

CONSIDERAȚII FARMACOTERAPEUTICE ÎN SARCINĂ ȘI PE PERIOADA ALĂPTĂRII SUGARULUI

Cristina Elena Zbârcea, Cristina Daniela Marineci, Cornel Chiriță, Oana Cristina Șeremet, Emil Ștefănescu, Simona Negreș

Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, UMF Carol Davila, București

Medicamentele sunt necesare de multe ori în sarcină și pe perioada alăptării fie pentru că există o patologie cronică și nu se poate renunța la tratament, ori apar patologii noi sau medicamentele sunt necesare pentru reducerea simptomelor specifice stărilor fiziologice. Astfel este necesară asigurarea unei farmacoterapii eficiente și cu grad ridicat de siguranță. Farmacistul este unul dintre specialiștii în domeniul sănătății care poate furniza informații legate de eficacitatea și siguranța utilizării medicamentelor în sarcină și pe perioada alăptării.

Pentru informare, medicii și farmaciștii pot utiliza următoarele **surse de informare** cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentelor în sarcină și pe perioada alăptării: rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), baze de date, cărți și reviste de specialitate precum și ghiduri clinice specifice de tratament. Câteva exemple de **surse de informare**:

1. **Rezumatul caracteristicilor produsului** (RCP), document legal aprobat ca parte a autorizării utilizării medicamentelor, la capitolul 4. **Dovezi clinice** include *subcapitolul 4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea* (pentru medicamentele aprobate pe teritoriul României: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România - ANM DMR- <https://www.anm.ro/nomenclator/medicamente> și Agenția Europeană a Medicamentului - EMA <https://www.ema.europa.eu/en>)

2. **Baze de date** pentru consultare privind siguranța medicamentelor în sarcină și pe perioada alăptării:

- ✓ MEDLINE PubMed - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- ✓ Drugs and Lactation Database (LactMed) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- ✓ e-Lactancia - <http://www.e-lactancia.org/>
- ✓ Drugs.com - <https://www.drugs.com/pregnancy/>;
- ✓ Micromedex - www.micromedex.com
- ✓ DrugBank - <https://www.drugbank.ca/>
- ✓ UK teratology information service (UKTIS) - <http://www.uktis.org/index.html> (include informații din TOXBASE® <https://www.toxbase.org/>);
- ✓ Departamentul de Sănătate al Guvernului Australian - <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>
- ✓ Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/search>

3. Cărți și reviste de specialitate:

- Papadakis MA; McPhee SJ; Rabow MW. 2019 CURRENT Medical Diagnosis & Treatment. New York : McGraw-Hill Education, 2019; Chapter 19 Obstetrics & Obstetric Disorders. Rogers VL, Roberts SW. ISBN: 978-1-26-011744-8
- DiPiro JT, Yee GC Posey LM , Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Eleventh Edition 2019 by McGraw-Hill Education Chapter 95: Pregnancy and Lactation: Therapeutic Considerations Kelsey JJ; Ward KE. ISBN 978-1-260-11682-3
- Weiner CP, Mason C. Drugs for pregnant and lactating women, Third Edition, Elsevier Inc. 2019. ISBN: 978-0-323-42874-3
- Briggs GC, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB, A REFERENCE GUIDE TO FETAL AND NEONATAL RISK Drugs in Pregnancy and Lactation, Eleventh Edition, 2017 Wolters Kluwer
- Bengt Källén. Drugs During Pregnancy Methodological Aspects. Springer International Publishing Switzerland 2016. ISBN 978-3-319-40697-8 (eBook)
- BMC Pregnancy & Childbirth
(<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/about>)

4. Ghidurile clinice de tratament sunt disponibile pe siturile organizațiilor medicale de specialitate sau putem accesa baze de date pentru ghiduri terapeutice:

- Societatea Europeană de Cardiologie (ESC European Society of Cardiology) - <https://www.escardio.org>
- Ghiduri NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) - <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Guidelines - <https://www.guidelines.co.uk/>
- Ghiduri SING (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) - <https://www.sign.ac.uk/>
- Ghiduri clinice ale Institutul National de Sănătate al SUA (National Institutes of Health) - <https://nccih.nih.gov/health/providers/clinicalpractice.htm>
- Asociația Medicală Americană (American Medical Association AMA) - <https://www.ama-assn.org/>
- NCP Obs & Gynae National Clinical Guidelines - <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/ncps/obstetrics-gynaecology/resources/national-clinical-guidelines/>

Pentru a putea înțelege diferențele profilului farmacologic al medicamentelor este necesar să cunoaștem modificările fiziologice și fiziopatologice din sarcină și din perioada alăptării.

Modificări fiziologice din sarcină ce influențează profilul farmacologic al medicamentelor

Modificări fiziologice în sarcină influențează toate cele trei etape principale ale farmacocineticii medicamentului:

- **absorbția:** la nivel gastro-intestinal se reduce absorbția, afectată de grețuri și vărsături și de creșterea pH-ul gastric (crește absorbția bazelor slabe precum cafeina și scade absorbția acizilor slabi precum acidul acetilsalicilic) și de scăderea motilității gastro-intestinale [8,10]. Aceste

modificări sunt semnificative în cazul administrării medicamentelor în doză unică, iar în cazul administrărilor repetate semnificația este redusă, deoarece este crescută activitatea proceselor de epurare.

- **distribuirea:**

- creșterea volumului plasmatic cu aproximativ 40% (3,5 L în săptămâna 38 de sarcină) [9] modifică volumul de distribuție pentru substanțele hidrosolubile;
- apare hemodiluția, scade concentrația de albuminei serice și crește concentrația hormonilor sexuali; astfel scade procentul de legare de proteinele plasmatică aproximativ cu 10% -13% (32 săptămâni de sarcină). Aceste modificări pot duce la creșterea concentrației fracției libere și poate să apară supradozarea relativă inițial (fenitoina, tacrolimus), dar după doze repetate datorită creșterii activității enzimatică acesta se reduce [9];
- crește țesutul adipos (aprox. 4 kg) [9]; astfel poate să fie influențată distribuția substanțelor lipofile;
- crește debitul cardiac (maxim în săptămâna 16 de sarcină, de aproximativ 7 L/min) [9];
- apariția compartimentului feto-placentar la nivelul căruia crește fluxul de sânge de la 50 la 500 mL/min la finalul sarcinii [9]. Prin bariera placentară pot să difuzeze substanțe lipofile. Cele cu greutate moleculară (GM) sub 500 Da difuzează rapid, iar cele cu GM = 600-1000 Da, traversează încet, iar cele cu GM peste 1000 Da nu traversează [8,10];

- **epurarea:**

- crește filtrarea glomerulară (creștere de 50% în primul trimestru de sarcină), crește clearance-ul renal, crește eliminarea medicamentelor excretate predominant în urină (cefazolină, clindamicină, digoxină) [9];
- creșterea debitului cardiac determină creșterea fluxul sanguin hepatic; peste acest fapt se adaugă activitate enzimatică crescută pentru CYP3A4 (nifedipin), CYP2D6 (metoprolol, paroxetină), CYP2C9 (fenitoina), UGT 1A4 (lamotrigina), UGT 1A1/9 (paracetamol) sau scăzută pentru CYP2C19 (omeprazol), CYP1A2 (ondansetron) și NAT2 (cafeină) [9]; astfel clearance-ul hepatic al medicamentelor variază în funcție de izoforma care le metabolizează preponderent [8,10].

Modificările fiziologice apar din primul trimestru de sarcină, evoluează și ating un maxim în trimestrul doi și trei de sarcină. Monitorizarea și/sau ajustarea dozelor pentru

medicamente cu indice terapeutic mic sau cu potențial toxic ridicat pentru mamă și făt trebuie să se facă prin determinarea concentrației plasmatice.

Dacă medicamentul administrat femeii însărcinate poate traversa bariera placentară este posibil să apară reacții adverse (teratogene, tulburări de creștere, tulburări funcționale și/sau o toxicitate organică) la făt. Teratogenitatea medicamentelor în sarcină este o problemă gravă. Aceasta situație se poate evita deoarece sunt disponibile multe informații legate de potențial teratogen al substanțelor în sarcină. De aceea înainte de alegerea medicamentului trebuie să se facă o informare completă și actualizată privind siguranța utilizării în sarcină. Informații despre siguranța medicamentelor în sarcină sunt disponibile datorită studiilor preclinice sau din raportările de reacții adverse în urma expunerii la medicament pe perioada sarcinii. Este foarte important să se cunoască dezvoltarea ontogenetică pentru a putea evita reacțiile adverse la făt.

Embriologia, în funcție de ordinea cronologică a dezvoltării ontogenetice, se împarte în [13]:

1. Perioada **preembrionară - reproducerea**: studiază organele de reproducere, gametogeneza (procesul de formare a gameților sau celulelor sexuale mature masculine și feminine) și procesul fecundației, din care rezultă zigotul uman;

2. Perioada **embrionară**: reprezintă perioada dezvoltării intrauterine a organismului uman de la momentul fecundației, până în săptămâna a 8-a a vieții intrauterine.

3. Perioada **fetală**: se întinde de la sfârșitul săptămânii 8 de viață intrauterină, până la momentul nașterii. Această etapă face trecerea embrionului la stadiul de făt (foetus), care va dezvolta din organele primordiale ale embrionului toate organele, sistemele și aparatele definitive ale organismului uman așa cum apar la naștere. Perioada fetală continuă până când sarcina ajunge la termen, la aproximativ 40 de săptămâni de la prima zi a ultimei menstruații.

De multe ori există înțelegere greșită privind riscul medicamentelor de a produce efecte teratogene. Riscul de apariție al malformațiilor congenitale în sarcină este cuprins între 3-6%. Cauze pentru apariția malformațiilor sunt [5,6]:

- expunerea la medicamente 1%;
- cauze genetice 15-25%;
- patologie maternă, inclusiv infecții 10%;
- cauze necunoscute 65-75% .

Un aspect important este momentul expunerii la cauza teratogenă: stadiul sarcinii (vezi tabel nr. I), doza și calea de administrare. Expunerea în primele 2 săptămâni de la concepție poate determina un efect de tip “tot sau nimic” care fie determină moartea embrionului ori nu produce afectare. În perioada de organogeneză (perioada embrionară, săptămânile 3-8 de sarcină) expunerea la teratogeni poate duce la anomalii structurale la nivelul țesuturilor și organelor. Iar expunerea la substanțe teratogene în perioada fetală (săptămâna 9 de sarcină – până la sfârșitul sarcinii) poate duce la întârzierea creșterii, anomalii la nivelul sistemului nervos central (SNC) sau deces (vezi tabel II) [8].

Tabelul nr. I - Dezvoltarea embrio-fetală în funcție de vârsta gestațională determinată de prima zi a ultimei menstruații. Timpurile sunt aproximative (adaptat și modificat după Cunningham F.G, et al., 2014 [7]).

Perioadă	Implantare a		Perioada embrionară (organogeneză)					Perioada fetală (dezvoltare)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	16	20	24	28	32	36	38
Săptămână																	
Lungime(cm)										6-7	12	16	21	25	28	32	
Greutate (g)											110	320	630	1100	1700	2500	
Creier																	
Față																	
Ochi																	
Ureche																	
Pavilionul urechii																	
Diafragma																	
Plămâni																	
Inima																	
Intestine																	
Tract urinar																	
Organe genitale																	
Sistem osos																	
Membre																	
Piele																	

Tabelul nr. II – Medicamente cu potențial teratogen și fetotoxic (modificat și adaptat după Rogers VL, Rogers SW, 2019 [16])

Medicament	
IECA	Misoprostol
Sartani	Litiu
Antiepileptice: fenitoina, acid valproic, carbamazepina	Derivați de vitamina A: isotretinoin
Benzodiazepine	AINS (T3)
Ciclofosfamida	Metotrexat
Opioide (tratament de lungă durată)	Anticoagulante cumarinice
Estrogeni	Tetraciline (T3)

Androgeni	Sulfonamide (T2, T3)
T2 = trimestrul 2 de sarcină; T3 = trimestrul 3 de sarcină	

Criterii de siguranță cu privire la utilizarea medicamentelor în sarcină

În anul 1979 FDA a introdus categoriile de risc în sarcină (A, B, C, D, X, unde A este considerat sigur și benefic în sarcină, iar X risc de efect teratogen). Deoarece specialiștii au considerat că această clasificare nu este destul de descriptivă pentru a preciza riscul utilizării medicamentului în sarcină, alăptare și asupra potențialului de reproducere au stabilit o nouă regulă de etichetare a medicamentelor (*Pregnancy and Lactation Labeling Drugs*) [48] ce trebuie implementată până la 30 iunie 2020. Aceasta cuprinde următoarele:

- **8.1 Sarcina (inclusiv travaliu și naștere):** care include informații referitoare la expunerea la medicamentul în timpul sarcinii, un rezumat al riscurilor, considerații clinice și date de susținere.
- **8.2 Alăptare (include mamele care alăptează):** include informații referitoare la utilizarea medicamentului pe perioada alăptării, structurate în rezumat și cu considerații clinice și date de susținere.
- **8.3 Potențialul de reproducere la femei și bărbați:** include informații cu privire la efectele medicamentului asupra reproducerii și dacă pe parcursul tratamentului trebuie efectuate teste de sarcină (înainte de începerea tratamentului) sau utilizate măsuri contraceptive, precum și implicarea în apariția infertilității.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) reglementează etichetarea privind siguranță medicamentelor în sarcină și alăptare prin *Directiva 2001/83/EC. Titlul III Autorizarea cap 1, art. 11*, care menționează în cadrul Rezumatului Caracteristicilor Produsului, nivelul 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea, unde sunt descrise situațiile în care se pot utiliza medicamentele în aceste cazuri fiziologice particulare [45].

Utilizare suplimentelor cu vitamine și minerale în sarcină

Se recomandă aportul de nutrienți (vitamine și minerale) prin dietă echilibrată. Necesită suplimentare cu acid folic (prevenirea anomaliilor de închidere de tub neural - spina bifida) și iod (doar în zonele cu deficit de iod; conform OMS în Europa nu mai este această situație). În anumite situații, când nu se asigură aport suficient prin alimentație, se poate recomanda aport suplimentar de vitamina B12, vitamina D, Vitamina K, calciu sau omega-3 [49].

Suplimentarea cu acidul folic se recomandă să se înceapă cu o lună înainte de concepție și trebuie continuată cel puțin până în săptămâna 12 de sarcină.

Doza recomandată de acid folic în funcție de indicație este:

- prevenirea defectelor de tub neural (DTN) în cazul antecedentelor fetale de DTN: 5 mg/zi, la început înainte de concepție și apoi continuat pe parcursul primului trimestru [20];
- în deficitul de acid folic determinat de sarcină: 5 mg/zi, se continuă până la termen [20];
- în timpul sarcinii fără antecedente fetale de DNT și alți factori predispozanți: 0,4 mg/zi până la 10 la 12 săptămâni după ultima perioadă menstruală [16; 20].

Pentru vegetarieni se recomandă suplimentare cu vitamina B12 2,6-2,8 mcg/zi în sarcină sau pe perioada alăptării [49]

Suplimentarea cu fier se instituie numai dacă în urma analizelor de rutină, efectuate pe perioada sarcinii, se înregistrează valori scăzute ale hemoglobinei [49]. Se recomandă un aport de 30-60 mg/zi fier [16].

Suplimentarea cu calciu sau omega-3 sunt recomandate dacă nu se asigură aport suficient din alimente. Aport necesar de calciu este de 1-1,3g/zi [49].

Nu se recomandă aport suplimentar de vitamine A, C și E. Suplimentarea cu vitamina A este contraindicată în sarcină [49].

Necesitatea administrării medicamentelor pe perioada sarcinii este determinată de: condiții medicale preexistente (afecțiuni cronice); afecțiune apărută în același timp cu sarcina ori afecțiuni determinate de sarcină.

Simptome apărute frecvent în sarcină includ: oboseală, frecvență urinară crescută, constipație, grețuri și vărsături. Unele afecțiuni acute și cronice prezintă riscuri suplimentare în timpul sarcinii, necesitând tratament cu terapii medicamentoase selectate și monitorizate corespunzător pentru a evita efecte adverse asupra femeii și a fătului.

Patologii care se pot exacerba în sarcină: **constipație, reflux gastro-esofagian, hemoroizi, disgravidia (grețuri și vărsături)**. Acestea se pot reduce sau ameliora prin modificarea stilului de viață (dietă) și/sau medicamente OTC. Patologii precum **diabetul gestațional, HTA de sarcină, tromboembolism venos** ori **tireotoxicoza gestațională** sunt afecțiuni care pot pune în pericol sarcina [8].

Constipația poate să afecteze 40% din femeile însărcinate [8]. Constipația netratată poate să favorizeze sau să exacerbeze apariția hemoroizilor. Prevalența apariției hemoroizilor este mai mare în perioada sarcinii.

Recomandări: Modificarea stilului de viață: exerciții fizice moderate, dietă bogată în fibre și aport crescut de lichide. Dacă acestea sunt ineficiente atunci se pot utiliza medicamente (vezi tabel nr.III) sau suplimente alimentare cu efect laxativ.

Tabelul nr. III – Medicamente laxative autorizate în România (februarie 2020) cu indicație pentru tratamentul constipației cronice.

Clase de laxative (mecanism de acțiune)	Substanță	Medicament	Posologie	Siguranță în sarcină	Siguranță în alăptare
Laxative de volum (psyllium - <i>Plantago ovata</i> , metilceluloză)	semințe nedecorticate de <i>Plantago ovata</i> 3,5g	Plantaben pulbere efervescentă, 3500 mg (OTC)	1-3 plic /zi (durata trebuie stabilită de către medic)	Se pot administra și se va respecta recomandarea medicului înainte de a începe acest tratament [37].	
Laxative osmotice (oxid de magneziu,	citratul de sodiu, laurilsulfoacetatu	Microlax soluție rectală (OTC)	1 microclismă cu 5-20 de	Nu există date, dar nu se anticipează apariția unor	

citrat de magneziu, sorbitol, fosfat sodic, polietilenglicol - macrogol)	I de sodiu, sorbitolul		minute înainte de efectul dorit (<i>ocasional</i>)	reacții adverse în sarcină și pe perioada alăptării [34].	
	macrogol 3350 + electroliți	Molaxole pulbere pentru soluție orală (OTC)	1-3 plic/zi, maxim 14 zile	Nu există experiență clinică, doar la recomandarea medicului [35].	Riscul de reacții adverse la sugari neglijabili [35].
	macrogol 4000	Forlax 10 g pulbere pentru soluție orală (OTC)	10-20 g/zi, (maxim 3 luni)	Beneficiile depășesc riscul (date limitate) [29].	
		Olopeg (macrogol + electroliți) (PRF)	20 ml - 35 ml/zi; maxim 14 zile	Numai în caz de indicație strictă (lipsă date) [36].	
	lactuloză	Duphalac Fruit 667 mg/ml soluție orală (OTC), Sirulax 670 mg/ml sol orală (OTC), Lactecon 667 g/l (P6L), Lactulose 65% sirop (P6L), Lactulose-MIP 650 mg/ml (P6L), Lactuloza Sandoz 10 g/15 ml sol orală (PRF), Laevolac 670mg/ml sol orală (PRF).	10-30 g lactuloză/ zi	Poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării [27].	
Laxative emoliente (docusat, glicerină, ulei parafină)	glicerol	Supozitoare cu glicerină pentru adulți, 2100 mg	un supozitor la nevoie, maxim 10 zile	Nu există studii, dar se pot utiliza când este absolut necesar[41].	
Laxative de contact, iritative	Senna 105 mg, extract uscat de	Eucarbon comp. (OTC)	1-2 cp x 1-3/zi, <i>ocasional</i>	Nu sunt recomandate în perioada sarcinii și	

(aloe, senna, ulei de ricin, bisacodil)	rubarb 25 mg (antrachinonă standardizată 2,65-3,95 mg), carbune vegetal (neactivat) 180 mg, sulf purificat 50 mg.			alăptării [28].	
	picosulfat de sodiu	Dulcopic 7,5 mg/ml picături orale soluție	5 – 10 mg/zi (durata minimă necesară)	Numai la indicația medicului [26].	Poate fi utilizat în siguranță pe perioada alăptării sugarului [26].
	bisacodil	Mediolax 5 mg draj. (OTC); Stadalax 5 mg draj.(OTC); Dulcolax 5 mg draj. (OTC)	5-10 mg/ zi (durata minimă necesară)	După evaluarea raportului beneficiu matern/risc fetal [24].	Poate fi utilizat în perioada alăptării [24].
		Dulcolax 10 mg supozitoare (OTC)	1 supoz./zi	Numai la recomandare a medicului [25].	Poate fi utilizat în perioada alăptării [25].

În constipația din sarcină se recomandă suplimentare cu fibre insolubile, psyllium (*Plantago ovata*), metilceluloză, lactuloză. Acestea se pot utiliza pe termen lung cu recomandarea asocierii unui aport crescut de lichide, peste 2 litri pe zi. Ocazional se pot utiliza, sub recomandarea medicului, laxative cu latență scurtă precum laxativele de contact (bisacodil p.o. sau intrarectal), laxative emoliente (glicerol intrarectal). De rezervă rămân laxativele care pot determina reacții adverse care pot afecta sarcina: senna sau ulei de ricin (contractii, risc de avort); săruri de sodiu sau magneziu (dezechilibre electrolitice); ulei de parafină (scade absorbția vitaminelor liposolubile) [8].

Hemoroizii se tratează prin modificarea stilului de viață (dietă bogată în fibre, aport ridicat de lichide, băi de șezut), laxative pentru combaterea constipației și tratament local cu substanțe active cu acțiune astringentă, protectoare (oxid de zinc) și chiar corticosteroizi (hidrocortizon) și anestezice locale. Acestea se pot utiliza la recomandarea medicului după evaluarea corectă a raportului risc/potențial fetal/beneficiu terapeutic matern.

Medicamente autorizate în România:

- Hemorzon (supozitoare și unguent) (P6L): tetraciclină, acetat de hidrocortizon, benzocaină; 1-3 supozitoare/ zi până la reducerea simptomelor crizelor hemoroidale, apoi se mai poate administra 1 supozitor la 2 zile maxim 7 zile [31];
- Ultraproct (supozitoare și unguent) (PRF): pivalat de fluocortolonă, caproat de fluocortolonă și clorhidrat de cincocaină; indicat pentru tratament de scurtă durată în caz de hemoroizi interni sau externi, se recomandă atenție deosebită atunci când se prescrie în timpul sarcinii;
- Procto-Glyvenol (supozitoare și cremă rectală) (OTC): tribenozidă, lidocaină; pentru ameliorarea simptomelor acute se poate utiliza începând cu luna a 4-a de sarcină și în timpul alăptării numai la recomandarea medicului; de 2 ori pe zi, dimineața și seara, maxim 7 zile [38];
- Proctolizin cremă (PRF): hidrocortizon, lidocaină și oxid de zinc; tratamentul simptomatic de scurtă durată în caz de hemoroizi, se administrează 3-4 ori/zi, maxim 7 zile [39];
- Proctolog supozitoare (OTC): trimebutină și ruscogenină; tratamentul simptomatic al crizelor hemoroidale. Se poate administra în cursul trimestrelor 2 și 3 de sarcină numai dacă este absolut necesar [40].

Reflux gastrointestinal afectează un procent mare, 30-80 % din femeile însărcinate [8].

Recomandări: Modificarea stilului de viață: menținerea unei greutatei adecvate; renunțarea la fumat; evitarea alimentelor și a băuturilor care produc reflux, precum condimente, băuturile carbogazoase, cafea sau alcool; ridicarea capului, mai sus cu 15 cm cu o pernă în timpul somnului; cina să se consume cu 2-3 ore înainte de ora de culcare. Se pot utiliza medicamente antiacide care conțin săruri de calciu, magneziu sau aluminiu. Se recomandă evitarea utilizării bicarbonatului de sodiu. Dintre medicamentele antiulceroase cele mai multe date privind siguranța utilizării în sarcină sunt pentru ranitidină, dar se pot utiliza și famotidina sau nizatidina (mai puține date privind siguranța în sarcină și alăptare). Inhibitoarele pompei de protoni (IPP), precum omeprazol sau esomeprazol, sunt medicație de rezervă. Sunt puține date privind siguranța, dar nu s-au observat efecte teratogene atunci când au fost utilizate la femei în primul trimestru de sarcină [8].

Grețuri și vărsături sunt prezente la aproape 90% din femeile însărcinate. Acestea apar în săptămânile 4-6 de sarcină și se reduc sau dispar în săptămânile 16-20 de sarcină, având un maxim în săptămânile 8-12 de sarcină [8]. Boala emetică a gravidei (hiperemesis gravidarum) este o formă severă a vărsăturilor matinale din sarcină. Aceasta apare la 0,5-2% din femeile însărcinate. Este însoțită de pierderi în greutate (5%), deshidratare, dezechilibre electrolitice, cetonurie. Poate pune în pericol viața mamei și a fătului și necesită monitorizare de specialitate [8, 17].

Recomandări: Modificarea stilului de viață: mese reduse ca volum și cu frecvență la fiecare 1-2 ore, ingestie de fluide reci sau parțial congelate ori adăugarea unei surse de proteine

la fiecare gustare sau masă principală, deoarece pot reduce severitatea și frecvența simptomelor. Se reduce aportul de grăsimi și condimente [8].

Farmacoterapia de primă linie este administrarea de piridoxină (vitamina B6) singură sau asociată cu doxilamină, antihistaminic H1 (terapie recomandată de Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) și autorizată de FDA în 2013) [8]. Vitamina B6 se poate administra în doze de 10-25 mg la 6-8 ore, maxim 250 mg/zi. Combinația piridoxină 10 mg + doxilamină 10 mg se recomandă 1 cp seara și se poate crește doza până la 4 cp./ zi. Medicamentul nu este autorizat în România. În România este autorizat medicamentul Dornite cu doxilamină 25 mg pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al insomniei ocazionale la adult [23]. Dacă nu se ameliorează simptomele cu acest tratament se întrerupe acest tratament și se utilizează alte antihistaminice H1: difenhidramina (25-50 mg la 4-6 h), meclozina, denumită și meclizină (25 mg la 6 h) [17]. Pentru aceste antihistaminice studiile nu au raportat efecte teratogene, dar prezintă reacții adverse precum: sedare, constipație și uscăciunea gurii [8].

A doua linie de tratament este reprezentată de antagoniști dopaminergici precum metoclopramid (5-10 mg p.o., i.v, i.m. de 3-4x/zi, cu 30 de minute înainte de masă), prometazină (12,5-25 mg p.o.; i.m. sau intrarectal la 4 h) [17]. Sunt considerate sigure, deoarece nu au evidențiat efecte teratogene, dar e de preferat să se utilizeze după primul trimestru de sarcină și trebuie menționate reacțiile adverse ce pot apărea la femeia însărcinată: sedare, efecte extrapiramidale (distonie acută și dischinezie) [8]. Administrarea metoclopramidului în ultimul trimestru al sarcinii poate să determine sindromul extrapiramidal la nou – născut [33].

A treia linie de terapie în grețuri și vărsături este reprezentată de antagoniști serotoninergici 5-HT₃; ondansetron are cele mai multe studii de siguranță în sarcină (4 mg p.o. sau inj. la 8 h), fiind medicamentul recomandat din această clasă terapeutică la gravide [17]. Este terapie de rezervă, în vărsături severe, cu recomandare a se utiliza după primele 10 săptămâni de sarcină deoarece este posibil să producă fisura boltei palatine. Antagoniștii serotoninergici 5-HT₃ pot determina la femeia însărcinată reacții adverse precum: somnolență, cefalee, constipație, aritmii cardiace [8].

În hiperemezis gravidarium dacă nu se ameliorează simptomele cu medicamentele menționate mai sus se pot utiliza și glucocorticosteroizi (metilprednisolon 16 mg i.v. la 8 h timp de 48-72 h sau hidrocortizon 100 mg i.v. la 12 ore) [17]. Deshidratarea și dezechilibrul electrolitic se reduc prin administrarea de soluții parenterale: soluție Ringer-lactat, glucoză 5% și dacă este necesar se asigură nutriție parenterală sau enterală cu aminoacizi și lipide. Hiperemeza este un factor de risc pentru tromboembolismul venos, astfel că este posibilă adăugarea în schema de terapie de heparine cu masă moleculară mică [17].

Diabet gestațional

Diabetul gestațional apare în timpul sarcinii, în general în trimestrul 2 sau 3 de sarcină. Factori de risc, care favorizează apariția diabetului gestațional, sunt: obezitatea, glicozuria și istoricul familial de diabet zaharat. Diabetul gestațional poate determina efecte grave asupra fătului: malformații și macrosomie fetală, dar și asupra femeii însărcinate crescând riscul apariției

preeclampsiei [16]. Poate să fie asimptomatic, de aceea în monitorizarea sarcinii este necesar screeningul universal al diabetului gestațional în săptămânile 24-28 de sarcină [8].

Recomandări: Modificarea dietei (echilibrată în compoziție și fracționată pe tot parcursul zilei în funcție de necesități), exerciții fizice moderate și potrivite perioadei de sarcină precum și monitorizarea glicemiei (de patru ori pe zi, post și la 1-2 ore după masă) sunt considerate terapie de primă linie în diabetul gestațional. Aproximativ 85% dintre femei pot atinge controlul cu aceste intervenții singure [16]. Dacă nu se realizează controlul glicemic (valori glicemie preprandial 60–90 mg/dL și valori postprandial la 2 ore sub 120 mg/dL) atunci se recomandă farmacoterapia cu insulină deoarece prezintă cea mai mare siguranță în sarcină. Se recomandă forme de insulină rapidă (insulină lispro) sau insulină cu acțiunea intermediară combinată cu insulină rapidă (insulină aspart) [16].

Insulina lispro este o insulină rapidă care are debut rapid al acțiunii (aproximativ 15 minute), astfel se administrează aproape de momentul mesei (0-15 minute) și are o durată de acțiune de 2 - 5 h [46].

Pentru insulină aspart debutul acțiunii survine în decurs de 10-20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 - 4 ore după injectare, iar durata de acțiune este de până la 24 ore. Se administrează de 2 sau 3 ori pe zi (în funcție de doza recomandată pe zi, maxim 30 de unități pe administrare) [47].

Dacă nu se menține sub control glicemia cu insulină, pe *termen scurt* se pot utiliza și antidiabetice orale (metformin ori glibenclamidă) [16].

Metforminul este o biguanidă cu efecte de scădere a glicemiei, scăzând glicemia bazală și postprandială. Nu determină hipoglicemie deoarece nu stimulează secreția de insulină. Se poate asocia cu insulina în doze inițiale de 500-850 mg x 2-3/zi, iar doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei [30].

Glibenclamida este sulfonamidă cu efect hipoglicemiant prin creșterea secreției de insulină din celulele B ale insulelor pancreatice, atât la persoane cu metabolism sănătos, cât și la pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent. Glibenclamida se administrează în doze de 1,75 - 3,5 mg/zi. Nu prezintă siguranță în sarcină, de aceea dacă este posibil se exclude din tratamentul diabetului la pacientele gravide [32].

Pentru utilizarea pe termen lung nu sunt studii clinice care să susțină siguranța în sarcină, deoarece antidiabeticele orale pot traversa bariera placentară [8].

HTA de sarcină

Afecțiunile hipertensive în sarcină afectează circa 5-10% din sarcini la nivel mondial și sunt o cauză majoră de mortalitate și morbiditate maternă (dezlipire de placentă, accidentul vascular cerebral, insuficiența multiplă de organ și coagularea intravasculară diseminată), fetală (retard de creștere intrauterină, deces intrauterin) și neonatală [19].

Definiția hipertensiunii în sarcină este bazată pe valorile tensiunii arteriale măsurate la cabinetul medical, TAS (tensiune arterială sistolică) >140 mmHg și/sau TAD (tensiune arterială diastolică) >90 mmHg și este clasificată drept ușoară (140-159/90-109 mmHg) sau severă ($\geq 160/110$ mmHg). Hipertensiunea în sarcină cuprinde [2, 8, 19]:

- **hipertensiunea pre-existentă:** precede sarcina sau se dezvoltă înainte de 20 de săptămâni de gestație, persistă de regulă mai mult de 6 săptămâni post-partum și poate fi asociată cu proteinuria;
- **hipertensiunea gestațională:** se dezvoltă după 20 de săptămâni de gestație și se remite de obicei în primele 6 săptămâni post-partum;
- **hipertensiunea pre-existentă cu hipertensiune gestațională și proteinurie suprapusă;**
- **pre-eclampsia:** hipertensiune gestațională cu proteinurie ($>0,3$ g/24 h). Apare mai frecvent în prima sarcină, în sarcinile multiple, în mola hidatiformă, sau în hipertensiunea pre-existentă, boala renală sau diabet.

Prevenția hipertensiunii și pre-eclampsiei este recomandată la femeile care prezintă risc înalt (HTA într-o sarcină anterioară, boală cronică renală, patologii autoimune, diabet zaharat, HTA cronică) sau moderat de preeclampsie (cel puțin doi factori de risc: prima sarcină, vârsta ≥ 40 de ani, intervalul dintre sarcini >10 ani, IMC ≥ 35 kg/m² la prima consultație, istoric familial de pre-eclampsie, sarcini multiple) [19]. Se recomandă acid acetilsalicilic 100-150 mg/zi, din săptămâna 12 de sarcină și până în săptămânile 34-36 de sarcină. Ayala DE et al. 2013 au comparat administrarea acidului acetilsalicilic în doza de 100 mg în funcție de nictemer, dimineața vs. după 8 ore de la trezire ori seara la culcare. Administrarea după 8 ore de la trezire ori seara înainte de culcare a redus semnificativ creșterea tensiunii arteriale [3].

La femeile cu HTA gestațională, cu HTA pre-existentă suprapusă cu hipertensiunea gestațională sau cu hipertensiune și afectare subclinică de organ sau simptome, inițierea tratamentului este recomandată când TAS este ≥ 140 mmHg sau TAD ≥ 90 mmHg. În toate celelalte cazuri, inițierea tratamentului este recomandată când TAS este ≥ 150 mmHg sau TAD este ≥ 95 mmHg [19].

Scopul tratamentului farmacologic pentru hipertensiune în sarcină este cel de a reduce riscul matern; iar agenții terapeutici trebuie să fie siguri pentru făt. Beneficiile tratamentului antihipertensiv în sarcină pentru mamă și făt nu au fost studiate extensiv, cele mai relevante date fiind dintr-un trial în care s-a folosit alfa-metildopa, efectuat acum 40 de ani [15].

Farmacoterapia antihipertensivă de primă linie este: metildopa, labetalolul și nifedipina [2, 8, 19].

Metildopa este antihipertensiv cu acțiune centrală. Metildopa nu influențează direct funcția cardiacă, nu reduce efortul cardiac, nu produce prin reflex tahicardie, nu influențează rata filtrării glomerulare, fluxul sanguin renal, filtrarea renală. Tratamentul necesită doze individualizate. Se începe cu doza minimă 250 mg seara (efect sedativ) în primele două zile apoi se poate crește din două în două zile până la o doză de întreținere 500 – 2000 mg/zi, ce se administrează în 2-4 prize [22].

Studii clinice au arătat că tratamentul cu metildopa pe perioada trimestrului 2 și 3 de sarcină nu induce reacții toxice asupra fătului sau a nou-născutului. Nu există studii adecvate și foarte riguroase făcute în primul trimestru de sarcină. Prin tratarea cu metildopa a femeilor gravide începând cu trimestrul 3 de sarcină urmările asupra fătului au fost mai bune decât la cele netratate [22].

Labetalol este betablocant neselectiv și alfa-1adrenolitic, ce în studii experimentale a aratat că poate păstra fluxul sanguin uteroplacental într-o măsură mai mare comparativ cu alte betablocante. Labetalolul poate fi administrat pe cale orală sau parenterală. Studii clinice randomizate au arătat că labetalolul comparativ cu metildopa și nifedipina este eficient și, în general, sigur în sarcină, deși nu s-au făcut studii de eficiență comparativă [12; 18]. Labetalolul nu este autorizat în România în anul 2020.

Nifedipina este blocant al canalelor lente de calciu cu structura de tip 1,4-dihidropiridină. Acționează în special pe celulele musculaturii netede din peretele arterelor coronare și vaselor periferice de rezistență. Este indicat în hipertensiunea arterială severă, la femeile însărcinate ca terapie de rezervă. Se administrează sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, inițial 20-30 mg/zi și se poate crește treptat doza până la 80-120 mg/zi. Nu există studii adecvate și controlate la femeile gravide. În studii preclinice a produs embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenitate. Raportările clinice nu au identificat risc prenatal specific, dar au aratat o creștere a incidenței asfixiei perinatale, a nașterilor prin cezariană, a nașterilor premature și a întârzierii creșterii intrauterine. Nu este clar dacă aceste rapoarte sunt datorate hipertensiunii arteriale subiacente, tratamentului bolii sau efectului specific al medicamentului [21].

Antihipertensive contraindicate: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA) sau inhibitorii direcți de renină; acestea prezintă efecte adverse fetale și neonatale [16]. Beta-blocantele pot induce bradicardie fetală; în consecință, trebuie selectate cu atenție; dintre ele atenololul trebuie evitat (beta-blocantele fără efect alfa-adrenolitic au fost asociate cu reducerea greutateții placentare și fetale atunci când sunt utilizate la începutul sarcinii) [11]. Diureticele tiazide sunt de evitat deoarece reduc volumul plasmatic, care crește în mod fiziologic în sarcină; ele pot fi considerate ca terapie de a doua linie [16].

La femeile cu hipertensiunea gestațională sau pre-eclampsie ușoară, nașterea este recomandată la 37 de săptămâni [19].

Farmacoterapia afecțiunilor cronice (respiratorii, patologii SNC, cardiovasculare, etc.) precum și a afecțiunilor acute (infecții respiratorii, genito-urinare) din sarcină vor fi prezentate într-un articol ulterior.

Utilizare medicamentelor pe perioada alăptării

OMS și UNICEF recomandă ca alăptarea copiilor să se inițieze în prima oră de la naștere și copiii să fie alăptați exclusiv în primele 6 luni de viață (fără alte alimente sau lichide, inclusiv apă). De la vârsta de 6 luni, copiii ar trebui să înceapă să mănânce alimente complementare sigure și adecvate în timp ce continuă alăptarea până la 2 ani sau mai mult [50]. Într-un raport OMS din 2017 se arată că doar 40% dintre sugari cu vârsta sub 6 luni sunt alăptați exclusiv [51].

Pe perioada alăptării putem avea două situații: medicamente care suferă modificări ale profilului farmacocinetic determinate de modificările fiziologice sau medicamente care influențează lactația (stimulează lactația (galactogoge/galactogene) sau suprimă lactația).

Modificările fiziologice din perioada de alăptare pot influența parametrii farmacocinetici ai medicamentelor.

Pe perioada alăptării sunt permise un număr mult mai mare de medicamentele comparativ cu sarcina deoarece:

- nu există riscul apariției reacțiilor teratogene [1];
- concentrația medicamentului ce poate ajunge prin laptele matern la sugar este redusă, și este exprimată prin raportul lapte matern/ plasmă (M/P) (vezi fig.1). Acest parametru este influențat de caracteristicile fizico-chimice ale medicamentului; pentru medicamentele liposolubile, pentru bazele slabe sau medicamente eliminate în lapte prin transport activ (aciclovir: M/P = 4,1; ranitidina M/P = 6,7 – 23,77; nitrofurantoina M/P = 6) [14] raportul este supraunitar (≥ 1); pentru medicamente legate în procent mare de proteine plasmatică și acizi slabi raportul este subunitar (<1), iar pentru medicamentele hidrosolubile raportul este unitar ($= 1$) [1];
- pentru siguranța utilizării medicamentelor pe perioada alăptării se pot realiza studii de farmacocinetică, nu este nevoie de studii clinice de tip cohortă așa cum sunt necesare pentru determinarea siguranței în sarcină [1].

Difuziunea medicamentelor în laptele matern este influențată de caracteristicile medicamentului:

- *masa moleculară* (pot difuza în lapte ușor și repede moleculele cu masă moleculară sub 100 Da; moleculele cu masă moleculară peste 300 Da, dacă sunt nepolare vor difuza repede în lapte (ex. aprazolam atinge Cmax în lapte după 1 h de la administrare); iar dacă sunt polare vor difuza greu (ex. penicilina, Cmax în lapte după 5,4 h de la administrare);
- *liposolubilitate* (medicamentele cu grad ridicat de liposolubilitate vor difuza mai repede în lapte prin difuziune simplă);
- *procentul de legare de proteinele plasmatică* (medicamentele cu procent mare de legare de proteinele plasmatică, peste 80%, vor difuza mai greu în lapte, excepție diazepam și fluoxetină, deoarece prezintă T1/2 lung și metaboliți activi);
- *grad de disociere, pKa* (pH-ul laptelui matern (7,1-7,2) este mai acid față de pH-ul plasmatic (7,4), acest fapt face ca medicamentele cu pKa peste 7,4 să disocieze în lapte, cu risc de concentrare);
- *Vd* (medicamentele care prezintă Vd mare, ating conc. plasmatică mici, astfel și în lapte va ajunge o cantitate mică; de ex: digoxina cu Vd = 6-7 L/kg, în lapte cantitatea este ne semnificativă); [1; 14].

Raportul lapte matern/ plasmă (M/P) este influențat de:

- cantitatea de lapte secretat, care depinde de rânduiala de cantitatea de lapte matern consumată de sugar (dacă în primele 6 luni hrana sugarului este asigurată doar prin alăptare),
- conținutul de grăsimi din laptelui matern poate să varieze în decursul unei alăptări: *lapte de început* - care conține mai multă apă, lactoză și proteine, are aspect albăstrui și este subțire, apos (32g grăsimi/L) - și *laptele de sfârșit* - care conține mai multe grăsimi (56g grăsimi/L) și este mai gros, albicios sau gălbui (ex: conc. mirtazapinului este de 2,3 ori mai mare în *laptele de sfârșit* comparativ cu *laptele de început* [14]; mai

multe grăsimi se găsesc în laptele din timpul zilei și seara și mai puține dimineața și noaptea; conținutul de grăsimi scade lent pe perioada alăptării, media în luna a 6-a fiind de 27g grăsimi/L [1].

- doză și durata tratamentului;
- interacțiuni cu alte medicamente cu care ar putea interacționa în procesul de metabolizare sau legare de proteinele plasmatice.

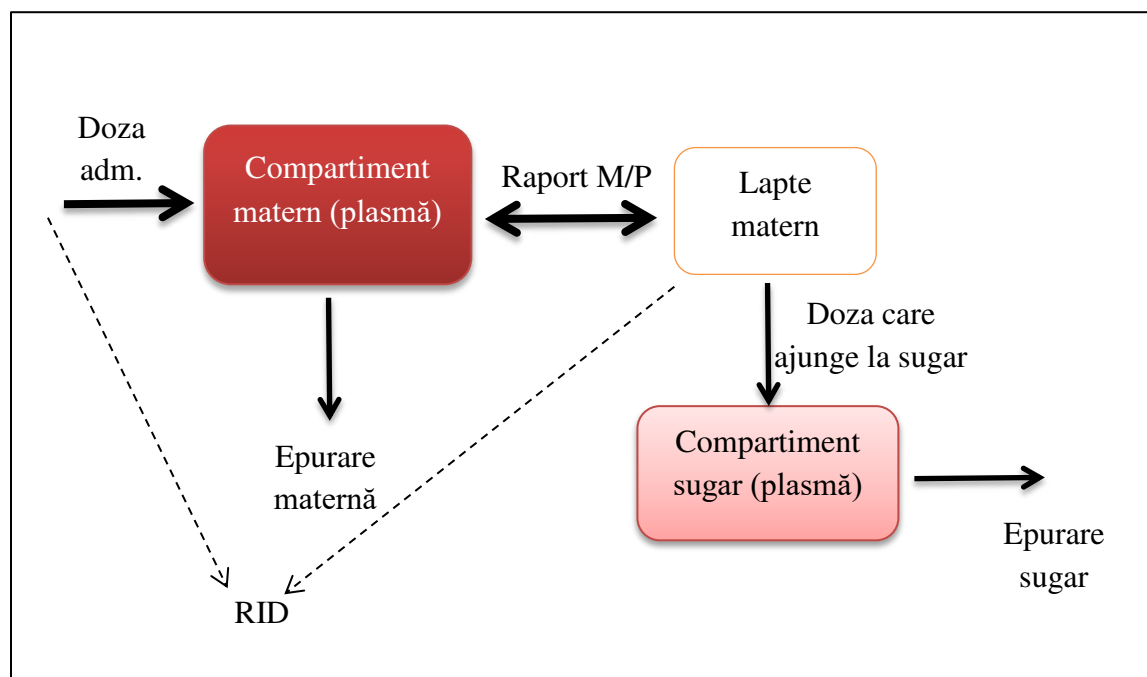


Figura nr. 1 – Model bicompartimentat de trecere a medicamentului în laptele matern - raportul lapte matern/ plasmă (M/P); RID = doza relativă care ajunge la sugar (modificat și adaptat după Anderson PO., 2018 [1])

Doza care ajunge la sugar se poate calcula astfel: D_{sugar} (doza zilnică sugar) = F (biodisponibilitatea) x concentrația medicamentului în lapte x volumul de lapte ingerat pe zi [1]; Conform OMS volumul zilnic de lapte matern este de 150 ml/kg corp [52].

Doza relativă care ajunge la sugar (RID) este raportul din doza administrată la mama care poate ajunge la sugar prin laptele matern (exprimare procentuală) (vezi fig.1); se calculează astfel [1] :

$$RID = \frac{\text{doza sugar (mg/kg/zi)}}{\text{doză mamă (mg/kg/zi)}} \times 100$$

În anul 1966, farmacologul Bennett P. a sugerat ca valoare de siguranță pentru medicamente un RID de sub 10% [4]. Acest nivel a fost acceptat pe scară largă în literatura de specialitate pentru a evalua siguranța alăptării. Dar situația fiecărei mame este diferită și analiza

corespunzătoare a unui caz individual trebui să includă mai mulți factori pentru evaluarea riscurilor [14].

Medicamentele cu RID mai mare de 10% nu pot furniza siguranță sugarului alăptat, iar medicamentele cu valori ale RID de peste 25% sunt contraindicate la mamele care alăptează [1;14].

Medicamente care prezintă biodisponibilitate orală redusă, chiar dacă ajung în tubul digestiv al sugarului, nu se absorb (ex: enoxaparina, omeprazol, aciclovir, bacitracina, ceftriaxon, sumatriptan, vancomicina, gentamicina, morfina) [14].

În tabelul nr. 4 am exemplificat diferite clase de medicamente în care avem reprezentări cu grade diferite de siguranță în privința utilizării lor la femeile care alăptează.

Tabelul nr. IV – Exemple de medicamente și siguranța lor pe perioada alăptării (adaptat după Polin RA, et al 2017 [14])

Medicament	RID	Riscul utilizării	Medicament	RID	Riscul utilizării
paracetamol	9-24	foarte scăzut	paroxetină	1-3	scăzut
ibuprofen	0,6	foarte scăzut	venlafaxină	7-8	scăzut
acid acetilsalicilic	2-11	scăzut (doze mici); moderat (doze mari, tratament cronic)	imipramină	0,1-4	scăzut
morfină	9-35	scăzut	doxepină	1,2-3	crescut
codeină	8	moderat	escitalopram	0,5-1,5	scăzut
amoxicilină	1	scăzut	litiu	12-30	înalt
azitromicină	6	scăzut	acid valproic	1-6	înalt
ciprofloxacina	2-6	scăzut	lamotrigină	9-18	scăzut
doxiciclină	4-13	scăzut	haloperidol	0,2-12	scăzut
metronidazol	12	scăzut	risperidonă	3-9	scăzut
fluconazol	16-21	scăzut	olanzapină	0,3-2	scăzut

Medicamente care suprimă lactația

Clase de medicamente care pot suprima lactația:

- Medicamentele agoniști dopaminergici, utilizați în tratamentul bolii Parkinson, sunt cei mai eficienți în scăderea lactației (scad secreția de prolactină): bromocriptina a fost utilizată, în prezent s-a redus utilizarea deoarece au fost raportate reacții adverse grave precum aritmii cardiace, infarct de miocard, edem cerebral, hemoragii intracraniene, convulsii; se poate utiliza cabergolina (off-label) [1; 14] .
- Pseudoefedrina determină scăderea conc. plasmatică de prolactină (60 mg de pseudoefedrină reduc cu 24% lactația în 24 h) [1].
- În studii preclinice anticolinergicele au redus secreția de oxitocină. Studiile clinice au arătat reducerea secreției de prolactină, efect menționat pentru formulările cu eliberare imediată cu oxibutină [44].

- Antihistaminice H1 de primă generație precum clorfeniramina, feniramina, utilizate în doze mari, mai ales dacă administrarea se face postpartum, reduc concentrația de prolactină [1].
- Concentrații mari de hormoni estrogeni sau androgeni scad secreția de prolactină. Pe perioada alăptării se utilizează contraceptive progestative [1]

Medicamente care stimulează lactația (galactogoge/galactogene).

Antagoniștii dopaminergici pot să stimuleze secreția de prolactină. În practică s-a utilizat metoclopramidul 10-15mg x 3/zi pe o durată de 7-14 zile (la nevoie se pot crește dozele, efectul apare în 24 - 48 h, iar cantitatea de metoclopramid care difuzează în lapte este de maxim 5,2 mcg/kg). Nu există date de literatură care să susțină eficacitatea și siguranța utilizării de doze mari pe termen lung [43]. Utilizarea este limitată deoarece metoclopramidul produce la mamă următoarele reacții adverse: depresie, efecte extrapiramidale, diskinezie tardivă, diaree, palpitații (1).

Domperidon (10 mg x 3/zi, 4-10 zile postpartum) este considerat o alternativă cu profil de siguranță ridicat comparativ cu metoclopramidului, deoarece nu produce reacții adverse la nivel SNC și difuziunea în laptele matern este extrem de mică (0,04 and 0,07 mcg/kg/zi) [42]. Nu este autorizat pentru această indicație. Au fost raportate aritmii cardiace cu prelungirea intervalului QT. Nu se recomandă la femeile care prezintă aritmii cardiace, care fac tratament cu medicamente care produc aritmii cardiace sau sunt tratate cu inhibitoare ale CYP3A4 [1; 14].

Se utilizează frecvent infuzii sau extracte vegetale de plante galactogene precum:

- fenicul (*Foeniculum vulgare*) - poate produce reacții alergice;
- schinduful (*Trigonella foenum-graecum*) - prezintă efecte secundare hipoglicemie și HTA;
- anason (*Pimpinella anisum*).

Datele de literatură care să susțină eficacitatea și profilul toxicologic sunt reduse și contradictori [1].

În concluzie pentru evaluarea siguranței utilizării medicamentelor pe perioada alăptării trebuie să se țină cont de următorii factori:

- cantitatea de medicament prezentă în laptele matern;
- profilul toxicologic al medicamentului;
- capacitatea de epurare a medicamentului de către sugar dacă acesta se absoarbe din tubul digestiv (risc crescut de complicații pentru sugarii sub 4 luni și risc scăzut de complicații pentru sugarii 6-18 luni).

Pentru primii doi factori găsim informații în studii clinice care determină cantitatea de medicament în lapte precum și biodisponibilitatea acestor medicamente, în schimb capacitatea de epurare a sugarului este extrem de variabilă și necesită o evaluare atentă a clinicienilor (medici și farmaciști).

Bibliografia:

1. Anderson PO. Drugs in Lactation. Pharm Res. 2018 Feb 6;35(3):45. doi: 10.1007/s11095-017-2287-z.
2. August P. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. UpToDate. ©2020 UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accesat 02. 2020).
3. Ayala DE; Ucieda R. Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. Chronobiol. Int. 2013, 30, 260–279
4. Bennett PN: Drugs and human lactation, Amsterdam, 1966, Elsevier
5. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004;113(4 Suppl):957–968.
6. Brent RL. The role of the pediatrician in preventing congenital malformations. Pediatr Rev 2011;32:411–421.
7. Cunningham F.G, Leveno K J., Bloom SL., Spong CY., Dashe JS., Hoffman BL., Casey BM., Sheffield JS. Williams obstetrics (24th edition.). New York: McGraw-Hill Education /Medical.2014; pag 128 ISBN: 9780071798938
8. DiPiro JT, Yee G, Talbert RL., Matzke G, Posey LM, Wellset BG. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ten Edition. Ward. KE. Cap. 78. Pregnancy and Lactation Therapeutic Considerations. McGraw-Hill Education 2016,. 3449-3494
9. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol. 2015 Nov;39(7):512-9. doi: 10.1053/j.semperi.2015.08.003.
10. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019 Feb 5;73(4):457-476. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.075.
11. Lydakakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am J Hypertens 1999; 12:541
12. Molvi SN, Mir S, Rana VS, et al. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyl dopa. Arch Gynecol Obstet 2012; 285:1553
13. Motoc A. Anatomia Omului vol I. Embriologie Editura „Victor Babeș”, Timișoara 2018, pag 11-20. ISBN vol. I: 978-606-786-089-4
14. Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. Fetal and Neonatal Physiology. 5th Edition, 2017. Elsevier, Hale T. Abbey J. cap. 23 Drug Transfer During Breast-Feeding 239-248.
15. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. Lancet 1976;2:753–756
16. Rogers VL. Rogers SW. Cap 19. Obstetrics & Obstetric Disorders. McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. Current medical diagnosis & treatment 2019. 58th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2019; 811-839.

17. Smith JA, Fox KA., Clark S. Treatment and outcome of nausea and vomiting of pregnancy. ©2020 UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (accesat 02. 2020).
18. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, et al. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic Hypertension in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension* 2017; 70:915.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
20. xxx - ANMDM. Acid folic Alapis 1 mg/ml soluție orală. Rezumatul caracteristicilor produsului. Alapis România S.R.L. - România. Ultima actualizare mai 2016.
21. xxx - ANMDM. Adalat 30 mg comprimate cu eliberare prelungită. Rezumatul caracteristicilor produsului BAYER AG, Germania. Ultima actualizare Iunie 2019
22. xxx - ANMDM. Dopegyt 250 mg comprimate. Rezumatul caracteristicilor produsului Egis Pharmaceuticals PLC, Ungaria. Ultima actualizare februarie 2017
23. xxx - ANMDM. Dornite 25 mg comprimate filmate. Rezumatul caracteristicilor produsului. Pfizer Europe MA EEIG- Belgia. Ultima actualizare februarie 2019.
24. xxx - ANMDM. Dulcolax 5 mg drajeuri gastrorezistente. Rezumatul caracteristicilor produsului. Sanofi România S.R.L. – România. Ultima actualizare mai 2018.
25. xxx - ANMDM. Dulcolax 10 mg supozitoare. Rezumatul caracteristicilor produsului. Sanofi România S.R.L. – România. Ultima actualizare iunie 2017.
26. xxx - ANMDM. Dulcopic 7,5 mg/ml picături orale soluție. Rezumatul caracteristicilor produsului. Sanofi România S.R.L. – România. Ultima actualizare iunie 2017.
27. xxx - ANMDM. Duphalac Fruit 667 mg/ml soluție orală. Rezumatul caracteristicilor produsului. Mylan Healthcare GmbH - Germania. Ultima actualizare septembrie 2019.
28. xxx - ANMDM. Eucarbon comprimate. Rezumatul caracteristicilor produsului. F.Trenka Chemisch-Pharm. Fabrik Ges.M.B.H – Austria. Ultima actualizare aprilie 2018.
29. xxx - ANMDM. Fortrans pulbere pentru soluție orală. Rezumatul caracteristicilor produsului. Ipsen Consumer Healthcare - Franța. Ultima actualizare august 2019.
30. xxx - ANMDM. Glucophage 1000 mg comprimate filmate. Rezumatul caracteristicilor produsului. Merck Sante S.A.S, Franța. Ultima actualizare octombrie 2017.
31. xxx - ANMDM. Hemorzon supozitoare. Rezumatul caracteristicilor produsului. Antibiotice S.A. – România. Ultima actualizare decembrie 2018.
32. xxx- ANMDM. Maninil 3,5 mg. compr. Rezumatul caracteristicilor produsului. Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Germania. Ultima actualizare Mai 2017
33. xxx- ANMDM. Metoclopramid 10 mg comprimate. Rezumatul caracteristicilor produsului. Terapia S.A. -România. Ultima actualizare ianuarie 2017.

34. xxx- ANMDM. Microlax soluție rectală. Rezumatul caracteristicilor produsului. Mcneil Products Limited - Marea Britanie. Ultima actualizare februarie 2018.
35. xxx- ANMDM. Molaxole pulbere pentru soluție orală. Rezumatul caracteristicilor produsului. MEDA AB - Suedia. Ultima actualizare ianuarie 2019.
36. xxx- ANMDM. Olopeg concentrat pentru soluție orală. Rezumatul caracteristicilor produsului. MIP Pharma GmbH - Germania. Ultima actualizare martie 2018.
37. xxx- ANMDM. Plantaben, pulbere efervescentă, 3500 mg. Rezumatul caracteristicilor produsului. Madaus GmbH - Austria. Ultima actualizare martie 2009.
38. xxx- ANMDM. Procto-Glyvenol 50 mg + 20 mg/g cremă rectală. Rezumatul caracteristicilor produsului. Recordati România S.R.L., România. Ultima actualizare martie 2016.
39. xxx- ANMDM. Proctolizin 10 mg/20 mg/50 mg pe gram cremă. Rezumatul caracteristicilor produsului. Fiterman Pharma S.R.L, România. Ultima actualizare septembrie 2010.
40. xxx - ANMDM.Proctolog 120 mg/10 mg supozitoare. Rezumatul caracteristicilor produsului. KRKA, D.D., Novo Mesto, Slovenia. Ultima actualizare decembrie 2018.
41. xxx - ANMDM. Supozitoare cu glicerină pentru adulți, 2100 mg. Rezumatul caracteristicilor produsului. SC Antibiotice SA., România. Ultima actualizare februarie 2010.
42. xxx - Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Domperidone. [Updated 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501371/>
43. xxx - Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Metoclopramide. [Updated 2018 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501352/> (accesat februarie 2020)
44. xxx - Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Oxybutinyn. [Updated 2018 Dec 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501668/> (accesat februarie 2020)
45. xxx - EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2001/83/ec-european-parliament-council-6-november-2001-community-code-relating-medicinal-products-human-use_en.pdf(accesat februarie 2020)
46. xxx - EMA Humalog 100 unități/ml. Product information. Eli Lilly Nederland B.V, Olanda ultima actualizare.(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_ro.pdf) februarie 2020.
47. xxx - EMA. NovoMix 30 Penfill 100 unități/ml. Product information. Novo Nordisk A/S, Danemarca, ultima actualizare. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information_ro.pdf) mai 2017.
48. xxx. FDA - Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) (<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>) (accesat februarie 2020)

49. xxx.- RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists) Vitamin and Mineral Supplementation and Pregnancy. 2018 C-Obs25 ([https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-\(C-Obs-25\).pdf?ext=.pdf](https://ranzcof.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Vitamin-and-mineral-supplementation-in-pregnancy-(C-Obs-25).pdf?ext=.pdf)) (accesat februarie 2020)
50. xxx - WHO. https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2, accesat februarie 2020.
51. xxx- WHO. 10 facts on breastfeeding., 2017 (<https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/>) accesat februarie 2020.
52. xxx- WHO. Infant and young child feeding. Model Chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2009 (<https://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9789241597494.pdf>) (accesat februarie 2020)