Izvorni radovi
Original articles

PRESJEČNO ISTRAŽIVANJE (CROSS-SECTIONAL STUDY) UPORABE LIJEKOVA U TRUDNOĆI

CROSS-SECTIONAL STUDY OF DRUG USE IN PREGNANCY

JOSIP ČULIG, MARCEL LEPPÉE, DANIJELA ŠTIMAC, IVAN KUVAČIĆ, TAJANA PULANIĆ-KLEPAC, RADOSLAV HERMAN, NEVEN TUČKAR, MARIO PODOBNIK, ANTE KLOBUČAR, SANJA MATEŠA, MARINA POLIĆ-VIŽINTIN, ANDRIJA-MIŠO DAMIĆ*

Deskriptori: Trudnoća; Lijekovi, korištenje – statistika i brojčani podaci; Presječna istraživanja

Sažetak. Cilj je rada prikazati uporabu lijekova u trudnoći u Zagrebu. Proveli smo presječno istraživanje (cross-sectional study) kroz razdoblje od mjesec dana u sva četiri zagrebačka rodilišta, putem ankete kojom su obuhvaćene 893 rodilje. Trudnice su uzimale prosječno 2,6 lijekova. Vitaminsko-mineralni kompleks (62,9%) na prvom je mjestu od svih lijekova uzimanih tijekom istraživanog razdoblja. Za lijekove rabljene u razdoblju između prijma u bolnicu i poroda značajno je da se najviše davao metoklopramid (10,1%) te diazepam (6,0%) koji ima visoku potrošnju tijekom cijele trudnoće. Prema FDA klasifikaciji rizika u trudnoći, od ukupnog broja trudnica, najviše ih je uzimalo lijekove kategorije B (88%), zatim kategorije A (77%). Skupina C ima udio od 16%. Od kategorija u kojima postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, kategorija D ima 47,5% udjela u ukupnom uzimanju lijekova u trudnoći, dok je samo jedan lijek (0,1%) iz kategorije X, koja ima dokazano teratogeni učinak. Unatoč ograničenjima u istraživanju (malen uzorak rodilja, vremenski ograničeno istraživanje) studija je upozorila na postojanje rizične primjene lijekova u trudnoći i neposredno nakon poroda u zagrebačkih rodilja te otvorila mogućnosti za unapređenje kvalitete terapije u ovome osjetljivom životnom razdoblju.

Descriptors: Pregnancy; Drug utilization – statistics and numerical data; Cross-sectional studies

Summary. The aim of the paper is to investigate the impact of drugs utilization during pregnancy in the City of Zagreb. This one-month cross-sectional study was conducted in all four Zagreb maternity hospitals using a questionnaire administered to 893 pregnant women. The women used a mean of 2.6 drugs. The vitamin-mineral complex was the leading medicament used by the women during the study period (62.9%) and during pregnancy period. The leading drugs taken between hospital admission and delivery were metoclopramide (10.1%) and diazepam (6.0%). Utilization of diazepam is high during the entire pregnancy. According to FDA risk classification during pregnancy, most drugs are in B class (88%), and in A class (77%). Percent of FDA C class is 16%. In the FDA classes with fetal risk, D class has 47.5%, and X class, with only one woman using drug from this class has a 0.1% of total utilization. In spite of some limitations of the study, the results pointed to the uneconomical, potentially harmful drug use during pregnancy and puerperium, obviously calling for therapy quality upgrading in this vulnerable period of life.

Liječ Vjesn 2007;129:253–259

Propisivanje lijekova u trudnoći veliki je izazov za liječnike koji moraju odvagnuti potencijalnu korist za majku i moguću štetnost za plod. Dilema je to veća što za mnoge lijekove ne postoje relevantni podaci o njihovu mogućem štetnom učinku tijekom trudnoće.[1]

S obzirom na to da postojeća etička načela strogo ograničavaju kliničke terapijske pokuse na trudnicama, metode primijenjene u radu su ponajprije epidemiološke. Brojna međunarodna istraživanja su pokazala da većina žena uzima lijekove u trudnoći.[2–4] U zadnjih tridesetak godina rađene su brojne epidemiološke studije o primjeni lijekova u trudnoći. Jedno od važnijih istraživanja je suradna studija »Upotreba lijekova u trudnoći« koju je 90-ih godina prošlog stoljeća vodio: *Istituto di ricerche farmacologiche* »Mario Negri« iz Milana, uz sudjelovanje Kliničkoga bolničkog centra iz Zagreba. Istraživalo se, putem anketiranja, uzimanje lijekova u razdoblju trudnoće pri čemu su se vrlo detaljno ispitivali svi parametri vezani za ponašanje majke u trudnoći, za porod i razdoblje babinja.[5,6] U Americi je tijekom 80-ih godina prošlog stoljeća provedena studija o primjeni lijekova u trudnoći na 18 886 žena,[7] a u novije vrijeme rađena su istraživanja na različitim kohortama trudnica korištenjem podataka o primjeni lijekova iz nacionalnih baza podataka.[8,9] U Njemačkoj su također rađena brojna istraživanja propisivanja lijekova u trudnoći.[10–13] U trudnoći treba osobito obratiti pažnju na racionalnu primjenu lijekova. Lijekove tijekom trudnoće treba primjenjivati prema jasnoj indikaciji i strogo propisanoj dozi, kroz dovoljno dug period. Pri primjeni lijekova tijekom trudnoće treba izbjegavati lijekove koji imaju potencijalno štetno djelovanje, osim u slu-

* **Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba** (doc. dr. sc. Josip Čulig, prim. dr. med.; mr. sc. Marcel Leppée, dr. med.; Danijela Štimac, dr. med.; mr. sc. Marina Polić-Vižintin, dr. med.; Andrija-Mišo Damić, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Kuvačić, dr. med.; mr. sc. Tajana Pulanić-Klepac, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porodništvo KB Sestre milosrdnice** (prof. dr. sc. Radoslav Herman, dr. med.; Neven Tučkar, dr. med.); **Klinika za ženske bolesti i porode KB Merkur** (prof. dr. sc. Mario Podobnik, dr. med.); **Klinika za ginekologiju i porodiljstvo OB Sveti Duh** (doc. dr. sc. Ante Klobučar, dr. med.; Sanja Mateša, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. J. Čulig, Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba, Mirogojska cesta 16, 10 000 Zagreb

Primljeno 12. lipnja 2006., prihvaćeno 24. srpnja 2007.

čajevima u kojima je primjena lijeka nužna te bi izbjegavanje liječenja uzrokovalo pogoršanje zdravstvenog stanja majke ili štetnost za ishod trudnoće.[1]

Cilj ovoga rada je prikazati primjenu lijekova u trudnoći u Zagrebu te istražiti važnija odstupanja u odnosu na trenutačne svjetske trendove. Nadalje, cilj je razvrstati upotrebljavane lijekove sukladno klasifikaciji kategorija rizika prema *Food and Drug Administration* (FDA, Uprava za hranu i lijekove u SAD-u)[14] i utvrditi koliko se i kojih lijekova pojedinih kategorija rabi u nas.

Metode

U radu je provedeno presječno istraživanje *(cross-sectional study)* kojim je istraživan uzorak trudnica izloženih djelovanju različitih vrsta lijekova tijekom trudnoće. Istraživanje je provođeno u razdoblju od mjesec dana u četiri zagrebačka rodilišta: Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkoga bolničkog centra u Zagrebu, Klinici za ženske bolesti i porodništvo Kliničke bolnice Sestre milosrdnice, Klinici za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Merkur i Klinici za ginekologiju i porodiljstvo Opće bolnice Sveti Duh. U istraživanju su sudjelovale ukupno 893 rodilje. Istraživanje je provedeno putem jednostavno strukturiranoga standardiziranog upitnika. Upitnik se sastoji od dvije vrste podataka: bolničkih podataka i podataka do kojih se došlo intervjuiranjem majke. Od bolničkih podataka prikupljeni su vitalni podaci o novorođenčetu i podaci o majci vezani uz prethodne porode, uz sadašnji porod i o upotrebi lijekova u vremenu između bolničkog prijma i poroda. Drugi dio upitnika čini intervju majke o dosadašnjoj edukaciji, kontracepciji, posjetima i ultrazvučnim (UZ) pregledima tijekom trudnoće, navikama i o upotrebi lijekova započetoj prije i nastavljenoj tijekom trudnoće te o upotrebi lijekova započetoj tijekom trudnoće prije bolničkog prijma zbog poroda. Rodilje je u prvom tjednu nakon poroda intervjuirao bolnički liječnik-ginekolog detaljno upoznat s kliničkom studijom.

Svi lijekovi klasificirani su u skupine prema Anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova.[15]

U kategorije rizika lijekovi su svrstani prema FDA klasifikaciji (kategorije rizika A, B, C, D, X) lijekova u trudnoći koja je temeljena na podacima iz kontroliranih studija u žena i studija provedenih na životinjama.[14,16–20]

FDA kategorije rizika lijekova u trudnoći su ove:

- A – kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
- B – studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.
- C – studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena. Lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
- D – postoje dokazi humanoga fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija).
- X – studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; ne smiju se rabiti u trudnica ili žena generativne dobi.

Utvrđen je broj i postotak žena koje su uzimale jedan ili više lijekova tijekom trudnoće. Prikazana je potrošnja lijekova po skupinama ATK sustava tijekom promatranog razdoblja trudnoće. Prikazani su najčešće upotrebljavani lijekovi tijekom trudnoće te učestalost primjene lijekova iz pojedinih kategorija rizika prema FDA klasifikaciji.

Pribavljen je pristanak etičkih povjerenstava svih četiriju klinika koje su bile uključene u istraživanje, Zavoda za javno zdravstvo grada Zagreba, Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Središnjeg etičkog povjerenstva za klinička ispitivanja Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske.

Rezultati

Sve 893 rodilje koje su sudjelovale u istraživanju trudnoću su završile porodom zdravog djeteta. Dob rodilja je u rasponu od 17 do 44 godine (tablica 1). Najviše ih je u dobnoj skupini 25–29 godina (37,6%) i 30–34 godine (31,6%). Prema obrazovnoj strukturi, najveći broj žena koje su sudjelovale u istraživanju ima srednju stručnu spremu (63,6%). Udio žena s visokom stručnom spremom je 18,3%, dok ostatak od 18,1% čine žene s nižom stručnom spremom (tablica 2).

Broj i udio žena koje nisu uzimale ni jedan lijek te koje su primale jedan ili više lijekova za vrijeme trudnoće prikazan je na tablici 3.

Za vrijeme trudnoće žene su uzimale prosječno 2,6 lijekova.

Na tablici 4. prikazani su lijekovi uzimani u pojedinim razdobljima trudnoće po glavnim skupinama ATK klasifikacije lijekova. Potrošnja lijekova tijekom trudnoće u deset skupina ATK sustava raste. Neznatan pad potrošnje u trećem trimestru u odnosu na drugi primjetan je u skupini lijekova za koštano-mišićni sustav (M) i u skupini lijekova za sustavne infekcije (J). U razdoblju između prijma u bolnicu radi poroda i poroda obilježja potrošnje lijekova po ovim skupinama značajno se mijenjaju.

ATK – glavna anatomska skupina A (lijekovi s učinkom na probavni sustav i metabolizam). Iz ove skupine tijekom

Tablica 1. *Rodilje prema dobi*
Table 1. *Parturient women by age*

Dobna skupina Age group	Broj N	Postotak (%) Percent (%)
0–19	17	1,9
20–24	138	15,5
25–29	336	37,6
30–34	282	31,6
35–39	103	11,5
≥40	17	1,9
Ukupno / Total	893	100,0

Tablica 2. *Rodilje prema obrazovanju*
Table 2. *Parturient women by education*

Obrazovanje Education	Broj N	Postotak (%) Percent (%)
Bez škole/Uneducated	1	0,1
Niža stručna sprema (NSS) /Lower school	78	8,7
Srednja stručna sprema (SSS) /Secondary school	568	63,6
Viša stručna sprema (VŠS) /Higher school	83	9,3
Visoka stručna sprema (VSS) /Academy	16	18,3
Ukupno/Total	893	100,0

Tablica 3. *Broj lijekova uzimanih u trudnoći*
Table 3. *Number of drugs used in pregnancy*

Broj uzimanih lijekova No. of used drugs	Broj žena i postotak (%) No. of women using drug and percent (%)
0	34 (3,8)
1	259 (29,0)
2	209 (23,4)
3	186 (20,8)
4	99 (11,1)
5	55 (6,2)
6	23 (2,6)
7	16 (1,8)
8	9 (1,0)
9	3 (0,3)
Ukupno/Total	893 (100,0)

trudnoće najviše je poraslo uzimanje *vitaminsko-mineralnog kompleksa*, koje je u prvom tromjesečju uzimalo 289 (32%) trudnica, u drugom 400 (45%), a u trećem 465 (52%). Manje povećanje potrošnje pokazivao je *kalcij* koji su primale 23 (3%) žene u prvom, 31 (4%) u drugom i 32 (4%) u trećem tromjesečju, dok ga prije trudnoće nisu gotovo uopće uzimale. Ove je lijekove tijekom trudnoće uzimalo 74% žena. Neposredno prije poroda znatnije se povećala potrošnja *metoklopramida*, koji je u prvom tromjesečju uzimala jedna žena, a neposredno prije poroda njih 90. Ostatak potrošnje u razdoblju neposredno prije poroda pripada *inzulinu*, koji je kroz čitavu trudnoću uzimalo od 6 u prvom tromjesečju do 10 žena u trećem tromjesečju i neposredno prije poroda, zatim *bisakodilu*, čija se potrošnja povećala u razdoblju neposredno prije poroda s 1 na 3 te *ranitidinu*, koji je tijekom cijele trudnoće uzimala 1 trudnica i *vitaminsko-mineralni kompleks* koji su neposredno prije poroda nastavile uzimati 4 trudnice.

ATK – glavna anatomska skupina N (lijekovi za živčani sustav). Većinu potrošnje ove skupine čini benzodiazepinski psiholeptik *diazepam*, čija se potrošnja povećava s trudnoćom, tako da su ga u prvom tromjesečju uzimale 74 (8%) žene, u drugom 127 (14%), a u trećem 212 (24%) žena. Neposredno prije poroda *diazepam* je primijenjen u 54 rodilje. Od benzodiazepina, jedna je žena uzimala *alprazolam* u drugom trimestru. Na drugome mjestu, s mnogo manjom potrošnjom, nalazi se skupina *analgetika* (N 02) u kojoj najveću potrošnju ima *paracetamol* koji je uzimalo po trimestrima 26, 30 i 32 žene, zatim *acetilsalicilna kiselina* koju je uzimalo 14, 11 i 15 žena te tri žene neposredno prije poroda. *Metamizol* je primijenjen u tri trudnice u prvom te kod jedne u drugom i trećem trimestru, a neposredno prije poroda su ga uzimale četiri trudnice. Po dvije trudnice su u svakom trimestru primale kombinacije *paracetamola s propifenazonom, kofeinom i kodeinom*. Tijekom cijele trudnoće tri su žene uzimale antiepileptike *valpromid* i *karbamazepin*. U trećem trimestru jedna je trudnica primala antidepresiv *sertralin,* dok su njih četiri tijekom cijele razdoblja trudnoće bile na *metadonskoj terapiji* ovisnosti o opioidima.

ATK – glavna anatomska skupina B (lijekovi s učinkom na krv i krvotvorne organe). Najviše su rabljeni *fero-spojevi* za čije je uzimanje značajno da raste od drugog tromjesečja, tako da ih je u prvom tromjesečju uzimalo 87 (10%) trudnica, u drugom 139 (16%), a u trećem 176 (20%). Na drugom je mjestu *folna kiselina*, čija potrošnja tijekom trudnoće pada od 88 (10%) žena u prvom preko 33 (4%) u drugom do samo 15 (2%) u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda *fero-spojeve* je uzimalo još 12 trudnica, dok *folnu kiselinu* nije primala ni jedna. U potrošnji ove skupine sudjeluje još antitrombotik *dalteparin*, koji je primalo sedam žena u prvom, a osam u drugom i trećem tromjesečju te četiri žene neposredno prije poroda. U razdoblju neposredno prije poroda dvije su trudnice uzimale antitrombotik *reviparin*.

ATK – glavna anatomska skupina G (lijekovi s učinkom na urogenitalni sustav i spolni hormoni). U ovoj skupini tijekom trudnoće raste potrošnja *ginekoloških antiinfektiva* i *antiseptika* (G 01). Na vodećem mjestu među ovim lijekovima je *kombinacija oksitetraciklina i nistatina* koju je uzimalo 78 (9%), 123 (14%) i 113 (13%) žena tijekom tri trime-

Tablica 4. *Anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija lijekova – propisivani lijekovi u trudnoći*
Table 4. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification main groups – prescription rates in pregnancy*

ATK glavna skupina /ATC main group	N (%) 1. tromj. 1. trim.	2. tromj. 2. trim.	3. tromj./3. trim. Prije prijma u bolnicu Before hospital admission	3. tromj./3. trim. Poslije prijma u bolnicu After hospital admission	Trudnoća ukupno Pregnancy total
A probavni sustav i metabolizam /A alimentary tract and metabolism	359 (23,3)	507 (32,8)	507 (36,9)	108 (7,0)	1544 (100,0)
N živčani sustav /N nervous system	126 (19,8)	178 (27,9)	271 (42,5)	63 (9,9)	638 (100,0)
B krv i krvotvorni organi /B blood and blood-forming organs	182 (31,2)	182 (31,2)	202 (34,6)	18 (3,1)	584 (100,0)
G urogenitalni sustav i spolni hormoni /G genito-urinary system and sex hormones	143 (26,1)	187 (34,2)	189 (34,6)	28 (5,1)	547 (100,0)
J antiinfektivi za sustavnu upotrebu /J anti-infectives for systemic use	59 (18,6)	115 (36,2)	113 (35,5)	31 (9,8)	318 (100,0)
C kardiovaskularni sustav /C cardiovascular system	27 (13,9)	48 (24,7)	90 (46,4)	29 (15,0)	194 (100,0)
D dermatici /D dermatologicals	20 (12,2)	46 (28,1)	95 (57,9)	3 (1,8)	164 (100,0)
H sustavni hormonski lijekovi osim spolnih hormona /H systemic hormones excl. sex hormones	18 (23,7)	21 (27,6)	29 (38,2)	8 (10,5)	76 (100,0)
R dišni sustav /R respiratory system	7 (16,3)	5 (11,6)	19 (44,2)	12 (27,9)	43 (100,0)
M koštano-mišićni sustav /M musculo-sceletal system	1 (6,7)	4 (26,7)	2 (13,3)	8 (53,3)	15 (100,0)

Tablica 5. *20 najpropisivanijih lijekova u trudnoći*
Table 5. *The most prescribed twenty drugs during pregnancy*

Redni broj /No.	Glavna terapijska skupina /Main therapeutic subgroup	Naziv lijeka /Name of drug	Broj žena koje su uzimale lijek /No. of women using drug	Postotak žena (%) /Percent of women (N=893)
1.	A 11	vitaminsko-mineralni kompleks /vitamin-mineral complex	508	56,9
2.	N 05	diazepam	303	33,9
3.	G 01	oksitetraciklin+nistatin /oxyitetracycline + nystatin	227	25,4
4.	B 03	fero-spojevi/iron drugs	203	22,7
5.	D 01	klotrimazol/clotrimazole	133	14,9
6.	B 03	folna kiselina/folic acid	94	10,5
7.	A 03	metoklopramid /methoclopramide	91	10,2
8.	G 02	ritodrin/ritodrine	88	9,9
9.	C 07	atenolol/atenolol	82	9,2
10.	G 03	didrogesteron /dydrogesteron	61	6,8
11.	A 10	inzulin/insulin	59	6,6
12.	J 01	cefaleksin/cephalexin	55	6,2
13.	J 01	amoksicilin/amoxicillin	47	5,3
14.	A 10	humani izofan-inzulin /human isophan-insulin	72	8,1
15.	N02	paracetamol	47	5,3
16.	A01	fluonatril	40	4,5
17.	J 01	amoksicilin+klavulanska kiselina /amoxicillin+clavulanic acid	38	4,3
18.	J01	cefuroksimaksetil /cefuroximaxetil	38	4,3
19.	A12	Ca-glubionat/Ca-glubionate	37	4,1
20.	C08	verapamil	24	2,3

stra, dok je ovaj lijek neposredno prije poroda primalo pet žena. Potrošnja *mikonazola* kretala se od pet žena u prvom do osam u drugom i sedam u trećem tromjesečju. Tijekom trudnoće u skupini G raste i potrošnja simpatomimetika *ritodrina* s pet u prvom, na 26 žena u drugom i 62 žene koje su primale taj lijek u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda, *ritodrin* je primala 21 trudnica. Za razliku od simpatomimetika i antiinfektiva, potrošnja progestagena *didrogesterona* pada tijekom trudnoće s 54 žene koje su ovaj lijek uzimale u prvom trimestru na 29 u drugom te 7 žena u trećem trimestru. Neposredno prije poroda taj je lijek primala jedna trudnica. Tijekom prvog i početkom drugog tromjesečja jedna je žena uzimala kombinaciju antiandrogena i estrogena, *ciproteronacetat+estradiol*.

ATK – glavna anatomska skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Unutar skupine J tijekom trudnoće uzimani su isključivo antibiotici (J 01). Među antibioticima dominira potrošnja *cefalosporina*. Najviše je uziman *cefaleksin,* i to po trimestrima: 17, 30 i 28, a neposredno prije poroda primijenjen je u jedne trudnice. Tijekom trudnoće rasla je i potrošnja *cefuroksimaksetila* s 10 na 12 i 18 u trećem trimestru te u tri žene neposredno prije poroda. *Cefuroksim* je primjenjivan od drugog trimestra kod dvije žene, u trećem kod jedne i neposredno prije poroda kod njih devet. *Cefazolin* je primijenjen neposredno prije poroda u četiri trudnice. U skupini *penicilina* najveću potrošnju imali su penicilini širokog spektra: *amoksicilin* koji je uzimalo po trimestrima 12, 26 i 16 žena te jedna neposredno prije poroda, i *amoksicilin s klavulanskom kiselinom* koji je primalo po trimestrima 8, 14 i 24 žene. *Ampicilin* je primijenjen u jedne, četiri i jedne žene po trimestrima i u četiri žene neposredno prije poroda. Među penicilinima uskog spektra *benzilpenicilin* je primijenjen u dvije, pet i dvije žene po trimestrima te u dvije žene prije poroda, dok je *benzatin penicilin* primijenjen u jedne žene u prvom i u četiri žene u trećem trimestru. *Kloksacilin* je primijenjen u dvije žene u drugom trimestru i pred porod. U skupini *makrolida* tijekom trudnoće je rasla primjena *azitromicina*, po trimestrima (3, 7, 8), *eritromicina* (1, 2 i 3), dok je *klindamicin* primijenjen u dvije trudnice u prvom i drugom trimestru. *Gentamicin* je primijenjen u dvije trudnice u drugom, tri u trećem trimestru i u četiri neposredno prije poroda. *Norfloksacin* je primala jedna trudnica u drugom i tri u trećem trimestru, a *metronidazol* po jedna trudnica u svakom trimestru.

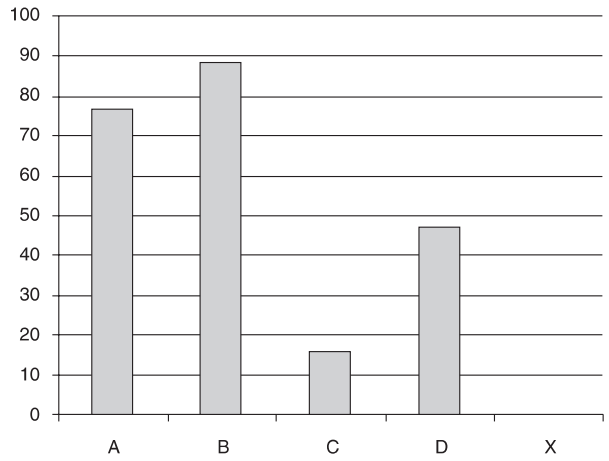
ATK – glavna anatomska skupina C (lijekovi za srčanožilni sustav). Uporaba *atenolola* porasla je od 13 (2%) žena u prvom preko 32 (4%) u drugom do 62 (7%) u trećem tromjesečju. Neposredno prije poroda *atenolol* je uzimalo 15 trudnica. Tijekom trudnoće povećala se potrošnja *verapamila*, koji je u prvom tromjesečju uzimala jedna trudnica, u drugom 11, a u trećem 17 trudnica. Neposredno prije poroda *verapamil* su nastavile trošiti dvije trudnice. Potrošnja *nifedipina* je porasla s tri trudnice, koliko ih je trošilo taj lijek u prvom tromjesečju, na četiri u trećem te na šest koje su trošile *nifedipin* neposredno prije poroda. *Urapidil*, koji nije uziman tijekom razdoblja trudnoće, neposredno prije poroda uzimalo je pet rodilja. *Cilazapril* i *enalapril* trošile su po dvije trudnice u prvom trimestru, a dalje ni jedna, dok je *lizinopril* trošila jedna trudnica u drugom i trećem trimestru.

ATK – glavna anatomska skupina D (lijekovi s učinkom na kožu – dermatici). Manji porast tijekom trudnoće pokazao je *klotrimazol*, koji je u prvom tromjesečju uzimalo 20 (2%) žena, u drugom 44 (5%), a u trećem 94 (11%). Neposredno prije poroda primale su ga tri trudnice. Ostatak potrošnje ove skupine pripada *ekonazolu*.

ATK – glavna anatomska skupina H (sustavni hormonski lijekovi). U ovoj skupini najviše uziman lijek je *levotiroksin*, koji je uzimalo 14 žena tijekom čitave trudnoće, a neposredno prije poroda njih četiri. Potrošnja *tiamazola* se s dvije povećala na pet u trećem trimestru. Ostatak potrošnje u ovoj skupini čine *metilprednizolon* koji su primale tri žene u prvom, šest u drugom i četiri u trećem tromjesečju, *deksametazon*, koji je uzimalo sedam žena samo u trećem trimestru te tri žene neposredno prije poroda, a *oksitocin* je primala samo jedna žena neposredno prije poroda.

ATK – glavna anatomska skupina R (lijekovi za dišni sustav). U ovoj skupini najveći porast potrošnje pokazuje *deksametazon* koji je uzimalo šest trudnica u trećem trimestru te dvanaest trudnica neposredno prije poroda, što čini cjelokupnu potrošnju ove skupine u tom razdoblju. U trećem trimestru povećala se primjena *nafazolina, oksimetazolina, budezonida i salbutamola*, primjena *salmeterola* se smanjila te on nije upotrebljavan u drugom i trećem trimestru, dok se primjena *loratadina* smanjila s tri žene u prvom na dvije u drugom i trećem trimestru. *Aminofilin* su uzimale po dvije žene u drugom i trećem trimestru trudnoće.

Potrošnja lijekova iz *ATK – glavne anatomske skupine M (lijekovi za koštano-mišićni sustav)* tijekom trudnoće je vrlo malena. U prvom trimestru jedna je trudnica uzimala *ketoprofen*, u drugom trimestru tri trudnice i u trećem jedna. *Diklofenak* je primala jedna trudnica u drugom trimestru. Povećana je potrošnja ovih pripravaka neposredno prije poroda.



Legenda/Legend: * FDA – Food and Drug Administration
A kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus /controlled studies on women did not show risk for fetus
B studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena/studies on pregnant animals did not show risk for fetus, but there have been no controlled studies on women
C studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus/animal studies showed teratogenic effect, there have been no controlled studies on women; drug can be given only if potential benefit justifies possible risk for fetus
D postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija)/there is evidence of human fetal risk, but drug benefit can justify possible risk (in life threatening situations, severe disease for which there is no other drug, and disease itself has increased frequency of malformations, e.g. hyperthyreoidism, epilepsy)
X studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; ne smiju se rabiti u trudnica ili žena generativne dobi/studies on animals and women showed teratogenic effect, or evidence of fetal risk has been confirmed by human experience; risk does not justify any potential benefit; they must not be used in pregnant women or in women of reproductive age

Slika 1. *Udio lijekova prema FDA* klasifikaciji rizika u trudnoći (%)*
Figure 1. *Percent of drugs by FDA* classification risks in pregnancy (%)*

Tablica 6. *Broj žena koje su uzimale lijekove iz D i X-skupina FDA* klasifikacije rizika u trudnoći*
Table 6. *No. of women using drugs from D and X FDA risk classification groups in pregnancy*

FDA klasifikacija FDA classification	Lijekovi /Drugs	Broj žena koje su uzimale lijek /No. of women using drug	Postotak žena (%) /Percent of women (%)	Ukupno /Total	Postotak (%) /Percent (%)
D	diazepam /diazepam	303	33,9	428	47,9
	atenolol /atenolol	82	9,2		
	acetilsalicilna kiselina /acetylsalicylic acid	15	1,7		
	metamizol /metamizole	7	0,8		
	doksiciklin /doxicycline	7	0,8		
	tiamazol /thiamazolum	5	0,6		
	valpromid /valpromide	2	0,2		
	Na-valproat /valproic acid	2	0,2		
	lizinopril /lisinopril	2	0,2		
	ketoprofen /ketoprofen	1	0,1		
	karbamazepin /carbamazepine	1	0,1		
	alprazolam /alprazolam	1	0,1		
X	ciproteron +etinilestradiol /cyproterone and ethinilestradiol	1	0,1	1	0,1

* FDA – Food and Drug Administration

Lijekovi iz preostale četiri skupine *ATK sustava (L, P, S i V)* nisu se rabili za vrijeme trudnoće.

Lijekovi koji su najviše davani tijekom trudnoće prikazani su na tablici 5.

Od lijekova čija je primjena počela prije i nastavljena za vrijeme trudnoće na vodećem su mjestu *levotiroksin* i *inzulin*. Od lijekova čija je primjena počela za vrijeme trudnoće, a prije prijma u bolnicu na prvom su mjestu *vitaminsko-mineralni kompleks* koji je uzimalo 56,9% trudnica. Za lijekove uzimane u razdoblju između prijma u bolnicu i poroda značajno je da su se najviše rabili *metoklopramid* (10,1%) i *diazepam* (6,0%).

Slika 1. prikazuje distribuciju potrošnje lijekova prema FDA klasifikaciji rizika u trudnoći. Najviše uzimanih lijekova spada u B-kategoriju (88%), dok u A-kategoriju spada 77% uzimanih lijekova. Skupina C ima udio od 16%. Od kategorija u kojima postoje dokazi humanoga fetalnog rizika kategorija D ima 47,5% udjela u ukupnom uzimanju lijekova u trudnoći, dok je samo jedan lijek (0,1%) iz kategorije X, koja ima dokazano teratogeni učinak.

Tablica 6. prikazuje lijekove kategorija D i X koji su uzimani tijekom trudnoće. Većinu udjela ima diazepam čija je potrošnja rasla tijekom cijele trudnoće te atenolol čija se potrošnja tijekom trudnoće povećala više od tri puta. Acetilsalicilna kiselina pripada kategoriji D u trećem trimestru[14,20] te se i podatak prikazan na tablici 6. odnosi samo na treći trimestar. Isto se odnosi i na ketoprofen, dok lizinopril pripada kategoriji D u drugom i trećem trimestru[14,20] upravo kada se i uzimao u ovome istraživanju. Ciproteron+etinilestradiol pripadaju kategoriji X iako maskulinizirajući učinak na fetus pokazuju ako se uzimaju nakon osmog tjedna trudnoće.[20] Trudnica koja je sudjelovala u ovome istraživanju primala je ovaj lijek i početkom drugog trimestra.

Rasprava

Prema prikazanim rezultatima 96,2% žena u Zagrebu tijekom trudnoće uzima barem jedan lijek. U prosjeku, svaka je trudnica tijekom trudnoće primala 2,6 lijekova, što je manje od europskog prosjeka. Usporedbe sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama pokazuju da je potrošnja lijekova u trudnoći u nas manja nego u većini zemalja; u Francuskoj žene tijekom trudnoće troše prosječno 13,6 lijekova,[21] u Njemačkoj 7,8 lijekova,[4] Nizozemskoj 4,2 lijeka,[22] SAD 3,8,[23] dok je jednaka potrošnji u Danskoj u kojoj se troši 2,6 lijekova.[24,25] Studije o potrošnji lijekova u trudnoći pokazuju da 80–99% trudnica uzima lijekove, i to prosječno od 4 do 7 lijekova. Većina lijekova može proći kroz posteljicu, pa tako može imati i štetno djelovanje na embrio i fetus.[1–4]

Ovo istraživanje je pokazalo da je najčešće uziman lijek među zagrebačkim trudnicama vitaminsko-mineralni kompleks. Prema ovom pokazatelju, Zagreb se ne razlikuje od ostalih sredina u kojima su rađena ovakva istraživanja, a u kojima vitamini i minerali imaju najveći udio u potrošnji lijekova tijekom trudnoće.[4,7]

Uz vitamine se mogu razmatrati antianemici, gdje su među 20 najpropisivanijih lijekova fero-spojevi na 4. i folna

kiselina na 6. mjestu. Željezo se daje u raznim oblicima (fero-sulfat, fero-fumarat), a indiciran je zbog čestih anemija u trudnoći i nakon poroda. Apsorpciju željeza pomaže vitamin C koji trudnice uzimaju daleko najčešće u vitaminsko-mineralnom kompleksu koji sadržava 0,8 g folne kiseline. Folna kiselina je važna u prevenciji defekata neuralne cijevi[26] te je indicirana kod trudnica koje imaju epilepsiju, a uzimaju tzv. starije antiepileptike s antifolatnim učinkom (fenobarbiton, karbamazepin, valproat) i u trudnica koje su prethodno rodile djecu s defektom neuralne cijevi. Preporučena doza za ove trudnice je 4 mg/dan, a za sve ostale 0,4 mg/dan.[27,28] Međutim, za profilaktični učinak potrebno je folnu kiselinu uzimati četiri tjedna prije koncepcije, zato što se neuralna cijev zatvara 28 dana nakon koncepcije.[4] Iako je, prema našem istraživanju, vrlo malen broj žena uzimao folnu kiselinu prije trudnoće kao samostalan lijek (svega 3) i takva je potrošnja folne kiseline bila malena u prvom (3,7%), nešto veća u drugom (9,9%), a smanjivala se u trećem tromjesečju (1,7%), važno je naglasiti da je većina žena uzimala folnu kiselinu unutar vitaminsko-mineralnog kompleksa (40,8% u prvom, 31,1% u drugom i 49,8% u trećem tromjesečju). U zemljama u kojima su rađena ovakva istraživanja, tijekom trudnoće se najviše rabe vitamini i minerali, među kojima najveću potrošnju imaju magnezij i željezo. Postavlja se pitanje racionalne primjene ovih lijekova s obzirom na to da je deficit vitamina i minerala rijedak, a magnezij je široko rasprostranjen u prehrani te se njegova povećana primjena u trudnoći često smatra neopravdanom.[9] Također, postavlja se pitanje racionalne uporabe željeza s obzirom na to da je prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije samo 10% žena tijekom trudnoće anemično. Folna kiselina se obično primjenjuje u razdoblju kada više nema preventivnog učinka.[4] Upotreba vitaminskih dodataka uz folnu kiselinu ojačava zaštitu protiv defekata neuralne cijevi.[29]

Brojna znanstvena istraživanja još ne daju jasan odgovor o potrebi vitaminsko-mineralne nadomjesne terapije u trudnoći. Većina autora zastupa tvrdnju da je za pravilan razvoj fetusa nužna kvalitetna prehrana bogata vitaminima i mineralima, no da, ako se trudnica normalno hrani, unosi sve potrebne hranjive sastojke u dovoljnoj mjeri, pa nema potrebe za nadomjescima.[30,31] Međutim, suvremeni način života i loše prehrambene navike često dovode do nedovoljno kvalitetne prehrane žena u trudnoći, koja bi, uz potrebe za edukacijom trudnica i žena koje planiraju trudnoću, zahtijevala i prehrambene nadomjeske tijekom trudnoće.[32]

Skupina psiholeptika (glavna terapijska skupina N 05) jest nakon vitamina skupina s najvećom potrošnjom tijekom trudnoće, a u njoj cjelokupnu potrošnju čine benzodiazepini, koji se u nas vrlo često i neopravdano propisuju.[33] Među 20 vodećih lijekova po potrošnji tijekom trudnoće diazepam je na 2. mjestu. Uzimalo ga je 33,9% trudnica uz jednu trudnicu koja je dobivala alprazolam. Prema preporukama Australske komisije za evaluiranje lijekova trebalo bi ih izbjegavati tijekom trudnoće i neposredno prije poroda, budući da mogu i kod majke i kod djeteta izazvati ovisnost, a kod djeteta još i sindrom sustezanja. Primjena benzodiazepina u trudnoći i u svijetu je uvelike raširena, iako se većina autora slaže da ih treba izbjegavati, osobito tijekom prvog trimestra te propisivati u najnižoj mogućoj dozi, vrlo kratko vrijeme.[34] Ni FDA ih ne preporučuje, osim u iznimnim slučajevima gdje je korist za majku veća od rizika za plod.[35,36] Stoga se postavlja pitanje opravdanosti široke primjene diazepama tijekom trudnoće u Zagrebu.

Visoku potrošnju tijekom trudnoće ima skupina G, u kojoj dominiraju antiinfektivi i antiseptici (G 01) koje je u trudnoći uzimalo 26,0% žena. Iz te skupine među prvih 20 najpropisivanijih lijekova na 3. mjestu je kombinacija antibiotika (oksitetraciklin+nistatin) u obliku vaginaleta za lokalnu uporabu. Bliski ovoj terapijskoj skupini su antimikotici (D 01) s klotrimazolom, koji zauzima 5. mjesto među najpropisivanijim lijekovima, a koji je uzimalo 14,9% žena kao vaginalni antimikotik.

Visoku potrošnju antibiotika tijekom trudnoće čine u najvećoj mjeri cefalosporini i penicilini, koji su lijekovi izbora u trudnoći.[18]

Visoka pozicija metoklopramida na 7. mjestu posljedica je njegove česte primjene nakon prijma u bolnicu neposredno prije poroda.

U skupini C visoka je potrošnja atenolola koji prema FDA klasifikaciji pripada kategoriji D.[14,20]

S obzirom na FDA klasifikaciju lijekova, iako je postotak žena koje su uzimale lijekove iz skupine X manji od većine svjetskih pokazatelja,[7,8,13] visoka je potrošnja lijekova koji imaju kategoriju D, tako da prema potrošnji rizičnih skupina lijekova Zagreb spada u europski prosjek.[16] U nas se rabi značajno više benzodiazepina, no značajno manje protuupalnih nesteroidnih antireumatika, antiepileptika, antidepresiva i ACE-inhibitora. U gotovo svim zemljama antacidi zauzimaju vrlo visoko mjesto u potrošnji, što kod nas nije slučaj.[4,21] Zabrinjava visoka potrošnja diazepama u trudnoći, koja nema svoje pokriće u stručnim smjernicama.[34–36] Potrošnja acetilsalicilne kiseline se povećala upravo u trećem trimestru kada ovaj lijek dobiva kategoriju D zbog mogućeg utjecaja na prijevremeno zatvaranje ductusa Botalli.[14] Također, nikakvog opravdanja nema činjenica da je metamizol uzimalo sedam žena tijekom trudnoće s obzirom na to da je njegova primjena i izvan razdoblja trudnoće upitna zbog mogućeg izazivanja agranulocitoze, kao najvažnije nuspojave te aplastične anemije.[37–39] Primjena doksiciklina u nas je također nepotrebno visoka s obzirom na činjenicu da su tetraciklini kontraindicirani u trudnoći. [8,14]

Metodološka ograničenja naše studije su u tome da je provedena anketiranjem trudnica i rodilja, pri čemu se ne može isključiti mogućnost pogreške sjećanja te utjecaj stupnja edukacije i osobnosti na valjanost odgovora. Iz tog je razloga dio istraživanja napravljen uvidom u bolničke kartone. Također, trajanje istraživanja ne isključuje mogućnost sezonskih utjecaja na rezultate. Svjetske studije sve više podatke crpe iz informatičkih baza podataka o propisanim lijekovima koje svode mogućnost pogreške na minimum[24] te upućuje na potrebu da i u Hrvatskoj što prije zaživi zdravstveni informatički sustav koji će zdravstvene pokazatelje učiniti transparentnima.

Zaključak

Unatoč navedenim ograničenjima u istraživanju, studija je upozorila na postojanje neracionalne, odnosno, moguće i štetne primjene lijekova u trudnoći u zagrebačkih rodilja te otvorila mogućnosti za unapređenje kvalitete terapije u ovom osjetljivom životnom razdoblju. Neopravdano veliku potrošnju pokazuju prije svih benzodiazepini. Primjena kardiovaskularnih lijekova u trudnoći, među kojima je najviše davan lijek atenolol, također ostavlja mogućnost za unapređenje kvalitete terapije. Posve nepotrebnom čini se uporaba metamizola i doksiciklina u trudnoći. Postavlja se pitanje racionalne primjene vitamina, minerala, željeza i folne kiseline, s obzirom na to da se ovi lijekovi nalaze i u slobodnoj prodaji.

LITERATURA

1. *Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ.* Prescription drugs during pregnancy and lactation – a Finnish register-based study. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:127–33.
2. *De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S i sur.* OECM Working Group. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. J Clin Epidemiol 1999;52:977–82.
3. *Collaborative group on drug use in pregnancy (CGDUP)*. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet 1992;39:185–96.
4. *Egen-Lappe V, Hasford J.* Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60:659–66.
5. *Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G.* Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:325–8.
6. *Marchetti F, Romero M, Bonati M, Tognoni G and the Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP).* Use of psyhotropic drugs during pregnancy. Eur J Pharmacol 1993;45:495–501.
7. *Piper JM, Baum C, Kennedy DL.* Prescription drug use before and during pregnancy in a population. Am J Obstet Gynecol 1987;157:148–56.
8. *Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL i sur.* Prescription use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004;191: 398–407.
9. *Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA i sur.* Correlates of prescription drug use during pregnancy. J Womens Health 2005;14:401–9.
10. *Hoffmann A, Jager O, Peiker G, Reimann I.* Drug use in pregnancy: East German data of an international collaborative study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1992;30:462–4.
11. *Reimann I, Karpinsky C, Hoffmann A.* Epidemiological data on drug use during pregnancy in Thuringia, East Germany. Int J Clin Pharmacol Ther 1993;34:80–3.
12. *Irl C, Hasford J, and the PEGASUS-Study Group.* The PEGASUS project – a perspective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35:572–6.
13. *Egen V, Roesch C, Steinbicker V, Hasford J.* Drug utilization during pregnancy – a comparison between East and West Germany. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:S148–S9.
14. Perinatology.com. Drugs in Pregnancy and Breastfeeding. FDA categories. http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm
15. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology Oslo 2005.
16. *Bulat M, Geber J, Lacković Z.* Medicinska farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
17. *Živković R.* Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
18. *Vrhovac B. i sur.* Farmakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
19. *Kunec-Vajić E.* Farmakokinetika. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
20. *Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* Drugs in pregnancy and lactation, 2. izd. Baltimore: Williams &Wilkins; 1998.
21. *Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL.* Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000;356(9243): 1735–6.
22. *De Jong-van den Berg LTW, van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H.* Investigating drug use in pregnancy. Methodological problems and perspectives. Pharm Weekbl (Sci) 1991;13: 32–8.
23. *Mirkin BL.* Perinatal pharmacology and therapeutics. New York: Academic Press; 2003.
24. *Oslen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, Oslen J, Steffensen FH.* Prescribing during pregnancy and lactation with reference to Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78(8):686–92.
25. *Oslen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg L, Oslen J, Sorensen HT.* Drug use in first pregnancy and lactation: a population based survey among Danish women. The EUROMAP Group. Eur J Clin Pharmacol 1999;55(29):139–44.
26. *Van Rooij IA, Ocke MC, Straatman H, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP.* Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without clef palate. Prev Med 2004;39(4):689–94.
27. *Pitkin RM.* Folate and neural tube defects. Am J Clin Nutr 2007;1: 285S–288S.
28. *Czeizel AE.* Folic acid: a public-health challenge. Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases, Budapest.
29. *Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G.* Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2006;28(8):680–9.
30. *Jackson AA, Robinson SM.* Dietary guidelines for pregnancy: a review of current evidence. Public Health Nutr 2001;4 (2B):625–30.
31. *Kind KL, Moore VM, Davies MJ.* Diet around conception and during pregnancy- effects on fetal and neonatal outcomes. Reprod Biomed 2006;12(5):532–41.
32. *Glenville M.* Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based? Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18(6):642–7.
33. *Štimac D, Vukušić I, Čulig J i sur.* Izvanbolnička potrošnja lijekova u gradu Zagrebu u 2002. i 2003. godini. Pharmaca 2004;42:174–89.
34. *Iqbal MM, Sobhan T, Aftab SR, Mahmud SZ.* Diazepam use during pregnancy: a review of the literature. Del Med J 2002;74(3):127–35.
35. Guidelines for the clinical evaluation of psychoactive drugs in infants and children, US Dept. Hlth. Education and Welfare. Washington: FDA 79–3055; 1979.
36. *Einarson A, Vega CP.* The safety of psychotropic drug use during pregnancy: a review. Med Gen Med 2005;7(4):3.
37. *Ibanez L, Vidal X, Ballarin E i sur.* Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869–74.
38. *Backstrom M, Hagg S, Mjorndal T i sur.* Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2002;11:239–45.
39. *Ibanez L, Vidal X, Ballarin E i sur.* Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2005;60:821–9.
40. http://www.euro.who int./Document/E88101.pdf