

# Znanje i stavovi studenata Medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja

---

**Sladović, Alen**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:917256>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Alen Sladović**

**ZNANJE I STAVOVI STUDENATA MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU O  
KORIŠTENJU LIJEKOVA U TRUDNOĆI I TIJEKOM DOJENJA**

**Diplomski rad**

**Akademski godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Joško Božić**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Alen Sladović**

**ZNANJE I STAVOVI STUDENATA MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU O  
KORIŠTENJU LIJEKOVA U TRUDNOĆI I TIJEKOM DOJENJA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Joško Božić**

**Split, rujan 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74 sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** izv. prof. dr. sc. Joško Božić

**Pomoć pri izradi:** doc. dr. sc. Josipa Bukić

### **ZNANJE I STAVOVI STUDENATA MEDICINSKOG FAKULTETA U SPLITU O KORIŠTENJU LIJEKOVA U TRUDNOĆI I TIJEKOIM DOJENJA**

Alen Sladović, broj indeksa: 230

#### **Sažetak**

**Cilj:** Utvrditi znanje i stavove studenata medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja.

**Materijal i metode:** U istraživanju su sudjelovali studenti medicine, dentalne medicine i farmacije s Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2021./2022.. Znanje i stavovi studenata su ispitani anketom koja je sadržavala 25 pitanja podijeljenih u 3 dijela za čiju su pripremu korišteni prethodno objavljeni upitnici.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 229 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, od čega je 67 studenata medicine, 39 studenata dentalne medicine i 123 studenta farmacije. Najveći udio činili su studenti ženskog spola, a samo trećina studenata bila je muškog spola. Polovicu studenata činili su studenti farmacije, a najveći udio, gotovo četvrtinu, činili su studenti šeste godine studija. Veliki udio svih studenata prepoznao je da će se lijekovi korišteni za kronične bolesti možda morati prilagoditi tijekom trudnoće. Najveći broj studenata svih studija navelo je krvarenje kao mogući učinak primjene lijekova u trudnoći, 85,6%. Najveći udio studenata farmacije smatrao je da se tijekom trudnoće smiju koristiti bezreceptni lijekovi, ali da ljekarnik mora dati sve potrebne savjete i informacije, 61,7%, u usporedbi s 8,3% studenata dentalne medicine i 30% studenata medicine,  $p=0,03$ .

**Zaključak:** Veliki je udio studenata medicine i farmacije prepoznao potrebu za prilagodbom lijeka u trudnoća koje pate od kronične bolesti, u usporedbi sa studentima dentalne medicine. Većina studenata svjesna je kako utjecaja lijeka na fetus, tako i utjecaja lijeka na ženu. Međutim, uočena je potreba za povećanjem edukacije na formalnoj razini obrazovanja.

**Ključne riječi:** farmacija, medicina, dentalna medicina, trudnoća, dojenje

**Rad sadrži:** 42 stranica, 3 slike, 4 tablice i 43 literaturnu referencu

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. izv. prof. dr. sc. Joško Božić - mentor
2. prof. dr. sc. Renata Pecotić
3. doc. dr. sc. Dario Leskur - predsjednik povjerenstva

**Datum obrane:** 07.10.2022.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14  
**Mentor:** Joško Božić, MD, PhD, prof.  
**Technical assistance:** Asst. prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD

### **KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF THE STUDENTS OF THE FACULTY OF MEDICINE IN SPLIT ABOUT THE USE OF MEDICINES IN PREGNANCY AND WHILE BREASTFEEDING**

Alen Sladović, index number: 230

#### **Summary**

**Objectives:** To determine the knowledge and attitudes of students of the Faculty of Medicine in Split about the use of medicines during pregnancy and while breastfeeding

**Material and methods:** Students of medicine, dental medicine and pharmacy from the Faculty of Medicine in Split participated in the research in the academic year 2021/2022. The knowledge and attitudes of the students were examined with a survey that contained 25 questions divided into 3 parts for the preparation of which previously published questionnaires were used.

**Results:** A total of 229 students of the Faculty of Medicine of the University of Split participated in the research, of which 67 were medical students, 39 were dental students, and 123 were pharmacy students. The largest share was made up of female students, and only a third of students were male. Half of the students were pharmacy students, and the largest share, almost a quarter, were sixth-year students. A large proportion of all students recognized that medications used for chronic diseases may need to be adjusted during pregnancy. The largest number of students of all studies mentioned bleeding as a possible effect of medication during pregnancy, 85.6%. The largest share of pharmacy students believed that over-the-counter drugs can be used during pregnancy, but that the pharmacist must provide all necessary advice and information, 61.7%, compared to 8.3% of dental students and 30% of medical students,  $p=0,03$ .

**Conclusion:** A large proportion of medical and pharmacy students recognized the need for medication adjustment in pregnant women suffering from chronic diseases, compared to students of dental medicine. Most students are aware of both the effect of the drug on the fetus and the effect of the drug on the woman. However, the need to increase education at the formal level of education was observed.

**Key words:** pharmacy, medicine, dental medicine, pregnancy, breastfeeding

**Thesis contains:** 42 pages, 3 figures, 4 tables and 43 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Joško Božić, MD, PhD, prof. - supervisor
2. Renata Pecotić, PhD, prof
3. Dario Leskur, asst. prof., PhD - chair person

**Defense date:** 07.10.2022.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Farmakokinetički parametri u trudnoći .....                              | 2  |
| 1.2. Talidomidska katastrofa .....  | 4  |
| 1.3. Primjena lijekova u dojilja.....   | 5  |
| 1.4. Bezreceptni analgetici i antipiretici u trudnoći i tijekom dojenja ..... | 6  |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....   | 9  |
| 3. MATERIJALI I METODE.....   | 11 |
| 3.1. Ispitanici .....   | 12 |
| 3.2. Ustroj i protokol istraživanja .....                                     | 12 |
| 3.3. Statistička analiza.....   | 13 |
| 4. REZULTATI.....   | 14 |
| 5. RASPRAVA .....   | 20 |
| 6. ZAKLJUČCI.....   | 24 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....   | 26 |
| 8. SAŽETAK .....  | 31 |
| 9. SUMMARY .....  | 33 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....   | 35 |

## **Zahvala**

*Zahvaljujem cijenjenom mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću, dr. med. na ukazanom povjerenju, prenesenom znanju i stručnom vodstvu.*

*Hvala dragoj doc. dr. sc. Josipi Bukić, mag. pharm. na iznimnoj susretljivosti, korisnim savjetima, uloženom trudu i pruženoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada.*

*Posebnu zahvalu bih uputio svojoj obitelji i djevojci zbog kojih je ovaj put bio mnogo lakši te zabavniji.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Farmakokinetički parametri u trudnoći

Kontrolirani klinički pokusi na području kliničke farmakologije u trudnoći se ne provode zbog etičkih razloga. Studije pokazuju da 80-99% trudnica uzima barem jedan lijek tijekom trudnoće (1). U prospektivnoj, longitudinalnoj kohortnoj studiji ispitivana je učestalost primjene lijekova tijekom trudnoće. Od 9546 sudionica njih 9272 (97,1%) je uzelo bar jedan lijek tijekom trudnoće od čega je njih 9139 (95,7%) uzelo lijek tijekom prvog trimestra. Najčešća korištena skupina lijekova u trudnoći su antiemetici i lijekovi s učinkom na gastrointestinalni sustav, antibiotici te analgetici (2).

Za vrijeme trudnoće u većini organskih sustava se događaju značajne anatomske i fiziološke promjene. Očekivano, značajne promjene se događaju i u farmakokinetici (3). Farmakokinetika opisuje vremenski tijek koncentracije lijeka u tijelu. Ona uključuje apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijeka (4).

Apsorpcija lijeka opisuje kretanje lijeka od mjesta primjene do sistemske cirkulacije. Obično se karakterizira kao bioraspoloživost, odnosno postotak aktivnog lijeka koji dopijeva u sistemska cirkulaciju. Izuzev intravaskularne primjene lijeka, čija bioraspoloživost iznosi 100%, većina lijekova se primjenjuje peroralno gdje su varijacije u apsorpciji najizraženije. Apsorpcija i bioraspoloživost lijeka su preduvjet farmakološkog učinka. Promjene u apsorpciji mogu utjecati na terapijski neuspjeh primijenjenog lijeka. Za peroralno primijenjene lijekova bioraspoloživost ovisi o količini apsorbiranog lijeka kroz intestinalni epitel, metabolizmu prvog prolaska, pH želuca, hrani i vremenu prolaska hrane kroz crijevo te transportnim proteinima. Mučnina i povraćanje u ranoj trudnoći mogu smanjiti količinu lijeka dostupnu za apsorpciju nakon oralne primjene. Smanjena je produkcija želučane kiseline, dok je izlučivanje sluzi povećano, što dovodi do povećanja želučanog pH. U trudnoći se usporava motilitet gastrointestinalnog sustava što dodatno utječe na bioraspoloživost. Sveukupno gastrointestinalne promjene u trudnoći imaju minimalan utjecaj na bioraspoloživost lijeka (4).

Distribucija opisuje raspodjelu lijeka između tkiva i tjelesnih tekućina. Farmakokinetički parametar koji opisuje distribuciju je volumen distribucije. Ona opisuje odnos između količine lijeka u tijelu i koncentracije u plazmi. To je zapravo volumen koji bi lijek zauzimao kada bi koncentracija lijeka bila svugdje jednaka kao u plazmi (5). Volumen distribucije je koristan parametar u procjeni doze potrebne za postizanje određene koncentracije u plazmi, što izravno utječe na terapijske učinke i nuspojave lijeka. Različiti čimbenici utječu na distribuciju lijeka kao što su perfuzija tkiva, topljivost lipida,

koncentracija proteina plazme. U trudnoći dolazi do povećanja volumena izvanstanične tekućine i ukupne tjelesne tekućine što povisuje volumen distribucije hidrofilnih lijekova, odnosno smanjuje njihovu koncentraciju u plazmi. Dodatno, masno tkivo majke se poveća otprilike 4 kilograma povećavajući volumen distribucije lipofilnih lijekova. Smanjenjem koncentracije albumina i kiselog alfa 1-glikoproteina dolazi do smanjenja vezanja lijekova na proteina plazme. To dovodi do povećanja koncentracije slobodnog lijeka u plazmi što u konačnici dovodi do promijenjenog terapijskog odgovora (4).

Metabolizam lijekova uključuje kemijsku modifikaciju lijeka putem specijaliziranih enzimskih sustava. Neki lijekovi koji se primjenjuju kao neaktivni predlijekovi metaboličkim se putem pretvaraju u aktivnu formu. Ipak, za većinu lijekova metabolizam dovodi do gubitka aktivnosti lijeka. Postoji velika varijabilnost u aktivnosti metaboličkih enzima u ovisnosti o etičkoj pripadnosti, spolu, dobi i enzimskom polimorfizmu. Jetra je glavni organ zadužen za metabolizam većine lijekova. Drugi organi, uključujući crijeva i placentu također mogu pridonijeti metabolizmu određenih lijekova. Metabolizam lijekova u jetri uključuje reakcije faze 1 (oksidacija, redukcija ili hidroliza) koje povećavaju polarnost molekule lijeka. Nakon faze 1 u većini slučajeva slijedi faza 2 (konjugacije) s glukuronskom kiselinom ili sulfatom, povećavajući izlučivanje lijekova putem urina ili žuči. Glavni enzimi u oksidativnim reakcijama faze 1 su enzimi porodici enzima citokrom P450 (CYP enzimi). Aktivnost enzima CYP3A4, CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9 je povišena tijekom trudnoće, dok se aktivnost enzima CYP1A2 i CYP2C19 snižena tijekom trudnoće. Promjene u aktivnosti enzima tijekom trudnoće mogu utjecati na doze primijenjenih lijekova. Za lijekove s uskim terapijskim indeksom, povećani metabolizam može dovesti do pogrešnih doza lijeka te samim tim do pogoršanja kontrole bolesti (4).

Eliminacija lijeka putem bubrega ovisi o glomerularnoj filtraciji, tubularnoj sekreciji i reapsorpciji. Glomerularna filtracija se poveća za 50% tijekom prvog trimestra trudnoće i nastavlja rasti do zadnjeg tjedna trudnoće. Iako tijekom trudnoće dolazi do ujednačenog povećanja glomerularne filtracije zbog razlike u transportu kroz bubrežne tubule, sekrecije i reapsorpcije, učinci lijekova koji se izlučuju putem bubrega su različiti (4).

## 1.2. Talidomidska katastrofa

Krajem 50-ih godina prošlog stoljeća njemačka tvrtka Chemie-Grünenthal stavila je na tržište lijek talidomid zaštićenog naziva Contergan. Nedugo iza njih Engleska je učinila isto te stavila lijek na tržište pod nazivom Distaval (6). Talidomid je bio opisan kao nebarbituradni hipnotik i sedativ koji je bio lišen stvaranja ovisnosti (7). Kasnije je uočen njegov utjecaj na jutarnju mučninu kod trudnica te se talidomid koristio kao antiemetik(8). Testiranja koja su bila provedena na modelima glodavaca nisu pokazala nikakvu toksičnost i lijek se smatrao neškodljiv za ljude (7). Zbog toga je postao dostupan kao bezreceptni lijek u mnogim državama. Talidomid je bio registriran u 46 zemalja diljem svijeta koristeći drugačija imena. Postao je jedan od najbolje prodavanih lijekova širom svijeta sve do njegove zabrane u studenom 1961. godine (9).

Više od 10000 djece čije su majke uzimale talidomid tijekom trudnoće su rođeni sa strukturnim malformacijama. Te malformacije su uključivale fokomeliju, stanje u kojem duge kosti ekstremiteta nedostaju ili su skraćene. Nažalost talidomid je utjecao i na druge sustave kao što su oči, uši, kardiovaskularni sustav, gastrointestinalni sustav, spolni sustav, mokraćni sustav. Zbog toga više od 40% djece je preminulo u prvim godinama života (8). Australski ginekolog Dr William McBride i Njemački pedijatar Dr Widukind Lenz, 1961. godine, su neovisno jedan o drugom uočili povezanost primjene talidomida u trudnoći s kongenitalnim malformacijama. U Sjedinjenim Američkim Država talidomid nikad nije bio odobren i stavljen na tržište. Dr. Frances Kelsey, američka liječnica i farmakologinja nikad nije odobrila talidomid zbog manjka sigurnosnih podataka i sumnje da talidomid uzrokuje periferni neuritis (7).

Katastrofa izazvana teratogenim učincima talidomida uzorkovala je uspostavljanje nekih regulativnih tijela kao što je United Kingdom's Committee on the Safety of Drugs te jačanje postojećih kao što je U.S. Food and Drug Administration. Pregledom objavljene publikacije potvrđeno je da su pretklinička ispitivanja talidomida bila površna te da nikad nije bio korišten kod gravidnih životinja prije korištenja kod trudnica. Nedugo nakon povlačenja s tržišta ispitivanja na laboratorijskim životinjama pokazala su fetalnu toksičnost. Pravovremeno ispitivanje toksičnosti na laboratorijskim životinjama moglo je spriječiti katastrofu uzrokovanu talidomidom (10).

Iako je teratogeni učinak talidomida dokazan on se vratio na tržište. Danas se talidomid smatra klinički učinkovitim lijekom. Primarna indikacija za njegovu primjenu je

multiplim mijelom, ali pod strogim nadzorom (11). Koristi se u kombinaciji s melfalanom i prednizonom kao prva linija liječenja multipla mijeloma kod osoba u dobi od 65 godina i starijih ili onih nepodobnih za kemoterapijsko liječenje visokim dozama (12).

### 1.3. Primjena lijekova u dojilja

Zbog neprikladnih savjeta mnoge dojilje prestaju dojiti ili izbjegavaju uzimanje osnovnih lijekova zbog straha od štetnih učinaka na njihovu dojenčad. Ovakav oprezan pristup u mnogim slučajevima je nepotreban. Samo mali dio lijekova je kontraindiciran tijekom dojenja ili povezan sa štetnim učincima u dojenčadi (13). Opće je poznato da je dojenje, zbog brojnih blagotvornih učinaka na zdravlje djeteta i majke, najbolji način prehrane dojenčadi (14). Preporučljivo je da se dijete u prvih 6 mjeseci života hrani sa što više majčinog mlijeka. Postoje jasni dokazi da majčino mlijeko štiti dijete od infekcija. Majčino mlijeko je bogato protutijelima, uključujući faktore koji imaju antimikrobne i protuupalne učinke (15). Liječnik ima iznimno važnu ulogu i trebao bi biti u stanju procijeniti omjer koristi i rizika za majku i dijete (14). Važno je znati kako lijekovi prelaze u majčino mlijeko i koji faktori na to utječu (15).

Pasivna difuzija je primarni put kojim lijekovi prelaze u majčino mlijeko (16). Omjer koncentracije lijeka u mlijeku i majčinoj plazmi koristi se za procjenu količine lijeka koja se nudi dojenčetu (17). Lijekovi koji imaju nizak omjer koncentracije lijeka u mlijeku i plazmi manje dopijevaju u majčino mlijeko (18). Na koncentraciju lijeka u majčinoj plazmi utječe volumen distribucije te lijekovi s velikim volumenom distribucije imaju nižu plazma koncentraciju, a samim tim i nižu koncentraciju u mlijeku. Prelazak lijeka u majčino mlijeko također je pod utjecajem količine lijeka vezanog za proteine plazme majke. Slobodni, nevezani lijekovi u većoj mjeri prelaze u majčino mlijeko u odnosu na lijekove koji se vežu za proteine plazme. Lijekovi niske molekularne mase mnogo lakše prelaze u majčino mlijeko i ostvaruju više koncentracije u mlijeku. Lijekovi prelaze membranu u neioniziranom obliku. Majčino mlijeko je nešto kiseliije ( $\text{pH} \approx 7,2$ ) u odnosu na majčinu plazmu ( $\text{pH} \approx 7,4$ ). Slabe organske baze prelaze membranu i u kiselom mediju prelaze u svoj ionizirani oblik te ostaju zarobljeni u majčinom mlijeku. Liposolubilni lijekovi mnogo lakše prelaze membrane od hidrosolubilnih lijekova (16).

Ako je beba izložena lijeku u mlijeku, nekoliko čimbenika određuje postoji li učinak. Hranjenjem bebe neposredno prije nego što majka popije lijek osigurava se najniža koncentracija lijeka koju dijete primi. Prijevremeno rođene bebe i novorođenčad imaju manji kapacitet metabolizma i izlučivanja lijekova. Prisutnost lijeka u majčinom mlijeku ne mora nužno dovesti do značajne izloženosti djeteta. Dječja crijeva mogu razgraditi ili uništiti lijek, te izostaje učinak. Volumen majčinog mlijeka koje dijete primi također igra ulogu o učinku lijeka. Relativna doza za dojenčad je doza primljena putem majčinog mlijeka u odnosu na majčinu dozu i izražava se u postocima. Relativna doza za dojenčad iznad 10% predstavlja zabrinutost ali to je rijetko. Djetetova dob također utječe na učinak lijeka. Metabolizam i kapacitet izlučivanja djeteta pri rođenju samo su trećina onoga što je u dobi od 7-8 mjeseci (16).

Samo nekoliko lijekova predstavlja klinički značajan rizik za dojenčad. Općenito dojilje ne smiju uzimati antineoplastike, lijekove podložne zlouporabi, neke antikonvulzive, ergot alkaloida, a potrebno je pratiti razinu amiodarona, ciklosporina i litija (19).

#### 1.4. Bezreceptni analgetici i antipiretici u trudnoći i tijekom dojenja

Mnoge žene moraju uzimati lijekove tijekom trudnoće. Svake godine u Sjedinjenim Američkim Država bude više do 6 milijuna trudnoća, a čak 50% trudnica kaže da koriste barem jedan lijek (20). Analgetici i antipiretici su jedni od najčešće korištenih skupina lijekova u trudnoći. Više od 60% žena se izjasnilo da je koristilo analgetike i antipiretike tijekom trudnoće, bilo da ih je propisao liječnik ili su korištene u vidu samoliječenja (21). U najčešće korištene analgetike i antipiretike dostupne u Republici Hrvatskoj spadaju paracetamol, nesteroidni protuupalni lijekovi (ibuprofen), acetilsalicilna kiselina (22). Trudnice kao i dojilje bi se trebale prije kupnje i upotrebe posavjetovati s liječnikom ili ljekarnikom o sigurnoj primjeni lijeka (23).

Paracetamol je učinkovit analgetik i antipiretik. Maksimalna pojedinačna doza iznosi 1 g, a maksimalna dnevna doza 4 g (24). Američka agencija za hranu i lijekove dala je paracetamolu ocjenu B za primjenu tijekom sva tri trimestra trudnoće, što znači da reprodukcije studije na životinjama nisu pokazale povišen fetalni rizik, ali nema kontroliranih studija u humanoj trudnoći, ili su reprodukcije studije na životinjama pokazale neželjene učinke što nije potvrđeno kontroliranim studijama u žena koje su uključile

ekspoziciju lijeka u 1. trimestru (25). Općenito, paracetamol u trudnoći treba primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja (24). Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali količina koja se izlučuje u majčino mlijeko je premala da bi naštetila dojenčetu (24). Ako dojena beba treba koristiti suspenziju paracetamola, prienos paracetamola iz plazme majke u mlijeko je premalena, obje mogu uzimati lijek u punoj dozi (23).

Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek s protuupalnim, analgetskim i antipiretskim djelovanjem. Terapijski učinak ostvaruje inhibicijom enzima ciklooksigenaze posljedično dovodeći do smanjene produkcije prostaglandina. Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i embrio/fetalni razvoj. Povišen je rizik od pobačaja, kardijalnih malformacija i gastroshize. Rizik se povećava s dozom i vremenom trajanja liječenja (26). Ibuprofen je kontraindiciran nakon 28. tjedna trudnoće zbog povećanog rizika od preranog zatvaranja ductus arteriosus i oštećenja funkcije bubrega fetusa (27). Američka agencija za hranu i lijekove dala je ibuprofenu ocjenu C za primjenu u prva dva trimestra trudnoće, što znači da su studije na životinjama pokazale neželjene učinke na fetus, ali nema kontroliranih studija u žena. U trećem trimestru ibuprofen ima ocjenu D za primjenu tijekom trudnoće, što znači da postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik ako je lijek potreban u za život opasnoj situaciji (1). Ibuprofen u malim koncentracijama prelazi majčino mlijeko ali uvijek treba procijeniti omjer koristi i rizika i primjenjivati ga s oprezom (23, 26).

Acetilsalicilatna kiselina pripada skupini kiselih nesteroidnih protuupalnih lijekova s analgetičkim, antipiretičkim i protuupalnim svojstvima. Njezino djelovanje posljedica je ireverzibilne inhibicije ciklooksigenaze, enzima koji sudjeluje u nastanku prostaglandina. Kao i kod ibuprofena inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i embrio/fetalni razvoj (28). Acetilsalicilatna kiselina prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove ima ocjenu D za primjenu tijekom trudnoće, što znači da postoje dokazi humanog fetalnog rizika te korist primjene mora opravdati mogući rizik (1). Jedina indikacija za primjenu acetilsalicilatne kiseline je preeklampsija. To je hipertenzivni poremećaj trudnoće. Pogoda 2-8% trudnoća diljem svijeta i značajan je uzrok maternalnih i perinatalnih morbiditeta i mortaliteta. U trudnica se razvija hipertenzija i proteinurija, a može doći i do sistemske disfunkcije organa. Niske doze acetilsalicilatne kiseline preporučuju se za profilaksu u visokorizičnim populacijama (29). Acetilsalicilatna kiselina u dozama od 75 do 300 mg je antiagregacijski lijek stoga se koristi u liječenju različitih vaskularnih bolesti (30).

Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u djece mlađe od 16 godina zbog opasnosti od razvoja Reyeovog sindroma (28). Reyeov sindrom je rijetka i potencijalno smrtonosna pedijatrijska bolest definirana kao akutna neupalna encefalopatija s masnim zatajenjem jetre. Australški patolog R.D.K. Reye je prvi opisao ovaj sindrom 1963. godine. Kod djece Reyeov sindrom se manifestira povraćanjem i smetenosti koje brzo napreduje do kome i smrti (31). Upravo zbog Reyeovog sindroma majke bi trebale prestati dojiti dijete ili uzimati acetilsalicilatnu kiselinu. Iako je koncentracija acetilsalicilatne kiseline u majčinom mlijeku vrlo mala, zbog pogodnijih alternativa, potrebno ju je izbjegavati (23,28).

Kodein u Republici Hrvatskoj je registriran samo u kombinaciji s paracetamolom (22). Kodein je slabi analgetik s centralnim djelovanjem i blagi antitusik. Kodein se u organizmu pretvara u morfin koji ispoljava učinak putem  $\mu$ -opioidnih receptora (32). Primjenu kodeina tijekom i nakon trudnoće treba izbjegavati zbog opasnosti od nastanka respiratorne depresije u novorođenčadi, smanjenje porođajne težine i prijevremenog poroda (32-33). Dojilje ne smiju uzimati kodein tijekom trudnoće. Pri normalnim terapijskim dozama mala koncentracija kodeina prelazi u majčino mlijeko i malo je vjerojatno da će imati značajan utjecaj na dojenče (32). Ipak, velik utjecaj na učinak kodeina ima farmakogenetika (34). Ako je majka vrlo brzi metabolizator CYP2D6, može doći do povišenja razine aktivnog metabolita morfina u majčinom mlijeku što može imati fatalne posljedice (32). Korištenje kodeina kod majke tijekom dojenja može uzrokovati pospanost i umor dojenčeta, depresiju središnjeg živčanog sustava, bradikardiju, a moguće čak i smrt (23,34). Ako je potrebno kodein treba primjenjivati u što nižoj dozi, vremenski što kraće (23).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovog istraživanja je utvrditi znanje i stavove studenata medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja.

Hipoteze:

1. Postojat će razlike u znanju studenata medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja

2. Postojat će razlike u stavovima studenata medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ispitanici

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su studenti farmacije, medicine i dentalne medicine svih godina studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2021./2022.. U istraživanje nisu bili isključeni studenti medicine na engleskom jeziku s obzirom da je anketa bila izrađena samo na hrvatskom jeziku.

### 3.2. Ustroj i protokol istraživanja

Kako bi se ispitala znanja i stavovi studenata provedeno je presječno istraživanje putem anonimnog anketnog upitnika tijekom srpnja i kolovoza 2022. godine. Podaci su prikupljeni online putem *Google Forms* obrasca čija poveznica je proslijeđena svim studentima farmacije, medicine i dentalne medicine u Splitu uz pomoć studenata predstavnika godina i kolega. Provođenje ovog istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno te su ispitanici bili obaviješteni da ispunjavanjem upitnika daju svoj informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju.

Pretraživanjem literature pronađen je veći broj istraživanja koja su korištena za sastavljanje upitnika korištenog u ovome istraživanju (35-38). Sam anketni upitnik sadrži ukupno 25 pitanja te se sastoji od tri dijela. Za njegovo ispunjavanje potrebno je 10-ak minuta. Prvi dio obuhvaća prikupljanje sociodemografskih podataka kao što su spol, dob, studij, godina studija.

Drugi dio sadrži 9 pitanja o primjeni lijekova tijekom trudnoće s odgovorima o tome treba li prestati uzimati lijekove za kronične bolesti tijekom trudnoće, u kojem periodu trudnoće je sigurno koristiti lijekove, utjecaju lijekova na fetus i na trudnicu s odgovorima da/ne/ne znam, primjeni bezreceptnih lijekova tijekom trudnoće i u kojim indikacijama, te slaganje ispitanika s tvrdnjama gdje su mogući odgovori slažem se/ne slažem se/nisam siguran. Treći dio sadrži 12 pitanja o primjeni lijekova tijekom dojenja gdje se provjerava stav ispitanika o tvrdnjama s mogućim odgovorima slažem se/ne slažem se/nisam siguran, izvor informacija, znanje o karakterističnim nuspojavama pojedinih lijekova i sigurnosti primjene lijekova tijekom dojenja te slaganje ispitanika s tvrdnjama gdje su mogući odgovori

slažem se/nisam siguran/ne slažem se/u potpunosti se ne slažem. Zadnje pitanje ispituje tko je po mišljenu ispitanika odgovoran za pružanje informacija o upotrebi lijekova tijekom dojenja.

### 3.3. Statistička analiza

Rezultati ovog istraživanja su prikazani kao brojevi i postotci. Prikupljeni anketni odgovori su prikazani u tablici programa *Microsoft Office Excel 2021*. te je napravljena deskriptivna statistička analiza. Za statističku obradu korišten je *MedCalc* program (v.11.5.1.0, *MedCalc Software, Ostend, Belgija*). Pri obradi statističke značajnosti kategorijskih varijabli korišten je Hi-kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

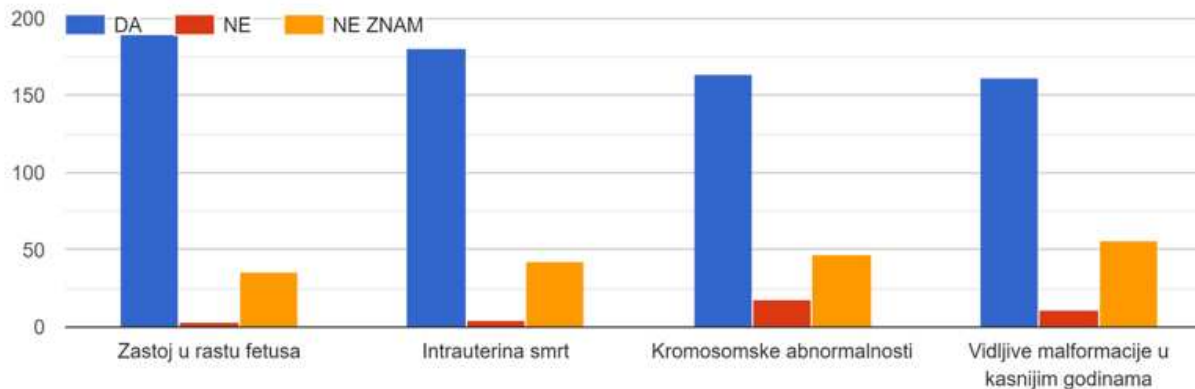
## **4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 229 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Demografske karakteristike uključenih studenata prikazane su u Tablici 1. Većinski udio činili su studenti ženskog spola, a samo trećina studenata bila je muškog spola. Polovicu studenata činili su studenti farmacije, a najveći udio, gotovo četvrtinu, činili su studenti šeste godine studija.

Tablica 1. Demografske karakteristike

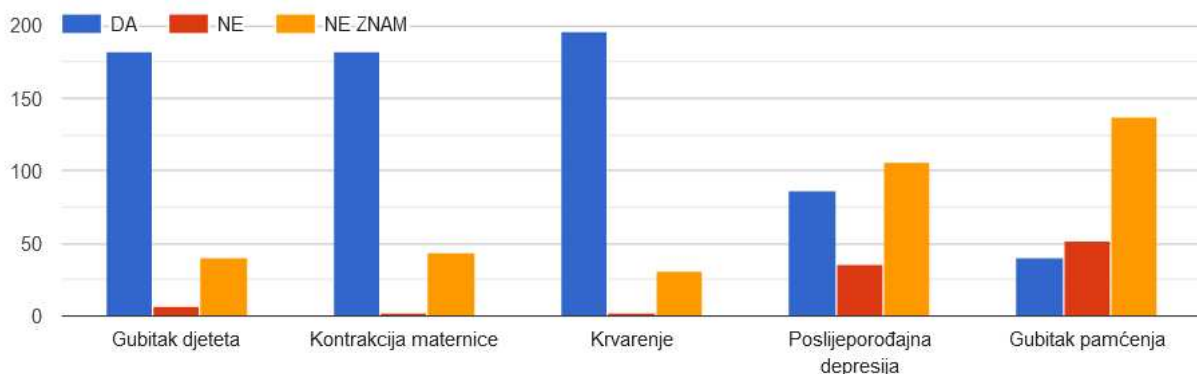
|                       | Ukupno       | Farmacija    | Medicina    | Dentalna medicina | <i>P</i>         |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------|-------------------|------------------|
| <b>Spol</b>           |              |              |             |                   | <b>&lt; 0,01</b> |
| Muški                 | 66 (28,8 %)  | 23           | 34          | 9                 |                  |
| Ženski                | 163 (71,2 %) | 100          | 33          | 30                |                  |
| <b>Godina Studija</b> |              |              |             |                   | <b>&lt; 0,01</b> |
| 1.                    | 26 (11,4 %)  | 22 (17,8 %)  | 3 (4,4 %)   | 1 (2,5 %)         |                  |
| 2.                    | 43 (18,8 %)  | 36 (29,3 %)  | 4 (5,9 %)   | 3 (7,6 %)         |                  |
| 3.                    | 40 (17,5 %)  | 28 (22,7 %)  | 7 (10,4 %)  | 5 (12,8 %)        |                  |
| 4.                    | 40 (13,1 %)  | 18 (14,6 %)  | 6 (8,9 %)   | 6 (15,4 %)        |                  |
| 5.                    | 35 (15,3 %)  | 19 (15,4 %)  | 14 (20,8 %) | 2 (5,1 %)         |                  |
| 6.                    | 55 (24 %)    | /            | 33 (49,3 %) | 22 (56,4 %)       |                  |
| <b>Ukupno</b>         |              | 123 (53,7 %) | 67 (29,3 %) | 39 (17 %)         |                  |

Veliki udio svih studenata, 90%, prepoznao je da će se lijekovi korišteni za kronične bolesti možda morati prilagoditi tijekom trudnoće. Nešto je veći udio studenata medicine i farmacije (94% i 90%), prepoznao potrebu za prilagodbom lijeka u trudnoći, u usporedbi sa studentima dentalne medicine (82,1%) ( $P < 0,001$ ). Ukupan broj studenata koji je prepoznao određene učinke lijekova na nerođeno dijete prikazan je na Slici 1. Najveći udio studenata prepoznao je zastoj u rastu fetusa (83,4%).



Slika 1. Mogući učinci primjene lijekova tijekom trudnoće na nerođeno dijete (Svi studenti)

Slika 2 prikazuje pitanja vezana za učinke primjene lijekova tijekom trudnoće na zdravlje žene. Najveći broj studenata svih studija navelo je krvarenje kao mogući učinak primjene lijekova u trudnoći (85,6%). Suprotno tomu 59,8% studenata je navelo kako ne znaju može li korištenje lijekova u trudnoći dovesti do gubitka pamćenja.



Slika 2. Pitanja o mogućim učincima primjene lijekova tijekom trudnoće na ženu

Najveći udio studenata farmacije smatrao je da se tijekom trudnoće smiju koristiti bezreceptni lijekovi, ali da ljekarnik mora dati sve potrebne savjete i informacije (61,7%), u usporedbi sa studentima dentalne medicine (8,3%) i medicine (30%) ( $P= 0,03$ ).

Stavovi studenata o korištenju lijekova tijekom trudnoće prikazani su u Tablici 2. Najveći udio studenata (77,3%), smatrao je da trudnice ne smiju koristiti prirodne lijekove bez savjeta liječnika, a najmanji udio (4,8%), da liječnici propisuju previše lijekova trudnicama. Značajna razlika među studijma pokazala se po pitanju „Čak i ako bi pacijentica

uzimala lijekove tijekom trudnoće, vjerujem da je za fetus bolje da to ne preporučim“, gdje su studenti sa studija farmacije pokazali najveće slaganje s tvrdnjom (33,3% vs 19,4 % medicina vs 25,6% dentalna medicina,  $P=0,013$ , Tablica 2.). Značajna razlika se pokazala i po pitanjima „Zahvaljujući liječenju lijekovima tijekom trudnoće svake se godine spašavaju životi mnoge nerođene djece“, „Za dijete je bolje da žene piju lijekove i ozdrave nego da imaju neliječenu bolest tijekom trudnoće“ i „Trudnice ne smiju koristiti prirodne lijekove bez savjeta liječnika“, gdje su se studenti medicine najviše slagali s sve tri tvrdnje ( $P=0,0001$ ,  $P=0,005$ ,  $P=0,026$ ; Tablica 2.) Također se pokazala značajna razlika i po tvrdnji „Liječnici trudnicama propisuju previše lijekova, gdje su studenti dentalne medicine pokazali najviše slaganje (10,2 % vs 7,4% medicina vs 1,6% farmacija,  $P=0,021$ , Tablica 2.)

Tablica 2. Stavovi studenata o korištenju lijekova tijekom trudnoće

|   | Slaganje s tvrdnjom (Ukupno N=644) | Slaganje s tvrdnjom (Farmacija N=123) | Slaganje s tvrdnjom (Medicina N=67) | Slaganje s tvrdnjom (Dentalna medicina N=39) | <i>P</i>      |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|---------------|
| Svi lijekovi mogu biti štetni za fetus  | 44 (19,2)                          | 22 (17,6 %)                           | 15 (22,4 %)                         | 7 (18,6 %)                                   | 0,061         |
| Čak i ako bi pacijentica uzimala lijekove tijekom trudnoće, vjerujem da je za fetus bolje da to ne preporučim | 64 (27,9)                          | 41 (33,3 %)                           | 13 (19,4 %)                         | 10 (25,6 %)                                  | <b>0,013</b>  |
| Trudnice imaju viši prag za korištenje lijekova u odnosu na ostale žene                                       | 15 (6,5)                           | 9 (7,3 %)                             | 3 (4,4 %)                           | 3 (7,6 %)                                    | 0,216         |
| Zahvaljujući liječenju lijekovima tijekom trudnoće svake se godine spašavaju životi mnoge nerođene djece      | 143 (62,4)                         | 61 (49,5 %)                           | 57 (85%)                            | 25 (64,1 %)                                  | <b>0,0001</b> |
| Za dijete je bolje da žene piju lijekove i ozdrave nego da imaju neliječenu bolest tijekom trudnoće           | 146 (63,7)                         | 71 (57,7 %)                           | 52 (77,6 %)                         | 23 (58,9%)                                   | <b>0,005</b>  |
| Liječnici trudnicama propisuju previše lijekova   | 11 (4,8)                           | 2 (1,6 %)                             | 5 (7,4 %)                           | 4 (10,2 %)                                   | <b>0,021</b>  |
| Trudnice bi trebale koristiti prirodne lijekove tijekom trudnoće  | 44 (19,2)                          | 24 (19,5 %)                           | 7 (10,4 %)                          | 13 (33,3 %)                                  | 0,053         |
| Trudnice ne smiju koristiti prirodne lijekove bez savjeta liječnika   | 177 (77,3)                         | 86 (69,9 %)                           | 60 (89,5 %)                         | 31 (79,4%)                                   | <b>0,026</b>  |

Korišten je Hi-kvadrat test za određivanje statističke značajnosti među skupinama.

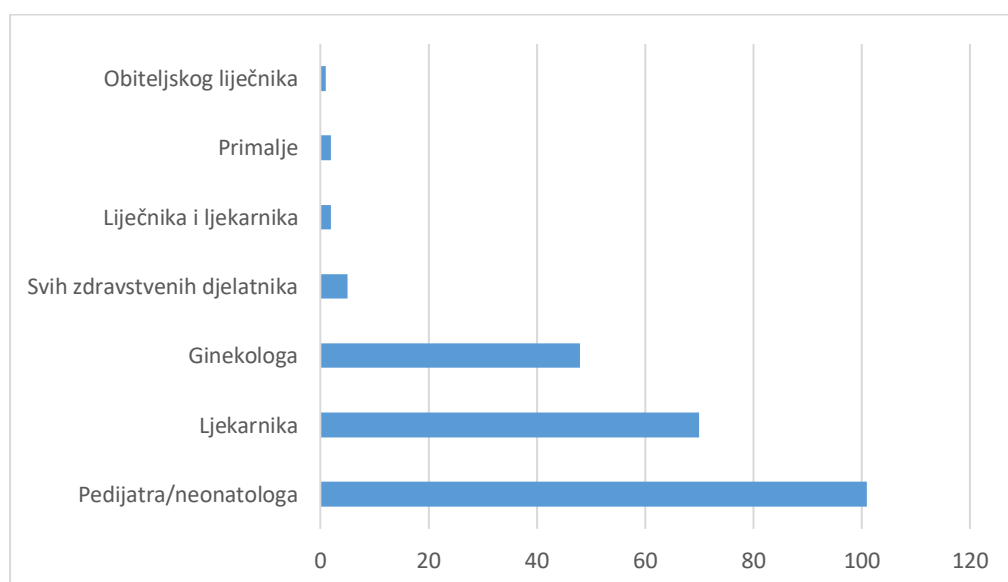


Izvori informacija koje studenti medicine, dentalne medicine i farmacije koriste da bi provjerili kompatibilnost lijekova s dojenjem prikazani su u Tablici 3. Čak 72,2% studenata navelo je znanstvene članke kao izvor informacija o kompatibilnosti. Također, nije se pokazala statistički značajna razlika među različitim studijskim grupama u korištenju različitih izvora informacija o kompatibilnosti lijekova s dojenjem ( $P=0.102$ ).

Tablica 3. Izvori informacija o kompatibilnosti lijekova s dojenjem

| Izvor informacija | N (%)     |
|-------------------|-----------|
| Liječnik          | 6 (6,7)   |
| Knjige            | 11 (12,2) |
| Internet          | 8 (8,9)   |
| Znanstveni članci | 65 (72,2) |

Mišljenje studenata o odgovornosti pružanja informacija o upotrebi analgetika tijekom dojenja prikazano je na Slici 3. Najveći udio studenata (15,6%) smatra kako je pedijatar/neonatolog odgovoran za pružanje informacija, dok 10,8% studenata smatra kako je za to odgovoran ljekarnik, a 7,3% kako je za to odgovoran ginekolog (Slika 3.).



Slika 3. Mišljenje studenata o odgovornosti pružanja informacija o upotrebi analgetika tijekom dojenja.

Po pitanju znanja studenata o uporabi analgetika tijekom trudnoće, pokazala se značajna razlika u slaganju s tvrdnjom o korištenju paracetamola (500-1000 mg) u periodu duljem od tri dana, gdje su se studenti medicine i dentalne medicine (28,3 i 28,2 %) značajno više slagali s navedenim od studenata farmacije (12,2 %) ( $P= 0,034$ , Tablica 4.). Suprotno tomu, značajno više studenata farmacije smatra kako su kompetentni u savjetovanju dojilja o primjeni lijekova (14,6 % vs 4,4 % i 7,6%) ( $P= 0,048$ , Tablica 4.)

Tablica 4. Znanje studenata o korištenju analgetika tijekom trudnoće

|   | Slaganje s tvrdnjom (Ukupno) | Slaganje s tvrdnjom (Farmacija) | Slaganje s tvrdnjom (Medicina) | Slaganje s tvrdnjom (Dentalna medicina) | <i>P</i>     |
|---|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|--------------|
| Paracetamol (500-1000mg) može se sigurno koristiti tijekom dojenja za 1-3 dana  | 111 (48,5%)                  | 51 (41,5 %)                     | 36 (57,5%)                     | 24 (61,5 %)                             | 0,313        |
| Paracetamol (500-1000 mg) može se sigurno koristiti tijekom dojenja dulje od 3 dana   | 45 (19,6)                    | 15 (12,2 %)                     | 19 (28,3 %)                    | 11 (28,2 %)                             | <b>0,034</b> |
| Ibuprofen (400-600 mg) može se sigurno koristiti tijekom dojenja dulje od 3 dana  | 43 (18,8 %)                  | 18 (14,6 %)                     | 17 (25,4 %)                    | 8 (20,5 %)                              | 0,384        |
| Aspirin (500-1000 mg) može se sigurno koristiti tijekom dojenja dulje od 3 dana   | 9 (3,9 %)                    | 4 (3,2 %)                       | 4 (5,9 %)                      | 1 (2,5 %)                               | 0,871        |
| Ibuprofen je poželjnija opcija tijekom dojenja u usporedbi s aspirinom kao analgetik ukoliko paracetamol nije dovoljno učinkovit            | 105 (45,9%)                  | 49 (39,8 %)                     | 35 (52,2 %)                    | 21 (53,8 %)                             | 0,251        |
| Kao budući zdravstveni djelatnik imam dovoljno znanja o upotrebi analgetika tijekom laktacije   | 20 (8,3 %)                   | 12 (9,7 %)                      | 5 (7,4 %)                      | 3 (7,6 %)                               | 0,749        |
| Kao budući zdravstveni djelatnik dovoljno sam kompetentan da dam ispravne savjete ženama o korištenju svih ostalih lijekova tijekom dojenja | 24 (10,5 %)                  | 18 (14,6 %)                     | 3 (4,4 %)                      | 3 (7,6 %)                               | <b>0,048</b> |
| Dobio sam adekvatnu edukaciju tijekom studija o mogućim rizicima upotrebe lijekova tijekom laktacije  | 31 (13,5 %)                  | 17 (13,8 %)                     | 10 (14,9 %)                    | 4 (10,2 %)                              | 0,608        |

Korišten je Hi-kvadrat test za određivanje statističke značajnosti među skupinama.

## **5. RASPRAVA**

U našem istraživanju je veći udio studenata medicine i farmacije prepoznao potrebu za prilagodbom lijeka u trudnica koje pate od kronične bolesti, u usporedbi sa studentima dentalne medicine. Ovaj pronalazak može biti objašnjen time što se na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu nastavno gradivo iz područja farmakoterapije, što uključuje i lijekove korištene u trudnoći, studentima medicine i farmacije nudi i na završnim godinama njihovih studija, dok se na studiju dentalne medicine najveće znanje iz područja liječenja kroničnih bolesti u trudnica stječe na drugoj godini studija u sklopu kolegija Farmakologija. Rezultati našeg istraživanja ukazuju na potrebu za dodatnom edukacijom studenata dentalne medicine iz područja lijekova korištenih u trudnoći tijekom završnih godina njihovog studija. Treba naglasiti da doktori dentalne medicine u Republici Hrvatskoj mogu propisivati sve receptne lijekove te da zbog toga postoji potreba da njihova razina znanja o korištenju lijekova o trudnoći bude na višoj razini. Nadalje, slično se pokazalo i po pitanjima „Zahvaljujući liječenju lijekovima tijekom trudnoće svake se godine spašavaju životi mnoge nerođene djece“, „Za dijete je bolje da žene piju lijekove i ozdrave nego da imaju neliječenu bolest tijekom trudnoće“ i „Trudnice ne smiju koristiti prirodne lijekove bez savjeta liječnika“, gdje opet najveću razinu slaganja studenata medicine s navedenim tvrdnjama povezujemo s kontinuiranom kliničkom edukacijom. Naime, zbog prodornije kliničke edukacije, studenti medicine su spremniji prepoznati potrebu liječenja i izlječenja kroničnih stanja kod trudnica. Unatoč ekstenzivnijoj edukaciji, zanimljivo je kako su studenti medicine izrazili kako se najmanje osjećaju kompetentni po pitanju savjetovanju dojilja o korištenju lijekova (4,4 % vs 7,6 % dentalna medicina vs 14,6 % farmacija)

Također po pitanju tvrdnje „Čak i ako bi pacijentica uzimala lijekove tijekom trudnoće, vjerujem da je za fetus bolje da to ne preporučim“ najviše su se slagali studenti farmacije, što je i očekivano s obzirom na široku edukaciju o nuspojavama lijekova i njihovom prijavljivanju.

Određeni dio studenata svih studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (15,8 %) naveo je da ne zna je li poslijeporođajna depresija mogući učinak primjene lijekova tijekom trudnoće. Treba naglasiti da se u literaturi ne mogu pronaći rezultati istraživanja koji bi povezali poslijeporođajnu depresiju s korištenjem određene skupine lijekova u trudnoći. Međutim, postoji određeni broj istraživanja o čimbenicima koji utječu na pojavu poslijeporođajne depresije te je tijekom 2022. godine objavljeno istraživanje Schneidera i suradnika koje je istraživalo utjecaj polimorfizama gena spolnih hormona i pojavu

poslijeporođajne depresije. Rezultati navedenog istraživanja nisu pokazali povezanost polimorfizama proučavanih gena i pojavu poslijeporođajne depresije (39).

S obzirom na sigurnost primjene paracetamola dulje od 3 dana tijekom dojenja također se pokazala značajna razlika gdje su se studenti farmacije najmanje slagali s navedenim. Studenti farmacije su po ovom pitanju pokazali pretjeran oprez, jer trenutna literatura ne pokazuje značajne učinke paracetamola na dijete preko dojenja (40). Naime, prosječna količina paracetamola izlučena u majčinom mlijeku i podojena od strane djeteta predstavlja tek 0.5 % od najniže preporučene doze paracetamola za novorođenčad (41).

Iako veliki udio studenata farmacije smatra da je uloga ljekarnika savjetovanje prilikom odabira i korištenja bezreceptnih lijekova u trudnica, trećina studenata smatrala je da je savjet liječnika neophodan ukoliko je trudnica pacijent. Ovi rezultati mogu se protumačiti na način da studenti farmacije nemaju dovoljno znanja iz područja korištenja lijekova u trudnoći, ali i da ne žele preuzeti odgovornost prilikom odabira prikladnog lijeka u trudnoći. Prethodna istraživanja su pokazala da i sami ljekarnici, s višegodišnjim iskustvom rada u ljekarni, nemaju dovoljne razine znanja o navedenoj problematici. Zbog svega navedenog je potrebno povećati formalnu edukaciju ljekarnika u području trudnoće i lijekova, ali im i omogućiti kontinuirano usavršavanje s navedenom tematikom (42).

Većina studenata navela je da liječnik treba savjetovati pacijentice prije korištenja biljnih lijekova. Iako je pozitivan pronalazak da su studenti svjesni da biljni lijekovi nisu sigurni za korištenje u trudnoći, kao što nisu ni u općoj populaciji, čini se logično da se savjetovanje prije korištenja biljnih lijekova provodi s ljekarnikom. Naime, u istraživanju Boon i suradnika autori navode da se upravo od ljekarnika očekuju najveće kompetencije i praksa savjetovanja pacijenata o biljnim lijekovima jer se biljni lijekovi prodaju u ljekarnama (43). Također, nužna je i dobra suradnja liječnika i ljekarnika kako bi trudnice, ali i svi drugi pacijenti, koristili pravi lijek, u pravoj dozi i na vrijeme bili educirani o mogućim interakcijama s drugim lijekovima ili hranom te mogućim nuspojavama.

Studenti su kao glavni izvor informacija o kompatibilnosti lijekova i dojenja naveli znanstvene radove. Iako je pohvalno da studenti navode pouzdane izvore informacija o navedenoj tematici, treba biti svjestan da nisu sva dostupna znanstvena istraživanja kvalitetno provedena te je bitno da studenti koji koriste ove izvore informacija mogu procijeniti kvalitetu dostupnih znanstvenih radova. Također, pretraživanje znanstvenih radova može biti vremenski zahtjevno, što u konačnici može smanjiti želju budućih zdravstvenih djelatnika da

rutinski koriste rezultate znanstvenih istraživanja u svome radu. U idealnom slučaju, zdravstveni djelatnici bi trebali koristiti važeće smjernice za postojeću problematiku.

Naše istraživanje ima i određena ograničenja. Naime, u istraživanje je uključeno manji broj studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, njih samo 229. Posebno je nizak broj uključenih studenata dentalne medicine, njih samo 39. Zbog navedenog, buduća istraživanja trebala bi uključivati veći broj studenata medicine i dentalne medicine. Naše istraživanje provedeno je samo na Sveučilištu u Splitu, te bi buduća istraživanja trebala uključivati studente iz područja biomedicine drugih sveučilišta. Nadalje, naše istraživanje je provedeno putem interneta te se zbog navedenih okolnosti nije moglo nadzirati studente prilikom ispunjavanja ankete te postoji mogućnost da su ispitanici provjeravali odgovore tijekom ispunjavanja ankete. Unatoč navedenim ograničenjima, rezultati našeg istraživanja ukazuju na mogućnost dodatnog napretka u propisivanju, izdavanju lijekova te informiranju trudnica i dojilja o primijeni lijekova od strane zdravstvenih radnika.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Veliki udio svih studenata prepoznao je da će se lijekovi korišteni za kronične bolesti možda morati prilagoditi tijekom trudnoće.
2. Veći udio studenata medicine i farmacije prepoznao je potrebu za prilagodbom lijeka u trudnoći, u odnosu na studente dentalne medicine.
3. Najveći broj studenata svih studija navelo je krvarenje kao mogući učinak primjene lijekova u trudnoći.
4. Značajno više studenata farmacije smatra kako je potreban veći oprez pri administraciji paracetamola dulje od 3 dana tijekom dojenja
5. Značajno više studenta medicine smatra kako je pogodnije za majku i dijete liječiti majčinu kroničnu bolest
6. Najveći udio studenata farmacije smatrao je da se tijekom trudnoće smiju koristiti bezreceptni lijekovi, ali da ljekarnik mora dati sve potrebne savjete i informacije, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i studentima medicine.
7. Većina studenata navela je znanstvene članke kao izvor informacija o kompatibilnosti lijekova s dojenjem.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. 901. str.
2. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, Parker CB, Wing DA, Simhan HN i sur. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):789.
3. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11):1002160. Published 2016 Nov 1.
4. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39(7):512-9.
5. Kunec Vajić E. Farmakokinetik. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. 23. str.
6. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. *Methods Mol Biol.* 2013;947:57-86.
7. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol.* 2011;2(5):291-308.
8. Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(12):145-7.
9. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105(2):140-56.
10. Botting J. The History of Thalidomide. *Drug News Perspect.* 2002;15(9):604-1.
11. Ito T, Ando H, Handa H. *Nihon Rinsho.* 2015;73(1):143-8.
12. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. HALMED. 2022 [pristupljeno 11. srpnja 2022]. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
13. Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):796-80.
14. Bertino E, Varalda A, Di Nicola P, Coscia A, Occhi L, Vagliano A i sur. Drugs and breastfeeding: instructions for use. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 4:78-0.
15. Hay G, Bærug AB. The benefits of exclusive breastfeeding up to six months. Fordel med fullamming til seks måneder. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019;139(9):10.4045/tidsskr.19.0105. Published 2019 May 3
16. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding [published correction appears in *Aust Prescr.* 2016 Feb;39(1):27]. *Aust Prescr.* 2015;38(5):156-9.

17. Larsen LA, Ito S, Koren G. Prediction of milk/plasma concentration ratio of drugs. *Ann Pharmacother*. 2003;37(9):129-306.
18. Drugs In Breastmilk – Is It Safe? [Internet]. The BreastFeeding Network. 2022 [pristupljeno 17. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.breastfeedingnetwork.org.uk/detailed-information/drugs-in-breastmilk/>.
19. Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. *Can Fam Physician*. 2000;46:1753-1.
20. FDA-Medicine and pregnancy [Internet]. Fda.gov 2022 [pristupljeno 17. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/medicine-and-pregnancy>.
21. Price HR, Collier AC. Analgesics in Pregnancy: An Update on Use, Safety and Pharmacokinetic Changes in Drug Disposition. *Curr Pharm Des*. 2017;23(40):6098-14.
22. Baza lijekova. Lijekovi: HALMED [Internet]. HALMED. 2022 [pristupljeno 19. srpnja 2022]. Dostupno na <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
23. Analgesics (Pain killers) and Breastfeeding [Internet]. The BreastFeedingNetwork. 2022 [pristupljeno 17. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.breastfeedingnetwork.org.uk/analgesics/>.
24. Sažetak opisa svojstava lijeka-Lekadol [Internet]. HALMED 2022 [pristupljeno 21. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lekadol-500-mg-tablete/9305/>.
25. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG i sur. Paracetamol use during pregnancy - a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):75-6.
26. Sažetak opisa svojstava lijeka-Brufen [Internet]. HALMED 2022 [pristupljeno 21. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Brufen-400-mg-filmom-oblozene-tablete/12722/>.
27. Hultsch S, Schaefer C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft [Analgesic drugs during pregnancy]. *Schmerz*. 2016;30(6):583-9.
28. Sažetak opisa svojstava lijeka-Aspirin [Internet]. HALMED 2022 [pristupljeno 21. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aspirin-500-mg-tablete/12558/>.

29. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-72.
30. Sažetak opisa svojstava lijeka-AspirinProtect [Internet]. HALMED 2022 [pristupljeno 22. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Aspirin-protect-100-mg-zelucanootporne-tablete/12559/>.
31. Chapman J, Arnold JK. Reye Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2022.
32. Sažetak opisa svojstava lijeka-Plivadon [Internet]. HALMED 2022 [pristupljeno 22. srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Plivadon-tablete/14752/>.
33. Interrante JD, Scroggs SLP, Hogue CJ, Friedman JM, Reefhuis J, Jann MW i sur. Prescription opioid use during pregnancy and risk for preterm birth or term low birthweight. *J Opioid Manag.* 2021;17(3):215.
34. Codeine. In: Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); October 18, 2021.
35. Janssens I, Van Hauwe M, Ceulemans M, Allegaert K. Development and Pilot Use of a Questionnaire to Assess the Knowledge of Midwives and Pediatric Nurses on Maternal Use of Analgesics during Lactation. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(21):11555. Published 2021 Nov 3.
36. Zaki NM, Albarraq AA. Use, attitudes and knowledge of medications among pregnant women: A Saudi study. *Saudi Pharm J.* 2014;22(5):419-28.
37. Navaro M, Vezzosi L, Santagati G, Angelillo IF; Collaborative Working Group. Knowledge, attitudes, and practice regarding medication use in pregnant women in Southern Italy. *PLoS One.* 2018;13(6):0198618. Published 2018 Jun 19.
38. Devkota R, Khan GM, Alam K, Sapkota B, Devkota D. Impacts of counseling on knowledge, attitude and practice of medication use during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):131. Published 2017 Apr 27.
39. Schneider MO, Pretscher J, Goecke TW, Häberle L, Engel A, Kornhuber J i sur. Genetic variants in the genes of the sex steroid hormone metabolism and depressive symptoms during and after pregnancy [published online ahead of print, 2022 Jun 10]. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;10.1007/04-2-6-8.

40. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Acetaminophen. [pristupljeno 1.listopada 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501194/#>
41. Berlin CM Jr, Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol.* 1980;1:135–41.
42. Rouf PA, Thomas B, Elkasseem W, Tarannum A, Al Saad D, Gasim MM i sur. Knowledge and practice characteristics of pharmacists in Qatar towards medication use in pregnancy: a cross-sectional survey. *East Mediterr Health J.* 2018;24(2):137-45. Published 2018 May 3.
43. Boon H, Hirschhorn K, Griener G, Cali M. The ethics of dietary supplements and natural health products in pharmacy practice: a systematic documentary analysis. *Int J Pharm Pract.* 2009;17(1):31-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi znanje i stavove studenata medicinskog fakulteta u Splitu o korištenju lijekova u trudnoći i tijekom dojenja.

**Materijal i metode:** U istraživanju su sudjelovali studenti medicine, dentalne medicine i farmacije s Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2021./2022.. Znanje i stavovi studenata su ispitani anketom koja je sadržavala 25 pitanja podijeljenih u 3 dijela za čiju su pripremu korišteni prethodno objavljeni upitnici.

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 229 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, od čega je 67 studenata medicine, 39 studenata dentalne medicine i 123 studenta farmacije. Najveći udio činili su studenti ženskog spola, a samo trećina studenata bila je muškog spola. Polovicu studenata činili su studenti farmacije, a najveći udio, gotovo četvrtinu, činili su studenti šeste godine studija. Veliki udio svih studenata prepoznao je da će se lijekovi korišteni za kronične bolesti možda morati prilagoditi tijekom trudnoće. Nešto je veći udio studenata medicine i farmacije, 94% i 90%, prepoznao potrebu za prilagodbom lijeka u trudnoći, u usporedbi s 82,1% studenata dentalne medicine. Najveći udio studenata prepoznao je zastoj u rastu fetusa. Najveći broj studenata svih studija navelo je krvarenje kao mogući učinak primjene lijekova u trudnoći, 85,6%, dok je najveći udio svih studenata, 59,8%, naveo da ne zna može li korištenje lijekova u trudnoći dovesti do gubitka pamćenja. Najveći udio studenata farmacije smatrao je da se tijekom trudnoće smiju koristiti bezreceptni lijekovi, ali da ljekarnik mora dati sve potrebne savjete i informacije, 61,7%, u usporedbi s 8,3% studenata dentalne medicine i 30% studenata medicine,  $p=0,03$ . Najveći udio studenata, 77,3%, smatrao je da trudnice ne smiju koristiti prirodne lijekove bez savjeta liječnika, a najmanji udio, 4,8%, da liječnici propisuju previše lijekova trudnicama. Čak 72,2% studenata navelo je znanstvene članke kao izvor informacija o kompatibilnosti lijeka s dojenjem.

**Zaključak:** Veliki je udio studenata medicine i farmacije prepoznao potrebu za prilagodbom lijeka u trudnica koje pate od kronične bolesti, u usporedbi sa studentima dentalne medicine. Većina studenata svjesna je kako utjecaja lijeka na fetus, tako i utjecaja lijeka na ženu. Međutim, uočena je potreba za povećanjem edukacije na formalnoj razini obrazovanja.

## **9. SUMMARY**



**Diploma Thesis Title:** Knowledge and attitudes of students of the Faculty of Medicine in Split about the use of medicines in pregnancy and while breastfeeding.

**Objectives:** To determine the knowledge and attitudes of students of the Faculty of Medicine in Split about the use of medicines during pregnancy and breastfeeding.

**Materials and methods:** Students of medicine, dental medicine and pharmacy from the Faculty of Medicine in Split participated in the research in the academic year 2021/2022. The knowledge and attitudes of the students were examined with a survey that contained 25 questions divided into 3 parts for the preparation of which previously published questionnaires were used.

**Results:** A total of 229 students of the Faculty of Medicine of the University of Split participated in the research, of which 67 were medical students, 39 were dental students, and 123 were pharmacy students. The largest share was made up of female students, and only a third of students were male. Half of the students were pharmacy students, and the largest share, almost a quarter, were sixth-year students. A large proportion of all students recognized that medications used for chronic diseases may need to be adjusted during pregnancy. A slightly higher proportion of medical and pharmacy students, 94% and 90%, recognized the need to adjust medication during pregnancy, compared to 82.1% of dental students. The largest proportion of students recognized the growth retardation of the fetus. The largest number of students of all studies indicated bleeding as a possible effect of the use of drugs during pregnancy, 85.6. The largest share of pharmacy students believed that over-the-counter drugs can be used during pregnancy, but that the pharmacist must provide all necessary advice and information, 61.7%, compared to 8.3% of dental students and 30% of medical students,  $p=0,03$ . The largest share of students, 77.3%, believed that pregnant women should not use natural medicines without a doctor's advice, and the smallest share, 4.8%, believed that doctors prescribe too many medicines to pregnant women. As many as 72.2% of students cited scientific articles as a source of information on drug compatibility with breastfeeding

**Conclusion:** A large proportion of medical and pharmacy students recognized the need for medication adjustment in pregnant women suffering from chronic diseases, compared to students of dental medicine. Most students are aware of both the effect of the drug on the fetus and the effect of the drug on the woman. However, the need to increase education at the formal level of education was observed.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Alen Sladović
- Datum i mjesto rođenja: 24. listopada 1998. Sinj, Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Strana 1/31, 21238, Otok Dalmatinski
- E-mail: asladovic24@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2005.-2013. Osnovna škola Kamešnica Otok
- 2013.-2017. Opća gimnazija Dinka Šimunovića, Sinj
- 2017.-2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet,
- Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 21.2.2021. – 26.8.2021. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Trilj

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno
- Vozačka dozvola: B kategorija
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina