-4 times higher (60-160 mL/kg body weight) than the needs of a healthy person. (17) Two types of fluids can be used for resuscitation, which are colloid fluids with large molecules (hetastarch, dextran 40, and albumin) and crystalloid fluids with added electrolytes (normal saline, Ringer's, and lactated Ringer's solution). Fluid resuscitation begins with intravenous crystalloid solutions, such as Ringer's lactate solution. It has been reported that lactated Ringer's solution reduced the inflammatory response in patients with acute pancreatitis in comparison to normal saline. (18) On the other hand, the combination of crystalloids and colloids (hydroxyethyl starch - HES) is also effective, increasing colloid osmotic pressure and diminishing the loss of fluid in the third space, as well as modulating the inflammatory reaction through inhibition of nuclear factor- κ B activation and neutrophil adhesion and migration. (19) Our study showed that fluid resuscitation in patients with ANP was carried out with combination crystalloids plus colloids because of a high degree of haemoconcentration and a need for increased colloid osmotic pressure and decreased fluid leakage.



Acute pancreatitis is characterized by an increased metabolism and thus increasing nutritional needs. The concept of gut rest (prohibiting enteral intake) has not proved effective in the treatment of acute pancreatitis; therefore, total parenteral nutrition-TPN was initially given priority with the aim to achieve adequate nutritional needs and to prevent secretion of exocrine pancreas. However, use of TPN can increase disease severity, incidence of septic complication and hyperglycaemia. Early enteral nutrition through naso-jejunal tube maintains gut integrity, reduces translocation of bacteria from the gut, down-regulates the systemic immune response, and has many other beneficial effects, including increased production of anti-inflammatory cytokines by intestinal mucosa, especially IL-10, and increase of gastrointestinal motility.(20.-21.) Our study showed that patients with necrotizing pancreatitis received a combination of enteral and parenteral feeding due to increased metabolic needs.

Many studies have reported that hypoalbuminaemia in the early stage can lead to development of pancreatic necrosis.(22) Additionally, a lower level of plasma albumin in early stages is associated with high incidence rate of infection and variation of albumin levels is a significant risk factor for poor prognosis of patients with severe acute pancreatitis.(23) We confirmed this, because hypoalbuminaemia in the early stage of disease was associated with development of necrotizing pancreatitis, and thus, albumin solution was administered to our patients in order correct hypoalbuminaemia and to replace lost volume.

Somatostatin is a 14 amino acid peptide that acts as an inhibitor of growth hormone, as well as gastric, pancreatic, intestinal secretion, gastrointestinal motility and blood flow in splanchnic area. Octreotide is synthetic analogue of somatostatin that has a much longer half-life and causes less glucose intolerance than the native hormone.(24) The initial use of somatostatin and octreotide was justified by the traditional concept of resting the pancreas in AP. The data for use of somatostatin are controversial. Some studies reported beneficial effects of somatostatin in AP with fewer surgical complications, decrease in systemic inflammatory response (by decrease IL-6 and TNF- α level) and improvement in kidney function. (25.) Di Francesco et al. showed that administration of somatostatin induces excitation of the Sphincter of Oddi and pancreatic outflow obstruction.(26.) We show here that use of somatostatin in the early stage of disease was associated with the development of necrotizing pancreatitis.

Aggressive fluid resuscitation is very important in preventing the development of pancreatic necrosis and is performed until an adequate urinary volume is achieved. Use of diuretics before an adequate fluid resuscitation is achieved can aggravate the disease.(17) We confirmed this because patients with early use of diuretics such as furosemide more often developed necrotizing pancreatitis.

This study does have the following limitation. The influence of certain potentially confounding variables on the development of necrotic pancreatitis could not be estimat-

ed due to incomplete data records (e.g., body mass index, aetiology of acute pancreatitis, use of antibiotics in initial treatment, and type of cytokines response).

In conclusion, this study suggests that the presence of comorbidities, particularly of chronic cardiovascular diseases, is significantly associated with development of ANP. Certain laboratory findings such as high levels of CRP, low values of albumin and presence of pleural effusion could indicate which patients will develop ANP. The probability for the development of ANP could be reduced by the avoidance of the initial use of loop diuretics and somatostatin.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was financed by the Macroproject entitled "The analysis of factors that contribute to complications and/or death of acute pancreatitis in patients treated in intensive care unit", and by Junior project No JP 13-11 "Analysis of cytokine profile of patients with acute pancreatitis treated in intensive care unit" that was applied in cooperation between Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, and Clinical Center of Kragujevac.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that have no conflict of interest in this study.

REFERENCES

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1400-15.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-11.
3. Trikudanathan G, Arain M, Attam R, Freeman ML. Interventions for necrotizing pancreatitis: an overview of current approaches. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;7(5):463-75.
4. Gooszen HG, Besselink MG, van Santvoort HC, Bollen TL. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Aug;398(6):799-806.
5. Gomas IP, Xiaodong X, Ghaneh P, Halloran C, Raraty M, Lane B, Sutton R, Neoptolemos JP. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014 Apr;14(3):333-46.
6. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian J Gastroenterol.* 2013 May;32(3):143-51.



7. Ajsfasser G, Rau BM, Klar E. Scoring of human acute pancreatitis: state of the art. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Aug;398(6):789-97
8. Al Samarrae A, McCallum IJ, Coyne PE, Seymour K. Nutritional strategies in severe acute pancreatitis: a systematic review of the evidence. *Surgeon.* 2010 Apr;8(2):105-10.
9. Shirtliff MD. Necrotizing pancreatitis: halting a harmful progression. *Adv NP's PAs.* 2011 Jun;2(6):23-7, 44. Review.
10. Pavlidis TE, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis: a mini-review. *Hepato-biliary Pancreat Dis Int.* 2010 Oct;9(5):482-6. Review.
11. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG, Cataldi F, Cavallera A, Rengo F. Influence of advanced age and related comorbidity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Dec;30(6):616-21.
12. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;25(7):784-9.
13. Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas).* 2004;40(2):135-40.
14. Brisinda G, Vanella S, Crocco A, Mazzari A, Tomaiuolo P, Santullo F, Grossi U, Crucitti A. Severe acute pancreatitis: advances and insights in assessment of severity and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jul;23(7):541-51.
15. G Lankisch, M Droge, R Becher Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis *Am J Gastroenterol*, 89 (1994), pp. 1849–1851
16. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, Cavallini G, Pederzoli P. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 1999 Jan;177(1):7-14.
17. Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T, Takeda K, Mayumi T, Kitagawa M, Ito T, Inui K, Shimosegawa T, Tanaka S, Kataoka K, Saisho H, Okazaki K, Kuroda Y, Sawabu N, Takeyama Y; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol.* 2006 Jun 7;12(21):3314-23.
18. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;9(8):710-717.
19. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Apr 7;19(13):2044-52
20. F Yi, L. Ge, J. Zhao et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis *Intern Med*, 51 (2012), p. 523
21. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ.* 2004;328:1407.
22. Xue P, Huang ZW, Li YH, Guo J, Wang ZC, Zhao JL, You Z. [Clinical study on severe acute pancreatitis associated with hypoalbuminemia in early stage]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2005 Nov;3(6):443-5.
23. Chen Y, Zhang ZW, Wang B, Yin WH, Zuo Y, Kang Y, Liu J. [Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis treated in ICU]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013 Mar;44(2):237-41.
24. E Del Pozo, M Neufeld, K Schluter, E Tortosa, P Clarenbach, E Bieder et al. Endocrine profile of a long acting somatostatin derivative, SMS 201-995. Study in normal volunteers following subcutaneous administration. *Acta Endocrinol*, 111 (1986), pp. 433–439
25. Wang R, Yang F, Wu H, Wang Y, Huang Z, Hu B, Zhang M, Tang C. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Peptides.* 2013 Feb;40:57-64.
26. Di Francesco V, Angelini G, Zoico E, Zamboni M, Frulloni L, Cavallini G. Effect of native somatostatin on Sphincter of Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis. A pilot study with Ultrasound-Secretin test. *Dig Liver Dis.* 2006 Apr;38(4):268-71.



DOI: 10.2478/afmnai-2018-0005

ACTA FACULTATIS
MEDICAE NAISSENSIS

UDC: 616.718-001.5-089

Original article

Delirium Risk Factors in Elderly Patients Suffering from Femoral Neck Fractures

Ivana Milićević¹, Slobodan Janković², Iva Grubor²

¹General Hospital Užice, Clinic Pharmacology, Užice, Serbia

²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Delirium is a common complication in hospitalized elderly patients suffering from hip fractures. Considering the growing incidence of delirium, understanding the risk factors for this condition is of great importance. The preoperative prevalence of delirium is approximately 4.4–35.6%, while postoperative prevalence is even higher - 4–53.3%. Various studies have shown the multifactorial etiology of delirium arising from a combination of predisposing and precipitating factors.

The aim of this study was to explore these factors, which can contribute to delirium in patients with femoral neck fractures. This case control study included 62 patients diagnosed with femoral neck fractures, with 31 cases and 31 controls. Results have shown that the use of sedatives, especially benzodiazepines, and smoking increase the risk of delirium by five and sixteen times, respectively.

Key words: hip fracture, delirium, risk factors

Corresponding author:
Ivana Milićević
Email: ivanamil2@gmail.com

Original article

INTRODUCTION

Delirium is a very common medical complication among hospitalized elderly patients, covering approximately 30% of this population (1). It is defined as a neuropsychiatric syndrome characterized by reduced ability to focus and maintain attention, the occurrence of some cognitive changes such as memory loss, disorientation, slurred speech, and the development of perceptual disturbance (DSM- IV) (2). Delirium has an acute onset and fluctuating course. Recent studies have reported a prevalence of 10-31% on hospital admission and an incidence of 3-29% during hospitalization (3). Both prevalence and incidence are somewhat higher among surgical patients, especially in patients undergoing cardiothoracic surgery, urgent orthopedic procedures and cataract surgery, and in intensive care unit patients. The preoperative prevalence of delirium in patients with hip fractures is 4.4–35.6%, while postoperative incidence is somewhat higher, ranging from 4 to 53.3% (4, 5). Elderly patients with delirium have a higher risk of mortality after hip fracture (6-8). Considering the growing incidence of delirium, understanding the risk factors for this condition is of great importance (9). As delirium is very common in patients suffering from hip fracture and as it is associated with multiple adverse outcomes, further research is essential in reducing its incidence (3, 10, 11). To this end, some risk factors can be prevented and properly managed.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective, clinical, observational case control study was conducted at the Department of Orthopedics, General Hospital Užice, from April 2014 to December 2014. The study population comprised patients potentially diagnosed with hip fracture who were hospitalized at the department and examined by a consultant psychiatrist because they developed cognitive impairment and exhibited perceptual disturbances during hospitalization. Patient inclusion criteria for the study were hip fracture and delirium, as diagnosed by a psychiatrist (for cases). Patient exclusion criteria included psychosis, major depression, bipolar disorder, psycho-organic syndrome or dementia on hospital admission, as well as cognitive deficit with no specific diagnosis made on admission. The study population initially included patients with delirium diagnosed by a psychiatrist right after hospital admission, in the period from April 2014 to December 2014. During the study period, a

total of 43 patients were diagnosed with delirium. Twelve patients were excluded from the study. The control group consisted of patients without delirium admitted to the Orthopedics Department during the study period. Study data were collected from patients' medical records. Data from nursing admission charts included patient demographic data (age, gender), mental state on admission, symptoms of pain, visual and hearing impairments, previous habits (smoking and alcohol consumption), comorbidities (cardiovascular diseases, previous psychiatric diseases, diabetes mellitus), cognitive deficit, patient's drug compliance, psychiatric report, laboratory test results, operative and anesthesiology reports, type of anesthesia, therapy administered during and before hospitalization, and clinical outcome. Twelve non-eligible patients with confirmed diagnoses other than hip fracture were excluded from the study population (43 patients). During the same study period, 31 controls without delirium were obtained from the database of the Orthopedics Department. Cases and controls were matched by age and gender. Standard descriptive statistics was used for all continuous variables, described as means and standard deviations. Categorical variables were presented as percentages. T-test for independent samples compared continuous variables between two groups (with and without delirium), and the Chi-square test was used for assessing the significance of difference in categorical variables between the two study groups. Associations between delirium and erythrocytes, haemoglobin, senility, former benzodiazepine use, smoking and age were analyzed using a logistic regression. The Backward Wals with Stepwise Deletion approach was used.

RESULTS

During the study period, a total of 125 patients diagnosed with hip fracture (dg. ICD - 10; S72.0; S72.1) were hospitalized at the Orthopedics Department. Of this number, thirty-one patients were examined by a psychiatrist as they had delirium symptoms (disorientation, agitation and hallucination) (n1). Delirium incidence was 25%. The mean age of patients with delirium was 81.8 ± 6.1 (45% were males and 55% females). In the group of patients without delirium (n2 = 31), mean age was 79.8 ± 5.8 (45% men and 55% women). The results on continuous variables are shown in Table 1. A statistically significant difference between groups was found for the levels of plasma erythrocytes ($p = 0.019$) and haemoglobin ($p = 0.048$).

Most patients had concomitant diseases, such as hypertension – 46 (62), cardiomyopathy 29 (62) and diabetes mellitus 9 (62). Frequency was similar in both groups of patients. Statistical significance between groups was also found in former benzodiazepine use ($p = 0.019$) and senility ($p = 0.001$) (Table 2).

Variables including erythrocytes, hemoglobin, senility, gender, former use of benzodiazepines and smoking were analyzed using the logistic regression model. Table 3 presents variables which greatly contribute to the incidence of delirium: erythrocyte level (OR = 0.18; 95% CI = 0.04 – 0.75), smoking (OR = 16.48; 95% CI = 1.43 – 189.82) and former use of benzodiazepines (OR = 5.13; 95% CI = 1.47 – 17.87). The occurrence of delirium was not correlated with gender, hemoglobin level, and senility.

DISCUSSION

Delirium has a multifactorial etiology, arising from a combination of predisposing and precipitating factors (12). The most common predisposing factors for delirium are age, male gender, dementia, depression, hearing and vision impairments, dehydration, malnutrition, polypharmacy (with psychoactive drugs), alcohol addiction, and comorbidities (13, 14). In the present study, the associated diseases (heart insufficiency, hypertension and diabetes) did not lead to delirium, probably due to low statistical power.

The most common precipitating factors include comorbidities (e.g. infections), iatrogenic complications, metabolic disturbance, some neurological conditions (acute stroke), surgery, drugs (benzodiazepines, narcotic analgesics, drugs with anticholinergic activity) (15). Uncontrolled pain is another potential precipitating factor (16). Side factors such as admission to the ICU, physical activity restriction, and bladder catheterization are additional precipitating factors (17). Various studies

have shown the multifactorial background of delirium.

Apart from age, previous cognitive defects are the most frequently confirmed risk factors (18-21). The pathophysiology of delirium is still unknown, although there is some evidence indicating delirium as a condition of neurotransmission interruption, inflammation, and acute stress reaction (1).

Smoking is among variable risk factors for delirium. The explanation for the smoking effect lies in acute nicotine suspension following admission to hospital or ICU (22, 23). Studies have suggested that neurotransmitter secretion disorder is an underlying cause of delirium. This disorder is due to various factors such as systemic inflammatory response, acute stress reaction, metabolic disorders and psychoactive substance abuse (24). Another mechanism supposed to contribute to delirium is acetylcholine deficiency in the central nervous system (25). The relative deficiency of nicotine also plays an important role as chronic exposure to nicotine causes down-regulation and desensitization of nicotine acetylcholine brain receptors, leading to a withdrawal syndrome (26).

Nicotine withdrawal and delirium share some characteristics, such as confusion, agitation and irritability. Moreover, symptoms during nicotine withdrawal are most intense in the first week, and can last for 2-4 weeks, thus overlapping with the onset of delirium, which is diagnosed after hospital admission or a few days after surgery (27, 28). Some clinical trials have been conducted to investigate whether smoking is a risk factor for delirium.

Table 1. Results on continuous variables

Variable	Patients with delirium (n=31)	Patients without delirium (n=31)	p-value (t test)
Age (median ± SD)	81.8 ± 6.1	79.8 ± 5.8	0.204
Leukocytes (median ± SD)	9.7 ± 2.5	9.7 ± 2.8	0.942
Erythrocytes (median ± SD)	4.0 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.019
Hemoglobin (median ± SD)	117.1 ± 2.9	125.2 ± 2.9	0.048
Hematocrit (median ± SD)	36.5 ± 4.5	37.9 ± 4.3	0.217
Urea (median ± SD)	8.6 ± 3.8	8.6 ± 3.5	0.943
Creatinine (median ± SD)	78.3 ± 35.6	80.1 ± 31.7	0.837
Glycemia (median ± SD)	7.2 ± 3.0	7.3 ± 2.1	0.892
Sodium (median ± SD)	141.2 ± 5.7	135.2 ± 25.3	0.206
Potassium (median ± SD)	4.4 ± 0.5	4.1 ± 0.9	0.136
Hospital stay (median ± SD)	13.2 ± 5.3	13.2 ± 4.3	0.979

Original article

Table 2. Statistical difference between groups

Variable		Patients with delirium (%)	Patients without delirium (%)	p-value (Pearson Chi-Square test)
Gender	male	14 (45%)	14 (45%)	1.000
	female	17 (55%)	17 (55%)	
Fracture AGE! on admission day	first 24h	24 (78%)	27 (87%)	0.555
	24h-72h	6 (19%)	3 (10%)	
	more than 72h	1 (3%)	1 (3%)	
Pain	present	27 (87%)	27 (83%)	0.722
	not present	4 (13%)	3 (10%)	
Vision	normal	21 (68%)	21 (70%)	0.849
	defected	10 (32%)	9 (30%)	
Hearing	normal	21 (68%)	24 (80%)	0.425
	defected	10 (32%)	6 (20%)	
Smoking	no	24 (77%)	29 (97%)	0.065
	yes	7 (23%)	1 (3%)	
Alcohol consumption	yes	7 (22%)	3 (10%)	0.327
	no	24 (78%)	27 (90%)	
Admission state of awareness	no disorder	28 (90%)	29 (93%)	0.641
	disorder	3 (10%)	2 (7%)	
	present	7 (22%)	2 (6%)	
Senility	not present	16 (52%)	29 (94%)	0.001
	no data	8 (26%)	0 (0%)	
	none	6 (19%)	2 (6%)	
Cardiovascular diseases	hypertension	6 (19%)	11 (36%)	0.320
	hypertension and cardiomyopathy	15 (49%)	14 (45%)	
	other cardiovascular diseases	4 (13%)	4 (13%)	
Former use of benzodiazepines	yes	17 (55%)	7 (23%)	0.019
	no	14 (45%)	24 (77%)	
Previous minor psychiatric diseases	yes	6 (19%)	1 (3%)	0.108
	no	25 (81%)	30 (97%)	
Polypharmacy	no therapy	6 (19%)	1 (3%)	0.028
	< 3 drugs	11 (36%)	10 (32%)	
	> 5 drugs	13 (42%)	12 (39%)	
Operation	yes	28 (90%)	31 (100%)	0.237
	no	3 (10%)	0 (0%)	
Anesthesia	none	3 (10%)	0 (0%)	0.180
	regional spinal	20 (65%)	24 (77%)	
	general anaesthesia	8 (25%)	7 (23%)	
Outcome	recovered	10 (32%)	30 (97%)	0.000
	partly recovered	17 (55%)	0 (0%)	
	death	4 (13%)	1 (3%)	

Ivana Milićević, Slobodan Janković, Iva Grubor

Table 3: Variables highly contributing to delirium

Variable	unadjusted OR	95% CI	adjusted OR	95% CI
Erythrocyte level	0.25	0.07-0.83	0.18	0.04-0.75
Smoking	8.45	0.97-73.63	16.48	1.43-189.82
Former use of benzodiazepines	4.16	1.38-12.50	5.13	1.47-17.87

Different results have been reported. In a meta-analysis, it was hypothesized that active smoking is an independent risk factor for delirium in hospitalized and intensive care unit patients (29). The analysis covered 14 cohort studies involving the study population of surgical and ICU patients. Delirium incidence was 9-52%, while the prevalence of active smoking was 9-44%. In one of six studies, smoking was an independent risk factor for delirium in patients undergoing coronary bypass surgery (OR = 4.19, 95% CI = 1.35-13.05; $p = 0.019$) (30). A recent study testing patients with knee or hip arthroplasty has found no significant effect of the presence of smoking on the onset of delirium (31). The results of the present study have shown that smoking is a significant risk factor (OR = 16.48, 95%CI = 1.43-189.82), with wide confidence intervals.

Benzodiazepines affect delirium probably through their basic action mechanism. These drugs potentiate the inhibitory activity of GABA in the central nervous system, thus inducing slow-wave sleep disorders and, hence, nervous system depression and delirium.

In the literature, there are a few studies which have evaluated the correlation between benzodiazepine use and delirium (32-37). Significance was found in only four studies. In one of them, an increased risk of delirium was strongly correlated with the daily benzodiazepine dosage in the range of 1.83 - 14.75 mg (OR= 3.3, 95% CI = 1.31-8.04). (38). In the second study, results were similar (OR = 2.1, 95% CI = 1.26 - 3.53) (39). The findings of the third and fourth study have shown an increased risk associated with the use of long-acting and short-acting benzodiazepines. Results were as follows: OR = 2.6, 95% CI = 1.1-6.5 for long-acting drugs (37) in the third study, and OR = 0.53, 95% CI = 0.32-0.89 for short-acting drugs and OR = 0.12, 95% CI = 0.03-0.50 for long-acting benzodiazepines in the fourth study (36, 40). Given the abovementioned results, benzodiazepines are not recommended for patients who are at risk of delirium (40). The same results were obtained in this study (OR = 5.13, 95% CI = 1.47-17.87).

Although less frequently confirmed, anemia is another risk factor for delirium (41). According to WHO definition, anemia is considered when hemoglobin level

is less than 130g/l for men and less than 120g/l for women (42). Hematocrit level can also be used to define anemia (39% for men and 36% for women) (43). In addition to causing delirium, anemia can lead to many other side effects, such as increased blood transfusion requirement, decreased physical activity, increased risk of infections, longer hospital stays, and increased mortality. The main reason for delirium risk is that anemia reduces the oxygenation of the central nervous system. The prevalence of anemia in patients with hip fracture is 50% (43). In critical condition and trauma patients, anemia is the result of two fundamental processes: shortening of the life span of erythrocytes in the circulation and reduced production of red blood cells. Causes of shortened erythrocyte life span are hemolysis, phlebotomy losses, leakage at the site of injury, invasive procedures, gastrointestinal bleeding. Reduction in erythrocyte synthesis occurs due to nutrient deficiencies and systemic inflammation. Systemic inflammation involves the secretion of various pro-inflammatory cytokines which reduce both erythropoietin production and the ability of erythroblasts to incorporate iron (42, 44, 45). Not many studies have dealt with the correlation between erythrocyte levels and delirium. The results of the present study have suggested that patients with delirium have significantly lower erythrocyte levels compared with patients without delirium (OR = 0.18, 95% CI = 0.04 - 0.75). Further research is needed to confirm the effect of low erythrocyte levels on delirium in patients with hip fracture.

CONCLUSION

This study has shown that the main risk factors for delirium in patients with hip fracture are smoking, former use of benzodiazepines, and low erythrocyte levels. Considering the high incidence of this complication in hospitalized patients and the multitude of risk factors, further investigation is needed in order to overcome the limitations of this study and provide the most valid data about delirium in this vulnerable population.

Original article

References

1. Saxena S. and Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad. Med. J.* 85, 2009; 405–13. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.072025>
2. Tucker GJ. The diagnosis of delirium and DSM-IV. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999; 10:359-63. <https://doi.org/10.1159/000017171>
3. Siddiqi N, House AO and Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 35, 2006; 350–64. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn005>
4. Theocharis Chr. Kyziridis. Post-operative delirium after hip fracture treatment: a review of the current literature, *GMS Psycho-Social-Medicine* 2006, 3: doc 01 <http://www.egms.de/en/journals/psm/2006-3/psm000021.shtml>
5. Angela J, Bruce L, Craig W. Ritchie et al. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *International Psychogeriatrics* 2007, 19: 197–214. <https://doi.org/10.1017/S104161020600425X>
6. Ruggiero C, Bonamassa L, Pelini L et al. Early post-surgical cognitive dysfunction is a risk factor for mortality among hip fracture hospitalized older persons. *Osteoporos Int* 2017, 28:667–75. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3784-3>
7. Dubljanin Raspopovic E, MarkovicDenic L, Marin-kovic Jet al. Early mortality after hip fracture: what matters? *Psychogeriatrics* 2014, 15:95–101. <https://doi.org/10.1111/psyg.12076Fliss>
8. Kat MG, de Jonghe JF, Vreeswijk Ret al. Mortality associated with delirium after hip-surgery: a 2-year follow-up study. *Age and Ageing* 2011, 40:312–18. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn014>
9. Barrett-Connor E. The economic and human cost of osteoporotic fracture. *Am J Med.* 1995, 98:35–85. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(05\)80037-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(05)80037-3)
10. Anderascn TJ, Cole MG, Ciampi A, Belzile E et al. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age and Ageing* 2009, 38:19–26. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn253>
11. FlikweertER, WendtKW, DiercksRL et al. Complications after hip fracture surgery: are they preventable? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0826-2>
12. Rolfson D. The causes of delirium. (chapter 6) in: J. Lindesay, K. Rockwood (Eds.) *Delirium in old age*. Oxford University Press, 2002:101–22.
13. Quereshy FA, Saxena S. and Lawley D. Delirium in the elderly: A clinical review. *Postgrad. Med. J.* 2009, 85: 405–13. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.072025>
14. Sciard D, Cattano D, Hussain Met al. Perioperative management of proximal hip fractures in the elderly: the surgeon and the anesthesiologist. *Minerva Anestesiol* 2011;77: 715-722 https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2011N07A0715_0
15. Han L, McCusker J, Cole M et al. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 2001, 161: 1099–105. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.8.1099>
16. Martins S. and Fernandes I.. Delirium in elderly people: a review. *Frontiers in Neurology*, 2012, 3:101 <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00101>
17. Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB et al. The cause of delirium in patients with hip fracture. *Arch Intern. Med.* 2000, 160, 1856–60. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.12.1856>
18. Burns A, Gallagley A and Byrne J. Delirium. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004, 75: 362–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.023366>

Ivana Milićević, Slobodan Janković, Iva Grubor

19. Cole, MG. Delirium in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2004, 12:7–21.
<https://doi.org/10.1097/00019442-200401000-00002>
20. CCSMII. National Guidelines for Seniors Mental Health - The Assessment and Treatment of Delirium. Toronto: Canadian Coalition for Seniors Mental Health, 2006.
<https://ccsmh.ca/wp-content/uploads/2016/03/Natl-Guideline-Delirium.pdf>
21. Inouye SK. Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:1157–65.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr052321>
22. Skrobik Y. Broadening our perspectives on ICU delirium risk factors. *Crit Care* 2009, 13:160.
<https://doi.org/10.1186/cc7917>
23. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing* 2009, 38:368–73
<https://doi.org/10.1093/ageing/afp024>
24. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 2009, 5:210–20
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.24>
25. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2008, 63:764–72.
<https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
26. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009, 49:57–71
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>
27. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007, 9:315–27.
<https://doi.org/10.1080/14622200701188919>
28. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D et al. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005, 22:492–99.
<https://doi.org/10.1017/S0265021505000840>
29. S. Jean Hsich, Mili Shum, Andrew N. Lee et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Delirium in Hospitalized and Intensive Care Unit Patients. *Ann Am Thorac Soc* 2013, 10:496–503.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201301-001OC>
30. Santos FS, Velasco IT, Fraguas R Jr. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *IntPsychogeriatr* 2004, 16:175–93.
<https://doi.org/10.1017/S1041610204000365>
31. Bosmak FS, Gibim PT, Guimarães S et al. Incidence of delirium in postoperative patients treated with total knee and hip arthroplasty. *Rev Assoc Med Bras* 2017, 63(3):248-51
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.248>
32. Flacker JM, Cummings V, Mach JR Jr et al. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998, 6:31–41.
<https://doi.org/10.1097/00019442-199802000-00005>
33. Foy A, O'Connell D, Henry D et al. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 1995, 50:M99–106.
<https://doi.org/10.1093/gerona/50A.2.M99>
34. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc.* 1988, 36(6): 525-30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1988.tb04023.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1988.tb04023.x/full>
35. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009, 37:177–83.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318192fcf9>
36. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *J Am Med Assoc* 1992, 267:827–31.
<https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480060073033>
37. Marcantonio ER, Juarez C, Goldman L et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994, 272:1518–22.
<https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520190064036>

Original article

38. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001, 27:1297–304. <https://doi.org/10.1007/s001340101017>
39. Litaker D, Locala J, Franco K et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry* 2001, 23:84–9. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(01\)00117-7](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(01)00117-7)
40. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age and Ageing* 2011, 40:23–9. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq140>
41. Aldemir M, Özen S, Kara IH et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical Care* 2001, 5:265–70. <https://doi.org/10.1186/cc1044>
42. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A et al. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001, 16:36–41. <https://doi.org/10.1053/jcrc.2001.21795>
43. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R et al. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr* 2008, 8:1. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-8-1>
44. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005, 352:1741–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp048363>
45. Kramer AH and Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Critical Care* 2009, 13:R89. <https://doi.org/10.1186/cc7916>

Ivana Milićević, Slobodan Janković, Iva Grubor

Faktori rizika za nastanak delirijuma kod starih bolesnika sa prelomom vrata butne kosti

Ivana Milićević¹, Slobodan Janković², Iva Grubor²

¹*Opšta bolnica Užice, Klinika farmakologije, Užice, Srbija*

²*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac Srbija*

SAŽETAK

Delirijum je veoma česta medicinska komplikacija kod starijih hospitalizovanih bolesnika. Posle preloma kuka je jedna od najčešćih, sa rastućom prevalencijom preoperativno 4,4%-35,6% i incidencijom postoperativno 4-53,3%. Različite studije su pokazale multifaktorijalnu prirodu delirijuma kao kombinaciju predisponirajućih i precipitirajućih faktora. Cilj studije bio je da istraži navedene faktore koji utiču na pojavu delirijuma kod bolesnika sa prelomom vrata butne kosti. Ova studija tipa slučaj/kontrola je uključila ukupno 62 bolesnika sa prelomom vrata butne kosti, od kojih je 31 razvio delirijum. Pokazalo se da prethodna upotreba benzodiazepina i pušenje povećavaju rizik od nastanka delirijuma za 5, odnosno 16 puta.

Ključne reči: prelom kuka, delirijum, faktori rizika

FACTORS ASSOCIATED WITH ESTIMATE OF HIGH TERATOGENIC RISK
IN FEMALES EXPOSED TO ANTI-INFECTIVE AND ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS DURING PREGNANCYIVA GRUBOR^{1*}, LJILJANA NIKOLIĆ¹, DEJANA RUŽIĆ ZEČEVIĆ^{1,2}, DRAGAN MILOVANOVIĆ^{1,2},
MARKO FOLIĆ^{1,2}, NIKOLA ROSIĆ², VESELA RADONJIĆ¹
and SLOBODAN M. JANKOVIĆ^{1,2}¹Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia²Clinical Pharmacology Department, Clinical Center Kragujevac, Serbia

Abstract: Considering that a small number of drugs are completely safe for use during pregnancy, the right choice and adequate risk assessment are extremely important. The aim of this study was to analyze factors associated with the estimation of high teratogenic risk (as judged by clinical pharmacologist) in pregnant females who were prescribed anti-infective drugs or mild analgesics. A cross-sectional study included 284 pregnant women who came for an advice about teratogenic risk to clinical pharmacologist in Clinical Centre Kragujevac, Serbia during the period from 1997 to 2012. All of the included pregnant women were prescribed mild analgesics and/or anti-infective drugs during the first 3 months of pregnancy. The data were collected from patient files and by phone interviews. Clinical pharmacologists estimated the risk of teratogenicity as "high" in pregnant females who were using tetracyclines or propionic acid derivatives. Disorders of development reported by mothers during phone interviews were associated with cephalosporin use during the first 3 months of pregnancy, while miscarriages or abortions happened more often in women who used a tetracycline. Estimate of risk from congenital anomalies after use of drugs during pregnancy, which makes clinical pharmacologists as part of their routine healthcare services, depends on the amount of published data about previous experiences with specific drugs during the first 3 months of pregnancy.

Keywords: pregnancy, drugs, risk of teratogenicity, risk estimation

Almost all drugs used during pregnancy, eventually get access to fetal circulation, because placenta is not behaving as significant barrier for drug transfer. Putting it this way, all drugs are potentially, and some definitely, teratogen and/or toxic to fetus (1, 2). Approximately 2-3% of cases of intrauterine development disorders are caused by drugs prescribed during pregnancy (3, 4, 5). A study has shown that around 86% of all pregnant women take at least one drug during pregnancy and 36% of them do that in the first trimester (6).

The safest scenario for pregnant woman is to avoid medical treatment, if possible. In case of acute or chronic condition, certain principles of drug use during pregnancy should be followed (1, 4, 5). FDA had only roughly categorized drugs in five groups (A, B, C, D, and X) according to their potential to caused fetal damage (1, 4, 5). Considering that a small number of drugs are completely safe for use during pregnancy (group A), the right choice and

risk assessment are extremely important. In this process, clinical pharmacologists (CPs) are often consulted. However, only a few studies dealt with risk estimate that was made by CPs. In one of them, results have shown a great discrepancy in assessment between general physicians or specialists other than CPs, who just followed FDA recommendations, and clinical pharmacologists. Risk estimate was similar in only 28% of pregnant women, including 9% of those with high risk (FDA category X) (7).

The risk assessment must be made on individual bases considering dose, route of administration, length of therapy, drug's pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as the period of gestation when the drug was used. FDA classification is rather imprecise and of little help to practicing physicians when they have to give concrete advice. Clinical pharmacologists are the most adequate health care professionals for this job, although they are few in numbers (7).

* Corresponding author: e-mail: iva.grubor@gmail.com

Anti-infective drugs and mild analgesics are frequently prescribed to pregnant females. Apart from beta-lactams and acetaminophen (7, 8), all other drugs from these two groups bear certain teratogenic risk and should be used with caution, only when it is absolutely necessary (9, 10, 11, 12, 13). Anti-infective drugs and mild analgesics are generally used for acute pain and infection during the first trimester when patients usually don't know that they are pregnant. Studies have shown that 37% of pregnant women in the first 36 weeks take acetaminophen, while 23% of them use ibuprofen (14). Use of anti-infective drugs is also frequent: 37% of pregnant women take oral anti-infective agents once or several times during the pregnancy. Twenty-one percent of them use this drug for urinary tract infection and 21% for respiratory infections (15).

The aim of this study was to analyze factors associated with estimation of high teratogenic risk (as judged by the CPs) in pregnant females who were prescribed anti-infective drugs or mild analgesics.

PATIENTS AND METHODS

We conducted a cross-sectional study of the population which included 751 pregnant women who came for an advice to clinical pharmacologist in Clinical Centre Kragujevac, Serbia during the period from 1997 to 2012, and were recorded in archive of the Clinical Pharmacology Department. We included in our study only those pregnant women who were taking mild analgesics and/or anti-infective drugs ($n = 284$). Among the included women, those who agreed were interviewed by phone ($n = 91$), at least three years after the delivery. The following data were collected from the interviews: employment status, level of education, outcome of the pregnancy when they were advised by a clinical pharmacologist (artificial abortion, spontaneous abortion or delivery), the child weight at birth, time and mode of delivery, number of spontaneous and artificial abortions, number of children, prophylaxis with folic acid, presence of congenital anomalies or any kind of development disorder. The data about drugs used during pregnancy, week of gestation when the drugs were used, their dosage and duration of therapy and advice given by clinical pharmacologists (advice to change therapy, assessment of basal, moderate or high risk, or else) were collected from the patient files archived in Clinical pharmacology department, Clinical Centre Kragujevac. Pregnant females who came for advice before taking a drug were excluded from our study.

The study was approved by the Ethics Committee of Clinical Center Kragujevac, and it was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki on human experimentation.

Statistics

Standard descriptive statistics were used to describe the study population, its characteristics, and exposure to anti-infective drugs and mild analgesics. Mean and standard deviation was calculated for all continual variables, while percentages were used to express the values of categorical variables. Difference between subgroups in values of continues variables was tested by nonparametric Man-Whitney U test, while differences in frequencies were tested by Chi-square test. The differences were considered significant if $p < 0.05$. Logistic regression was used to analyze the influence of independent and confounding variables on the study outcomes. At first, univariant logistic regression was performed for each variable and the multivariant logistic regression model was then constructed assessing the influence of each variable after adjustment for other variables.

RESULTS

Between 1997 and 2012, in total 751 pregnant women came to Clinical Pharmacology Department in Clinical Center Kragujevac for advising after taking drug therapy during pregnancy. Out of that population, 284 patients (38%) were taking some mild analgesic or anti-infective drug (during the study 91 of them were interviewed by phone and 193 were analyzed based on the file data only).

Mean age was similar ($p = 0.1$) in both groups, 28.0 ± 5.5 years in the interviewed group ($n = 91$) and 27.8 ± 5.0 years in the non-interviewed group ($n = 193$). Gestational age in the moment of taking an analgesic and/or anti-infective was 10.5 ± 7.3 weeks for the non-interviewed group and 10.6 ± 7.1 weeks for the phone-interviewed group; $p = 0.988$. One or more anti-infective drugs was taking 85% of women in the study, and one or more analgesics was taking 15% of participants.

Among the females who were phone-interviewed, 91.2% of prescribed drugs were taken for infections (mostly respiratory and urinary) and 8.8% for analgesia. In the non-interviewed group 95.8% of drugs were prescribed for infection and 4.2% for analgesia.

In total 67% of study participants were using anti-infective drugs and/or mild analgesics during teratogenic period. Average length of the prescribed therapy was 5.7 ± 3.7 days in the phone-interviewed

group and 11.5 ± 7.3 days in the non-interviewed group, ($p = 0.188$). Pregnant women came for advice and risk assessment after taking one (65%) or more drugs (35%). Table 1 shows which anti-infective and anti-inflammatory drugs were used.

Phone-interviewed women

Multivariate logistic regression was made to analyze the effects of variables on probability that clinical pharmacologist would assess the risk of congenital anomalies or fetal toxicity as "high" in the group of phone-interviewed women ($n = 91$). Backward Stepwise Deletion method was used to find the optimal model (Cox Snell R square = 0.056, Nagelkerke R Square = 0.113). The logistic regression model described the decision with the following equation: $\log(\text{odds}) = -1.466 + 3.285 * \text{tetracycline} + 20.888 * \text{teratogenic period}$.

The other analyzed outcome in the group of 91 phone-interviewed pregnant women was presence of any developmental disorder in the offspring. The analysis showed that among the included variables only use of cephalosporins had a significant influence on this outcome. Backward Stepwise Deletion

method was used to find the optimal model (Cox Snell R square = 0.056, Nagelkerke R Square = 0.113). The logistic regression model described the developmental disorder probability with the following equation: $\log(\text{odds}) = 0.693 + 1.806 * \text{cephalosporins}$.

The third outcome analyzed in the phone-interviewed women was composite of miscarriage or artificial abortion. It was under significant influence of both tetracycline prescribing and assessing teratogenic risk as "high". Backward Stepwise Deletion method was used to find the optimal model (Cox Snell R square = 0.089, Nagelkerke R Square = 0.16). The model of logistic regression was described with the equation: $\log(\text{odds}) = 0.431 + 0.353 * \text{tetracycline} + 1.658 * \text{assessing teratogenic risk as "high"}$.

Non-interviewed women

In the group of 193 pregnant women who were not phone-interviewed assessing the risk of congenital anomalies as "high" by CPs was also analyzed as categorical outcome using logistic regression. The variables included in the regression were the use of tetracycline, aminoglycoside, a quinolone, propionic acid derivative, and any drug use during teratogenic

Table 1. Use of anti-infective drugs and mild analgesics in the study sample.

Drug group or individual drug	All pregnant women (n = 284)	Pregnant women interviewed by phone (n = 91)
Penicilins	34 (17.9%)	12 (13.2%)
Cephalosporins	39 (20.5%)	12 (13.2%)
Tetracyclines	31 (16.3%)	21 (23.1%)
Macrolides	27 (14.2%)	12 (13.2%)
Clindamycin and lincomycin	11 (5.8%)	8 (8.8%)
Aminoglycosides	50 (26.3%)	16 (17.6%)
Quinolones	21 (11.1%)	11 (12.1%)
Glycopeptide antibiotics	1 (0.5%)	0 (0%)
Metronidazole	18 (9.5%)	4 (4.4%)
Sulfonamides	11 (5.8%)	3 (3.3%)
Fosfomycin	2 (1.1%)	7 (7.7%)
Antivirals	0 (0%)	1 (1.1%)
Antifungals	16 (8.4%)	7 (7.7%)
Anti-parasitic drugs	3 (1.6%)	0 (0%)
Acetylsalicylic acid	10 (5.3%)	2 (2.2%)
Propionic acid derivates	25 (13.2%)	13 (14.3%)
Acetaminophen	6 (3.2%)	8 (8.8%)
Acetic acid derivates	13 (6.8%)	9 (9.9%)
Oxicams	3 (1.6%)	1 (1.1%)
Pirazolones	7 (3.7%)	4 (4.4%)
Nimesulide	0 (0%)	1 (1.1%)

period. Backward Stepwise Deletion method was employed to find the optimal model (Cox Snell R square = 0.215, Nagelkerke R Square = 0.323). The model was described with the following equation: $\log(\text{odds}) = -3.505 + 2.013 \cdot \text{tetracycline} + 1.113 \cdot \text{aminoglycoside} + 1.355 \cdot \text{quinolones} + 1.117 \cdot \text{propionic acid derivate} + 1.179 \cdot \text{drug use in teratogenic period}$.

In Table 2 the adjusted odds ratios from logistic regressions for the study variables according to the three major outcomes are listed – assessing teratogenic risk as “high”, disorders of development and composite of abortion or miscarriage. The included variables were preterm delivery, previous spontaneous miscarriage or abortion, use of anti-infective and anti-inflammatory drugs during pregnancy, drug use during teratogenic period, use of folic acid for prevention of neural tube defects, preg-

nancy outcomes and assessing teratogenic risk as “high” by the CPs (only when developmental disorders and composite of abortion or miscarriage are considered as outcome i.e. dependent variables). The odds ratios for assessing teratogenic risk as “high” as the outcome were high in pregnant females who were using tetracyclines (even higher in phone-interview group) and quinolones (higher in non-interviewed group). The most surprising result was very high odds ratio (OR = 13.23 (2.07 – 84.64)) for disorders of development while taking cephalosporins during pregnancy.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Our study showed that rating of teratogenic risk as “high” by the CPs was associated with use of

Table 2. The adjusted odds ratios for variables grouped according to the study outcomes. The cells are left empty if the value could not be calculated due to small numbers. Some of the variables were omitted completely from the table, because they were either of rare occurrence (e.g. preterm delivery) or present in all women (e.g. use of folic acid), so it was not possible to calculate ORs and include them in logistic regression.

Variables	Assessing teratogenic risk as “high” (phone-interviewed women) (OR _{adjusted})	Assessing teratogenic risk as “high” (non-interviewed women) (OR _{adjusted})	Disorders of development (phone-interviewed patients) (OR _{adjusted})	Composite of abortion or miscarriage (phone-interviewed patients) (OR _{adjusted})
Previous miscarriage(s)	0.538 (0.054 – 5.35)	/	0.487 (0.045 – 5.324)	0.809 (0.083 – 7.923)
Previous abortion(s)	0.211 (0.015 – 3.008)	/	1.986 (0.296 – 13.323)	1.999 (0.307 – 12.998)
Use of penicillin	/	0.670 (0.204 – 2.199)	3.294 (0.448 – 24.202)	/
Use of cephalosporine	1.896 (0.343 – 10.485)	1.609 (0.569 – 4.548)	13.235* (2.069 – 84.639)	1.101 (0.19 – 6.39)
Use of tetracycline	16.405* (4.71 – 57.132)	9.905* (3.807 – 25.768)	0.985 (0.15 – 6.483)	2.671 (0.716 – 9.966)
Use of aminoglycoside	1.759 (0.299–10.356)	2.649* (1.155 – 6.075)	0.977 (0.156–6.13)	0.351 (0.038 – 3.269)
Use of quinolones	0.403 (0.031 – 5.294)	4.448* (1.457 – 13.573)	2.07 (0.168 – 25.477)	1.747 (0.277 – 11.017)
Use of propionic acid derivatives	0.169 (0.011 – 2.602)	1.785 (0.671 – 4.749)	0.754 (0.092 – 6.162)	2.706 (0.346 – 21.158)
Use of paracetamol	0.456 (0.029 – 7.182)	0.307 (0.028 – 3.307)	2.058 (0.241 – 17.613)	0.372 (0.022 – 6.152)
Use of acetic acid derivatives	2.392 (0.353 – 16.206)	0.965 (0.236 – 3.95)	2.408 (0.328 – 17.658)	/
Use of pyrazolone	6.722 (0.24 – 83.188)	1.29 (0.217 – 7.653)	2.662 (0.154 – 46.134)	4.559 (0.273 – 76.079)
Any drug use during teratogenic period	/	4.379* (1.595 – 12.018)	2.14 (0.358 – 12.785)	1.005 (0.145 – 6.975)
Assessing teratogenic risk as “high”	/	/	0.555 (0.055 – 5.585)	5.728* (1.114 – 29.466)

*significant adjusted OR according to logistic regression at $p < 0.05$

certain anti-infective drugs with known teratogenic effects (tetracycline, aminoglycoside and quinolones), especially when used early in pregnancy (i.e. during teratogenic period), while use of mild analgesics (non-steroid anti-inflammatory drugs) was not considered to generate "high" teratogenic risk. Rating of teratogenic risk as "high" by the CPs (and consequent communication of the risk to pregnant women) significantly increased chances of artificial abortion or miscarriage. Besides, our study also showed a significant association of cephalosporin use during pregnancy with increased chances of disorders of development.

Discrepancy in teratogenic risk assessment between CPs and general practitioners (or specialists other than CPs) who rely only on FDA classification was found in several studies. In the work of Erdeljić et al. the risk assessment made by clinical pharmacologists had much better positive predictive value than the FDA classification, especially within the high-risk group. Negative predictive values were similar for both FDA classification and advice by a CPs (7).

This was a reason why in our study we used risk assessment by adequately trained healthcare professionals like CPs, instead relying only on the FDA classification. Many other studies also pointed that this classification oversimplifies the decision-making process, is often misinterpreted or misused, (16) and in combination with lack of information or not being aware of reliable sources of information, it may lead to overestimation of the risk by healthcare professionals other than CPs. In one study, e.g. majority of participants believed that more than 30% of drugs were teratogen or toxic to the fetus. Main reason for overestimation of risk was probably fear of litigation but unrealistic estimate of risk will influence decision-making of pregnant woman and may generate unnecessary worrying. Pregnant females in this scenario may choose to discontinue an essential drug or terminate perfectly normal pregnancy [16]. Our study confirmed that rating risk of teratogenicity after drug use during pregnancy as "high" increases chances that pregnant woman will decide to terminate pregnancy artificially. Therefore, estimating the risk of teratogenicity as precise as possible is absolutely essential, and clinical pharmacologists should be certainly involved.

A number of pregnant women taking medications more than doubled over the past 30 years. Statistics nowadays shows that approximately nine out of ten women take at least one medication during pregnancy (16). In several studies, the most frequently used drugs during pregnancy were anti-infective drugs, analgesics, drugs for gastrointest-

nal problems and drugs used for the treatment of psychiatric disorders (17, 18). Uncontrolled use of OTC drugs during pregnancy is also a problem, as it seems that more than 90% of pregnant women take either a prescription or over-the-counter medication (19, 20).

Our results did not show that non-steroid anti-inflammatory drugs were associated with the assessment of teratogenic risk as "high". In the study of Nezvalova-Henriksen et al. ibuprofen used in the second trimester was associated with low birth weight, and when used in second and third trimester it was significantly associated with asthma in an 18-month-old child (21). Also, non-aspirin NSAIDs (diclofenac, naproxen, celecoxib, ibuprofen alone or in combination) used during pregnancy were associated with an increased risk of spontaneous abortion (22), and intake of ibuprofen in late pregnancy was linked to development of persistent pulmonary hypertension of the newborn, suggesting the need for further investigation (23). Although some studies showed that neither ibuprofen nor naproxen increased the risk of spontaneous abortion, it was only proven when they were used in the first six weeks of pregnancy (24). More recent data shows the potential association between NSAID use and dextro-transposition of the great arteries (25), and link naproxen use with orofacial clefts, especially in the first trimester (26).

However, considering group of anti-infective drugs, our study showed significant association between the use of tetracycline, aminoglycoside and quinolones and assessment of teratogenic risk as "high". This result is in agreement with the available published data. Tetracycline is teratogen, hepatotoxic and can be deposited in the fetal bones; streptomycin leads to fetal hearing damage and quinolones can damage fetal articular cartilage (1). As the CPs were well aware of these literature data, it is not surprising that they rated risk of congenital anomalies after maternal use of these antibiotics as "high". Association between the use of tetracycline and assessing risk as "high" was particularly strong in both groups. As already mentioned, tetracyclines have documented teratogen risk, especially during the second month of pregnancy.

They were associated with a higher rate of neural tube defects, cleft palate and other major congenital anomalies (27, 28, 29). On the other hand, the most recent data are pointing to satisfactory safety of doxycycline, when compared to other tetracyclines during pregnancy (30).

The most intriguing result of our study was significant association of cephalosporin use in preg-

nancy and disorders of development (asthma in childhood, allergies, obesity, etc). Although there are no definite proofs of safety of cephalosporins during pregnancy, they are often prescribed for pregnant patients to treat various infections, such as pneumonia, otitis, sinusitis and urinary tract infections (31). When given to rats at doses which were one and a half to eight times the human dose, the cephalosporins containing the N-methylthiotetrazol side chain resulted in testicular toxicity (32). This was not the case with other cephalosporins (33). Berkovitch et al. tried to investigate possible teratogenic effects of cefuroxime after intrauterine exposure, but definitive conclusion was not reached.

Although from June 2015 the FDA implemented new format of pregnancy and lactation labeling rule, with more details for medical practitioners, experts like CPs are still needed to make the comprehensive and more reliable estimate of teratogenic risk after inadvertent drug use in early pregnancy (16).

In conclusion, our study showed that clinical pharmacologists mostly made correct assessment of teratogenicity risk after use of either mild analgesics or anti-infective drugs in early pregnancy, as their rating of "high" risk was associated only with drugs for which considerable data about teratogenic effects could be found in medical literature. Communicating "high" risk of teratogenicity after drug use to pregnant women was associated with increased probability of miscarriage or abortion, i.e. it could influence pregnant women to decide to abort pregnancy.

Conflicts of interest

The authors declare that no conflicts of interest exist.

Ethical approval

This study was conducted according to ethical principles and was approved by The Ethics Committee of Clinical Centre Kragujevac in 2012, reference number 01-4989.

REFERENCES

- Janković S.: Pharmacology and toxicology. Medical Faculty, Kragujevac, Kragujevac and Belgrade 2011.
- Van Gelder M.M.H.J., Bos J.H.J., Roeleveld N., De Jong-van den Berg L.T.: *Hum. Reprod.* 29, 161 (2014).
- Whittle M.J., Hanretty K.P.: *BMJ* 293, 1485 (1986).
- Special pharmacotherapy fields, in *Pharmacotherapy guide*. pp. 582-600. Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade 2011.
- Special topics, in Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. Moore P.K.: *Pharmacology*, pp. 731-4, Belgrade 2005.
- Mitchell A.A., Gilboa S.M., Weler M.M., Kelley K.E., Louik C., Hernandez-Diaz S.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205, 51 (2011).
- Erdeljic V., Francetic I., Makar-Ausperger K., Likic R., Radacic-Aumiler M.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66, 1037 (2010).
- Eric M., Leppe M., Sabo A., Culig J.: *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 16, 103 (2012).
- Sistemic anti-infective drugs, in *Pharmacotherapy guid*, p. 311. Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade 2011.
- Padberg S., Wacker E., Meister R., Panse M., Weber-Schoendorfer C. et al.: *Antimicrob. Agents. Chemother.* 58, 4392 (2014).
- Clinical Pharmacology of Anti-infectives During Pregnancy*, in Little BB. pp. 174-99, *Drugs and Pregnancy*. Texam A&M University Sistem 2006.
- Anti-infective agents, in Schaefer C., Peters P., Miller R.K.: *Drugs During Pregnancy and Lactation*, Second Ed., pp. 124-86, Elsevier 2007.
- Antimicrobials during pregnancy: bacterial, viral, fungal and parasitic indications, in: Mattison D.R. *Clinical Pharmacology During Pregnancy*, First Ed., pp. 23-50 Elsevier 2013.
- Hoeke H., Roeder S., Bertsche T., Borte M., von Bergen M., Wissenbach D.K.: *Pharmaco-epidemiol. Drug Saf.* 25, 431 (2015).
- Stokholm J., Schjørring S., Pedersen L., Bischoff A.L., Følsgaard N. et al.: *PLoS One* 8, e82932 (2013).
- Mosley J.F., Smith L.L., Dezan M.D.: *Pharm. Pract.* 13, 605 (2015).
- Csajka C., Jaquet A., Winterfeld U., Meyer Y., Einarsen A., Panchaud A.: *Swiss Med. Wkly.* 144, w13936 (2014).
- Twigg M.J., Lupattelli A., Nordeng H.: *Int. J. Clin. Pharm.* 38, 968 (2016).
- Robertson E.K., Hurtwitz E.L.: *J. Med. Public Health* 12, 382 (2014).
- Servey J., Chang J.: *Am. Fam. Physician.* 90, 548 (2014).
- Nezvalova-Henriksen K., Spigset O., Nordeng H.: *BJOG* 120, 948 (2013).

22. Nakhai- Pour H.R., Broy P., Sheehy O., Berard A.: CMAJ 183, 1713 (2011).
23. Van Marter L., Hernandez-Diaz S., Werler M.M., Louik C., Mitchell A.A.: Pediatrics 131, 79 (2013).
24. Edwards D.R.V., Aldridge T., Baird D.D., Funk M.J., Savitz D.A., Hartmann K.E.: Obstet. Gynecol. 120, 113 (2012).
25. Marsh C.A., Cragan J.D., Alverson C.J., Correa A.: Am. J. Obstet. Gynecol. 211, 404e1 (2014).
26. Ericson A., Kallen B.A.: Reprod. Toxicol. 15, 371 (2001).
27. Czeizel A.E., Rockenbauer M.: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 88, 27 (2000).
28. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G., Dudley J.A., Dyer S.M., Gideon P.S. et al.: Paediatr. Perinat. Epidemiol. 23, 18 (2009).
29. Czeizel A.E., Rockenbauer M.: Obstet. Gynecol. 89, 524 (1997).
30. Cross R., Ling C., Day N.P.J., McGready R., Paris D.H.: Expert Opin. Drug Saf. 15, 367 (2016).
31. Berkovich M., Segal-Socher I., Greenberg R., Bulkowshtein M., Arnon J., Merlob P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 50, 161 (2000).
32. Martens M.G.: Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. 16, 291 (1989).
33. Brogden R.N., Heel R.C., Speight T.M., Avery G.S.: Drugs 17, 233 (1979).

Received: 25.03.2018