

Farm Vestn 2008; 59: 165-240
UDK 615 CODEN FMVTA, SLO ISSN 0014-8229



farmaceutski vestnik 4

Š T 4 . O K T O B E R 2 0 0 8 . L E T N I K 5 9

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovska družba za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 4 • O K T O B E R 2 0 0 8 • L E T N I K 5 9

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Urednik tematske priloge

Aleš Mrhar

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Simona Cencelj

Boštjan Debelak

Mirjana Gašperlin

Lili Grosek

Mirjam Hočevar Korošec

Anamarija Zega

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 70 EUR.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Maj Klemenčič

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.200 izvodov

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 6 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regularly abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

Letnik 2008 sofinancira

Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS.

UVODNIK

Prihod novega zdravila na tržišče je izjemen dogodek za farmacevtsko družbo, ki je zdravilo razvila, prav tako pa velik napredek na področju zdravljenja in obvladovanja bolezni. V zadnjih nekaj letih je takih dogodkov vse manj, nekaj zaradi izjemno zapletenega dela od odkritja učinkovine do razvoja končnega zdravila, nekaj zaradi visokih ekonomskih zahtev, saj je razvoj novega zdravila že prešel milijardo evrov, predvsem pa zaradi visokih varnostnih meril, katerim mora ustrezati zdravilo, predno se pojavi na trgu. Ker novih zdravil ni veliko, po drugi strani pa je na tržišču množica prehranskih dopolnil, je področje lajšanja težav s prehranskimi dopolnili postalo zopet bolj zanimivo za raziskovalce.

*Tako v tej številki Farmaceutskega Vestnika lahko spoznamo v članku avtorjev Marije Boškovič in dr. Tomaža Vovka, kakšno dopolnilno vlogo predstavljajo vitamini E in C ter nenasičene maščobne kisline na potek shizofrenije, aktualna pa je tudi problematika prehranskih dopolnil v športu. Nina Kočever, mag. farm, opisuje novosti pri uporabi golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra*), dr. Perdiš pa opisuje razvoj kelatne terapije za odstanjevanje plutonija iz organizma. Na področju klinične biokemije, pod vodstvom izr. prof. dr. Janje Marc preučujejo molekularne sisteme, ki bi lahko vodili do osnov za razvoj novih zdravlilnih učinkovin za zdravljenje osteoporoze, s področja farmacevtske tehnologije pa je predstavljen članek kolegic Tatjane Joksimović in doc. dr. Saše Baumgartner o tabletiranju spojin, ki so občutljive na povišan tlak.*

V tematski prilogi je predstavljena problematika uporabe zdravil v nosečnosti in med dojenjem. Redosled prispevkov sledi logiki poteka dogodkov od zanositve do zaključka dojenja. V prvem prispevku prof. Geršakove so predstavljene fiziološke spremembe v nosečnosti in homeostatični odzivi pri hiperglikemiji, konvulzijah, hipertenziji, hipertermiji in psihosomatskih spremembah. V nadaljevanju doc. Kerec Kosova predstavlja varnost uporabe zdravil pri nekaterih kroničnih in akutnih obolenjih, ki lahko brez zdravljenja predstavljajo velika tveganja za zdravje nosečnice in ploda. Sledita dva prispevka prof. Geršakove v soavtorstvu z B. Geršakom in asist. dr. B. Brataničem, ki opisujeta prirojene razvojne nepravilnosti ploda ter fiziološke in bolezenske spremembe v poporodnem obdobju in med dojenjem. Prispevek asist. Nagelj Kovačičeve in prof. Mrharja opisuje tveganja za dojenčka v primerih, ko mora mati po porodu uporabljati zdravila. Zadnji prispevek, ki ga je pripravila M. Turčin, pa predstavlja za lekarniške farmacevte morda največji izziv, ker govori o samozdravljenju v nosečnosti in med dojenjem. V primeru izdaje zdravil brez recepta je namreč farmacevt edini strokovnjak, s katerim pride bolna nosečnica ali doječa mati v kontakt in temu ustrezna je tudi njegova odgovornost.

Verjameva, da vsebina te številke Farmaceutskega Vestnika ne bo zanimiva samo za lekarniške in industrijske farmacevte, ampak tudi za druge zdravstvene profile, predvsem za zdravnike, ker prinaša dovolj teoretskih osnov, predvsem pa praktičnih napotkov pri optimizaciji zdravljenja z zdravili v času nosečnosti in med dojenjem.

prof. dr. Borut Štrukelj

prof. dr. Aleš Mrhar

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Marija Bošković, Tomaž Vovk

Can supplementation with vitamin E or C and omega-3 or -6 fatty acids improve the outcome of schizophrenia?
Ali lahko vitamin E ali C in omega-3 ali -6 maščobne kisline izboljšajo izide zdravljenja shizofrenije?

167

Simona Mencej Bedrač, Janja Marc

Sistem RANKL/RANK/OPG – nova tarča za zdravila za zdravljenje osteoporoze
RANKL/RANK/OPG system – new target for drugs for osteoporosis treatment

175

Nina Kočevar

Glycyrrhiza glabra
Sladki koren

179

Franc Perdih

Razvoj kelatne terapije za odstranjevanje plutonija in ostalih aktinoidov iz organizma
The development of chelating therapy for plutonium and other actinoides decorporation

183

Urša Farazin

Problematika prehranskih dopolnil v športu
The question of the food supplements in sport

189

Tatjana Joksimović, Saša Baumgartner

Tabletiranje snovi, občutljivih na povišan tlak
Tabletting of Pressure-Sensitive Materials

193

Tematska priloga

Ksenija Geršak

Fiziološke spremembe v nosečnosti in zdravljenje
Physiologic changes during pregnancy and therapy

201

Mojca Kerec Kos

Zdravila v času nosečnosti
Drugs in pregnancy

207

Ksenija Geršak, Blaž M. Geršak

Prirojene razvojne nepravilnosti
Inherent fetal anomalies

212

Ksenija Geršak, Borut Bratanič

Poporodno obdobje in laktacija
Puerperium and lactation

217

Nataša Nagelj Kovačič, Aleš Mrhar

Zdravila med dojenjem
Drugs in lactation

223

Mojca Turčin

Samozdravljenje v nosečnosti in med dojenjem
Self-medication in pregnancy and lactation

229

Can supplementation with vitamin E or C and omega-3 or -6 fatty acids improve the outcome of schizophrenia?

Ali lahko vitaminom E ali C in omega-3 ali -6 maščobne kisline izboljšajo izide zdravljenja shizofrenije?

Marija Bošković, Tomaž Vovk

Abstract: *Background:* Schizophrenia is a major mental disorder associated with high morbidity and economic cost. It is important to develop alternative or supplementary treatment strategies that could augment antipsychotic actions and reduce side effects. Increasing evidence indicate that oxidative damage is present in patients with schizophrenia. Oxidative mediated damage is suggested by an increase in lipid peroxidation products in cerebrospinal fluid and plasma, and a reduced concentration of membrane polyunsaturated fatty acids in neurons. Lipid peroxidation can be prevented by antioxidant supplementation and on the other hand the process of phospholipids regeneration can be increased by supplementation with essentially fatty acids. *Objective:* To review available data on the clinical effects of vitamin E or C and omega-3 or -6 fatty acids for supplementary treatment of patients with schizophrenia. *Main results:* Trials on a limited number of subjects with an uncertain quality of randomisation indicate that vitamin E protects against deterioration of tardive dyskinesia but there is no evidence that vitamin E supplementation improves symptoms of tardive dyskinesia. As concerns vitamin C, there is not enough data for evaluation. Until now, the results show that oral supplementation with vitamin C restore ascorbic acid levels, reduce oxidative stress, and improve Brief Psychiatric Rating Scale score. The results of supplementation therapy with polyunsaturated fatty acids remain inconclusive. Omega-3 fatty acids have the greatest potential of all fatty acids to reduce movement disorder outcomes as expressed by the Abnormal Involuntary Syndrome Scale score. Combined therapy with antioxidants and polyunsaturated fatty acids is the most promising approach to prevent oxidative damage and enable regeneration of phospholipids in neurons, but its potential has to be confirmed in future clinical studies. *Conclusion:* The use of antioxidants and omega-3 polyunsaturated fatty acids in adjuvant treatment of schizophrenia still remains hypothetical and there is a need for large, well designed and reported studies. Potentially it could be an effective, low cost, supplementary treatment with few side effects. Therefore, such therapy would be a significant advance in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, oxidative stress, vitamin E, vitamin C, omega-3 and -6 fatty acids

Povzetek: *Uvod:* Shizofrenija je pomembna duševna bolezen povezana z velikim deležem obolevnosti in ekonomskimi stroški. Prav zato je potrebno razviti alternativne ali adjuvantne terapije, ki bi sedanjo antipsihotično terapijo izboljšale predvsem pa omilile njene neželene učinke. Številni dokazi potrjujejo oksidativne poškodbe pri bolnikih s shizofrenijo. To so povečane koncentracije produktov lipidne peroksidacije v cerebrospinalni tekočini in plazmi ter znižane koncentracije polinenasičenih maščobnih kislin v membranah nevronov. Lipidno peroksidacijo lahko preprečimo s terapijo z antioksidanti, medtem ko lahko procese regeneracije fosfolipidov pospešimo z uvedbo terapije z esencialnimi maščobnimi kislinami. *Namen:* Pregled rezultatov kliničnih študij, kjer so bolniki s shizofrenijo prejeli adjuvantno terapijo z vitamino E ali C in omega-3 ali -6 maščobnimi kislinami. *Rezultati:* Študije z majhnim številom bolnikov s shizofrenijo in z dvomljivo randomizacijo so pokazale, da vitamin E preprečuje napredovanje tardivne diskinezije, vendar pa ne omogoča tudi izboljšanje njenih simptomov. Študij z adjuvantno terapijo z vitaminom C je premalo. Dosedanji rezultati kažejo, da peroralna aplikacija vitamina C poveča znižane koncentracije vitamina C, zmanjša oksidativni stres in izboljša psihiatrično stanje ovrednoteno po kratki psihiatrični ocenjevalni lestvici. Rezultati adjuvantne terapije s polinenasičenimi maščobnimi kislinami ostajajo nejasni. Omega-3 maščobne kisline so najbolj obetajoče maščobne kisline, ki lahko izboljšajo motnje gibanja ocenjene z lestvico abnormalnih nehotnih gibov. Potencialno najuspešnejšo adjuvantno terapijo za preprečevanje oksidativnih poškodb in regeneracijo fosfolipidov v nevronih predstavlja kombinacija maščobnih kislin in antioksidantov, vendar je tudi to potrebno še potrditi v kliničnih raziskavah. *Zaključek:* Uporaba antioksidantov in omega-3 polinenasičenih maščobnih kislin za adjuvantno zdravljenje shizofrenije ostaja še vedno na raziskovalni ravni, zato je potrebno izvesti velike, dobro načrtovane in dokumentirane študije. Ta kombinacija adjuvantne terapije bi lahko bila uspešna, z malo neželenimi učinki in nizko ceno zato lahko predstavlja pomemben napredek pri zdravljenju shizofrenije.

Ključne besede: shizofrenija, oksidativen stres, vitamin E, vitamin C, omega-3 in -6 maščobne kisline

Introduction

Schizophrenia is a major mental disorder associated with high morbidity and economic cost. The illness has a poor outcome in spite of the best currently available treatment. It is the most common cause of chronic psychosis and affects approximately 1 % of the world's population. Its cardinal signs include active psychosis, such as delusions and hallucinations, the disturbance of logical thought processes, and deterioration of social and occupational functions. Two terms are commonly used to categorize the symptoms of schizophrenia. Positive symptoms refer to new mental phenomena, which unaffected people normally do not experience, such as hallucinations and delusions. Negative symptoms refer to a loss of normal mental functions leading for example to amotivation and social withdrawal. More recently, impaired cognition has been identified as a third domain of abnormality in schizophrenia (1). Schizophrenia is associated with a broad range of neurodevelopmental, structural and behavioral abnormalities that often progress with or without treatment. Evidence indicates that such neurodevelopmental abnormalities may result from defective genes and/or non-genetic factors such as pre-natal and neonatal infections, birth complications, famines, maternal malnutrition, drug and alcohol abuse, season of birth, sex, birth order and life style (2, 3). According to the classical dopamine (DA) hypothesis, schizophrenia is associated with increased dopaminergic activity in the specific brain structures. Increased dopaminergic activity is supported by increased number and sensitivity of dopaminergic D2 receptors and overproduction or reduced destruction of dopamine (4).

Antipsychotics have been used to treat schizophrenia for over 50 years. Classical antipsychotic agents such as haloperidol, fluphenazine, levomepromazine, promazine and others are potent antagonists of dopamine receptors, mainly D2. Atypical antipsychotics like clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine and others have a higher affinity for other receptors, such as serotonin receptors (5-HTA2). It also seems that they have therapeutic effects against negative symptoms and cognitive deficits that are considered to be difficult to treat (1).

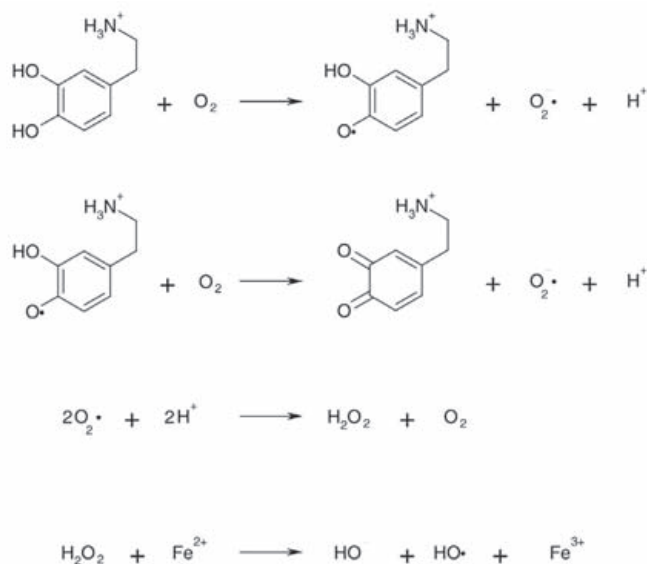
Classical and atypical antipsychotics differ in their neurotransmitter receptor affinity profiles but also in their efficacy and side effects in patients with schizophrenia. Classical antipsychotics have extrapyramidal side effects such as tardive dyskinesia which is a movement disorder and is characterised by abnormal, repetitive and involuntary movements. It has also been found that they increase oxidative cellular stress more than atypical antipsychotics. According to literature data, administration of classical antipsychotics induces oxidative stress and provokes attenuation of antioxidant enzymes and cell oxidative damage. Few authors have conducted experiments with classical and atypical antipsychotics. They came to unique conclusion, that after a classical antipsychotic administration concentration of antioxidant enzymes is lower and concentration of lipid peroxidation marker, malondialdehyde, is significantly higher. Therefore, it has been proposed, that oxidative damage is one of the mechanisms of classical antipsychotics toxicity. Furthermore, it has been suggested, that neuronal cell damage caused by reactive species (RS) is a pathophysiological explanation for formation of neuroleptic induced tardive dyskinesia. (5, 6, 7, 8).

The scope of this article is to review major mechanisms of oxidative stress development in patients with schizophrenia and in particular to review potential therapeutic strategies using supplementation with vitamin E and C and omega-3 and -6 polyunsaturated fatty acids to prevent oxidative injuries and improve clinical outcome of schizophrenia.

Oxidative stress

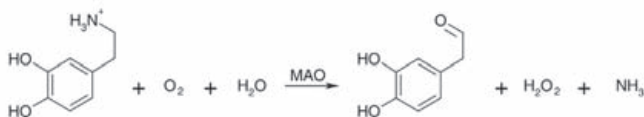
Increasing evidence indicates that oxidative damage exists in schizophrenia. Although this may not be the main cause, oxidative damage has been suggested to contribute to its pathophysiology and may account for the deteriorating course and poor outcome in schizophrenia (9, 10).

Under physiological conditions, dopamine (DA) which has a dihydroquinone structure, is non-enzymatically oxidized by molecular oxygen to form hydrogen peroxide (H_2O_2) and the corresponding o -quinone. Subsequently, o -quinone undergoes an intramolecular cyclization which is immediately followed by a cascade of oxidative reactions resulting in the final formation of a black, insoluble polymeric pigment known as neuromelanin. During the oxidation of dopamine and its precursor L-DOPA, the superoxide radical ($O_2^{\bullet-}$) and H_2O_2 can be produced. For these compounds, the rate of oxidation is accelerated by the presence of transition-metal ions such as iron and copper. In the presence of such metals, in addition to $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 , semiquinones, and quinones, the hydroxyl radical (OH^{\bullet}) is produced during oxidation. The molecular mechanism generally accepted for OH^{\bullet} production during DA autoxidation is the following:



which involves an initial production of the $O_2^{\bullet-}$, from which H_2O_2 is formed, to finally give OH^{\bullet} through the Fenton reaction. Additionally, this process involves the formation of o -quinone from the corresponding semiquinone radical (11, 12, 13).

Oxidative deamination of dopamine by monoamine oxidase (MAO) can lead to formation of H_2O_2 and 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde. The latter compound is then oxidized by aldehyde dehydrogenase to give 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, which subsequently is methylated by catechol-O-methyltransferase to form homovanillic acid (14, 15).



Therefore, both the autoxidation and the MAO-mediated metabolism of DA involve the formation of H_2O_2 , a compound that can easily be reduced in the presence of ferrous ion to form, through the Fenton reaction, the OH^* radical, which is considered the most damaging free radical for living cells. Important iron-containing proteins in the brain include cytochromes, ferritin, aconitases, mitochondrial non-haem-iron proteins, cytochromes P450 and the tyrosine and tryptophan hydroxylase enzymes, which catalyse the first steps in the synthesis of dopamine and serotonin. In the dopaminergic neurons neuromelanin is also present, which has a reported ability to accumulate iron and consequently may act by promoting the Fenton reaction (16, 17, 18). As iron content in the brain is high, dopamine autoxidation is accelerated and therefore probably responsible for the majority of ROS production (12).

Schizophrenia is characterised by increased amounts of DA. Both untreated and treated patients have an increased possibility of oxidative cell damage, but in patients treated with classical antipsychotics oxidative damage is more expressed. Since classical antipsychotics block DA receptors, DA remains unbound in the synapses. Therefore, large amounts of DA are available for processes of biotransformation. Consequently, it has been proposed that haloperidol-induced oxidative stress arises from the increased production of hydrogen peroxide caused by the catecholamine metabolism with monoamine oxidase and autooxidation of dopamine. Again, we can speculate that iron accelerates dopamine autooxidation which therefore mainly contributes to RS production. Another possible source of reactive species in haloperidol toxicity is the electron transport chain of mitochondria which is blocked by haloperidol (17).

Consequences of oxidative stress

Oxidative stress is defined as a disturbance in the prooxidant-antioxidant balance in favour of the former, leading to potential damage. This means that diminished antioxidants and/or increased production of reactive species will result in oxidative damage. Oxidative damage is the biomolecular damage caused by attack of reactive species upon the constituents of living organisms (11). Reactive species can damage lipids, proteins, enzymes, carbohydrates and DNA in cells, resulting in membrane damage, fragmentation or random cross-linking of molecules like DNA, enzymes and structural proteins, and even lead to cell death induced by DNA fragmentation and lipid peroxidation. In the neuronal cells and glia the consequences are increased lipid peroxidation, oxidative

damage to DNA, damage to proteins and induction of apoptosis and necrosis (11).

Since many studies have confirmed increased lipid peroxidation in patients with schizophrenia, lipids probably represent the main target among cell macromolecules for oxidative damage. Phospholipids, cholesterol, saturated fatty acids and monounsaturated fatty acids can be synthesized *de novo* within the human body. Because mammals cannot introduce a double bond beyond the delta-9 position in the fatty acid chain, omega-6 and omega-3 must be regained through the diet. Polyunsaturated fatty acids are major components of membrane phospholipids and are highly susceptible to reaction with free radicals, with the resultant formation of peroxy radicals and lipid peroxides. These products in the cell membrane result in an unstable membrane structure, and altered membrane fluidity and permeability. Many investigators reported decreased levels of essential fatty acids (EFA) in both the peripheral and central membranes of patients with schizophrenia (5, 19).

For a long time, altered membrane phospholipid metabolism has been considered as the pathophysiological basis of schizophrenia. Several studies have reported variable changes in the levels of membrane phospholipids in erythrocytes and cultured skin fibroblasts. Alternation of the phospholipid metabolism is also reflected in the decrease of phosphomonoesters, indicating reduced synthesis, and the increase of phosphodiester, indicating increased breakdown. Recent attention has been focused on abnormal essential polyunsaturated fatty acid metabolism. This seems quite appropriate since the dietary availability of essential fatty acids and their utilization in synthesis of phospholipids determines the quantity and quality of membrane phospholipids, particularly in the brain, since brain phospholipids are highly enriched in essential fatty acids, primarily arachidonic acid, an omega-6 series, and docosahexaenoic acid, an omega-3 series. Reduced membrane levels of EFA have been consistently reported in red blood cells, brain and skin fibroblasts from chronically medicated patients with schizophrenia, as well as drug naive patients (20).

Therapeutic strategies for the prevention of oxidative damage

ROS damage can be ameliorated by at least two mechanisms; inactivation of ROS by dietary antioxidants (e.g., vitamin C, vitamin E), and replacement of lost membrane EFA by dietary supplementation with essential fatty acids.

Vitamin E is a lipid soluble antioxidant with the potential to prevent oxidative damage. However, vitamin E cannot prevent oxidative damage to cytosolic proteins, mitochondria, and nuclei, where most of the ROS are generated. Therefore, it may be important to use vitamin E in combination with vitamin C, a water soluble antioxidant.

The supplementary use of vitamin C in schizophrenia requires caution since a high dietary intake of iron will result in vitamin C having a prooxidant rather than an antioxidant action. The addition of essential polyunsaturated fatty acids could promote recovery of previously damaged membrane structures. It is proposed that ongoing oxidative cell damage must be stopped and that structural membrane damage

must be reversed. Since antioxidants alone may stop ongoing oxidative damage and EFA have the potential to restore the cellular structure their combined use may be necessary for optimal treatment of oxidative cell damage (21).

The results of studies available in the literature in which these therapeutic strategies were used are presented in Table 1 and Table 2.

Vitamin E and vitamin C are well known antioxidants that are postulated to protect against damage to biological membranes by their ability to scavenge free radicals. Accordingly, several studies have examined the efficacy of vitamin E or vitamin C in the treatment of schizophrenia (Table 1).

According to statistical analysis of the results of ten clinical studies, there is no evidence that vitamin E reduces the symptoms of tardive dyskinesia. The studies were designed as controlled trials involving patients with antipsychotic-induced tardive dyskinesia and schizophrenia, or other chronic mental illness, who were randomly

allocated to either vitamin E or to a placebo or no intervention. The overall results for clinically relevant improvement showed no benefit of vitamin E against placebo (6 trials, 256 people). Small scale trials with an uncertain quality of randomisation indicate that vitamin E protects against deterioration of tardive dyskinesia but there is no evidence that vitamin E improves symptoms of this disease (22).

As concerns vitamin C, there is a lack of available data. In the first study that we identified the aim was to examine the effect of peroral application of vitamin C with atypical antipsychotics on serum malondialdehyde, plasma ascorbic acid levels, and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score in patients with schizophrenia. The patients with schizophrenia had increased serum malondialdehyde levels and decreased plasma ascorbic acid levels, which proves increased oxidative stress. These levels were significantly reversed after treatment with vitamin C along with atypical antipsychotics compared to placebo with atypical antipsychotics. BPRS scores improved significantly with addition of vitamin C as compared to

Table 1: Effect of supplemental treatment (vitamin E and C) on patients with schizophrenia in double blind randomised studies. Reports for vitamin E were included according to data from the Cochrane library data base (22).

Preglednica 1: Učinek adjuvantne terapije (vitamin E in C) pri bolnikih s shizofrenijo v dvojno slepih randomiziranih študijah. Podatki za adjuvantno terapijo z vitaminom E so v skladu s podatkovno bazo "Cochrane library data base" (22).

Vitamin E studies	Study duration, number of patients	Intervention	Outcome
Adler 1993	36 weeks, N=40	Vitamin E 1600 IU/day	Significant reduction of AIMS score in favour of vitamin E
Adler 1999	1 year, N=158	Vitamin E 1600 IU/day	No significant reduction of AIMS and BPRS
Akhtar 1993	4 weeks, N=32	Vitamin E 1200 IU/day	Significant reduction of TDRS
Dabiri 1994	12 weeks, N=12	Vitamin E 1200 IU/day	Significant reduction of AIMS
Egan 1992	6 weeks, N=21	Vitamin E 1600 IU/day	No significant reduction of AIMS
Elkashaf 1990	4 weeks, N=10	Vitamin E 1200 IU/day	Significant reduction of AIMS
Lam 1994	6 weeks, N=16	Vitamin E 1200 IU/day	No significant reduction of AIMS
Lohr 1996	8 weeks, N=55	Vitamin E 1600 IU/day	Significant reduction of AIMS and not of BPRS
Sajjad 1998	7 months, N=20	Vitamin E 600 IU/day	Significant reduction of AIMS score
Schmidt 1991	2 weeks, N=23	Vitamin E 1200 IU/day	No significant reduction of AIMS
Vitamin C studies	Study duration, number of patients	Intervention	Outcome
Nikolaus 2002 * (23)	2 years , N=6	Vitamin C 200 mg/day and vitamin E 1.8 mg/day	Significant reduction in dysknetic movements total score
Dakhale 2005 (24)	8 weeks , N=40	Vitamin C 500 mg/day	Significant reduction in MDA and BPRS

* prospective open study

(AIMS- Abnormal Involuntary Movement Syndrome Scale, BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale, M-ADRS- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, S-ARS- Simpson-Angus Rating Scale, TDRS- Tardive Dyskinesia Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression Scale, QOL- Henrich's Quality of Life scale, EPA- Eicosapentaenoic acid, E-EPA- Ethyl eicosapentaenoic acid, DHA- Docosahexaenoic acid, MDA- Malondialdehyde).

(AIMS- Lestvica abnormalnih nehotnih gibov, BPRS- Kratka psihiatrična ocenjevalna lestvica, PANSS- Lestvica za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma, M-ADRS- Montgomery-Asberg ocenjevalna lestvica depresije, S-ARS- Simpson-Angus ocenjevalna lestvica, TDRS- Ocenjevalna lestvica tardivne diskinezije, CGI- Lestvica splošnega kliničnega vtiska, QOL- Henrihova lestvica ocenjevanja kakovosti življenja, EPA- Eikozapentaenojska kislina, E-EPA- Etil eikozapentaenojska kislina, DHA- Dokozahexaenojska kislina, MDA- Malondialdehid).

Table 2: Effect of supplemental treatment (polyunsaturated fatty acids or a combination of antioxidants and polyunsaturated fatty acids) on patients with schizophrenia in double blind randomised studies. Reports for fatty acid supplemental therapy were included according to data from the Cochrane library data base (25).

Preglednica 2: Učinek adjuvantne terapije (polinenasičene maščobne kisline ali kombinacija antioksidanta in polinenasičenih maščobnih kislin) pri bolnikih s shizofrenijo v dvojno slepih randomiziranih študijah. Podatki za adjuvantno terapijo s polinenasičenimi maščobnimi kislinami so v skladu s podatkovno bazo "Cochrane library data base" (25).

Fatty acids studies	Method	Intervention	Outcome
Emsley 2002	12 weeks, N=40	E-EPA 3g/day	Significant reduction in PANSS scores
Fenton 2001	16 weeks, N=90	E-EPA 500 mg/day and vitamin E	No significant change in PANSS, M-ADRS, AIMS, S-ARS, CGI
Peet 2001	12 weeks, N=55	EPA 2g, DHA 2g Comparative study	Significant reduction in PANSS scores. EPA is superior to DHA
Peet 2002	12 weeks, N=55	EPA 1g/day, EPA 2g/day, EPA 3g/day, EPA 4g/day. Comparative study	Significant reduction in PANSS scores, the biggest for those who had EPA 2g/day
Wolkin 1986	12 weeks, N=55	Gama-linoleic acid 600 mg/day	No significant reduction in AIMS
Mellor 1995	6 weeks, N=20	EPA, 10 g MaxEPA fish oil	Significant reduction in PANSS scores and AIMS
Vitamins E and C and fatty acids	Method	Intervention	Outcome
Arvindakshan 2003 (21)	4 months, N=33*	EPA/DHA 180:120 mg Vitamin E/C 400 IU/ 500mg	Significant reduction of PANSS and BPRS and increase of QOL

* prospective open study

(AIMS- Abnormal Involuntary Movement Syndrome Scale, BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS- Positive and Negative Syndrome Scale, M-ADRS- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, S-ARS- Simpson-Angus Rating Scale, TDRS- Tardive Dyskinesia Rating Scale, CGI- Clinical Global Impression scale, QOL- Henrich's Quality of Life scale, EPA- Eicosapentaenoic acid, E-EPA- Ethyl eicosapentaenoic acid, DHA- Docosahexaenoic acid, MDA- Malondyaldehyde).

(AIMS- Lestvica abnormalnih nehotnih gibov, BPRS- Kratka psihiatrična ocenjevalna lestvica, PANSS- Lestvica za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma, M-ADRS- Montgomery-Asberg ocenjevalna lestvica depresije, S-ARS- Simpson-Angus ocenjevalna lestvica, TDRS- Ocenjevalna lestvica tardivne diskinezije, CGI- Lestvica splošnega kliničnega vtiska, QOL- Henrihova lestvica ocenjevanja kakovosti življenja, EPA- Eikozapentaenojska kislina, E-EPA- Etil eikozapentaenojska kislina, DHA- Dokozaheksaenojska kislina, MDA- Malondialdehid).

placebo after 8 weeks of treatment. It can be concluded that oral supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics restore ascorbic acid levels, reduces oxidative stress, and improves the BPRS score (24). In the second study when a combination of both antioxidants (vitamin E and vitamin C) was used, the results showed that the dyskinesic movements total score was significantly reduced. Results of the vitamin combination are promising and further studies on this combination therapy are suggested (23).

It is difficult to make a direct comparison between vitamin C and vitamin E effects in schizophrenia according to available clinical studies. Class of antipsychotic treatment, duration of disease and duration of treatment should be standardised. Moreover, there are only two vitamin C studies, and one of them is conducted on six patients. Furthermore, to compare antioxidant effects, we would need to evaluate markers of oxidative stress and oxidative damage.

In the light of presented data, additional randomised clinical study with vitamin C, vitamin E and placebo group would be needed.

Patients should be treated with same group of antipsychotics (suggested is typical antipsychotic) and markers of oxidative stress and oxidative damage should be quantified.

To review the effects of EFA supplementation of antipsychotic treatment for schizophrenia-like illnesses we present the most recent data (Table 2). When the use of omega-3 is compared to placebo, small scale short trials suggest that the need for antipsychotics appears to be reduced in patients treated with omega-3 supplementation due to improvement in their mental state. There are limited data comparing the effect of omega-6 to placebo. For movement disorder outcome, only one small study does not show any difference for the average short-term endpoint AIMS score. When different omega 3 fatty acids (E-EPA, EPA, DHA) are compared there is no clear difference in the outcome of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores. Comparison of different dose levels of omega-3 with placebo revealed no difference in the measure of global and mental state. Despite all these data, there is currently no

clear evidence of the effectiveness of fatty acids. Clinicians should prescribe an omega-3 preparation as part of a well-designed randomised trial. It is important that researchers record and release all clinically relevant data. There are still too few data on the role of essential fatty acid supplementation in the treatment of patients with schizophrenia. The value of polyunsaturated fatty acids for treating schizophrenia is not yet confirmed. The intriguing theory behind their use and even the possibility of a clinical effect could create a whole new path of research. Support of a substantial study would seem warranted (25).

Despite the fact that combined therapy with antioxidants and EFA is potentially more effective than monotherapy in patients with schizophrenia, we have identified only one study with an appropriate design (21). In this study morning and evening oral supplementation with antioxidants (vitamin E/C, 400 IU: 500 mg) and a mixture of EPA/DHA (180:120 mg) was used in treatment of patients with schizophrenia (N = 33) for 4 months. Post-treatment levels of red blood cell EFA were significantly higher than pre-treatment levels, as well as the levels in healthy controls, without any significant increase in plasma peroxides. Additionally, there was a significant reduction in psychopathology based on a reduction in individual total scores on the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and an increase in Henrich's Quality of Life (QoL) Scale. General psychopathology-PANSS is part of the whole PANSS and its mention does not mean much if the changes on the part of positive and negative symptoms are not quoted. (21).

Conclusion

The use of antioxidants and omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of schizophrenia still remains to be established and there is a need for large well designed, conducted and reported studies. Future studies need to be done in placebo-controlled trials with a larger number of patients, both chronic as well as drug naive, and for a longer duration of treatment while the dietary intake is monitored. Previous studies indicated several critical issues that must be considered in designing and carrying out future studies. The age of the patients and years of the illness may be an important issue since the age has been associated with the potentially reduced antioxidant defence, and the years of illness and treatment, particularly with classical antipsychotics such as haloperidol, may lead to state of membrane pathology which is difficult to repair.

Despite the fact that some of the studies gave positive results, there is currently no reason for clinicians to either encourage or discourage the use of polyunsaturated fatty acids. If a person with schizophrenia wishes to use EFA supplementation then an omega-3 preparation should be the preferred option. Finally, combined therapy with antioxidants and EFA has an improved potential in preventing oxidative damage and repairing already existing damage, but this has to be confirmed in future clinical studies.

Polyunsaturated fatty acids (omega-3) together with antioxidant vitamins could be an effective, low cost, supplemental treatment with few side effects. Therefore, such therapy would be a significant advance in the treatment of schizophrenia.

Literature

1. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. Higher cognitive function and Psychosis. In: Molecular neuropharmacology: A foundation of Clinical Neuroscience. McGraw-Hill companies, Inc., 2001: 383-407.
2. Mahadik SP, Pillai A, Joshi S et al. Prevention of oxidative stress-mediated neuropathology and improved clinical outcome by adjunctive use of a combination of antioxidants and omega-3 fatty acids in schizophrenia. *Int Rev Psychiat* 2006; 18: 119-131.
3. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psych Res* 2003; 121: 109-122.
4. Laurence DR, Bennet PN, Brown MJ. Drugs and mental disorder. In: *Clinical pharmacology*. Churchill Livingstone, 1997: 330.
5. Yao JK, Ravinder DR, Van Kammen DP. Oxidative damage and schizophrenia. *CNS Drugs* 2001; 15: 287-310.
6. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 43-51.
7. Pillai A, Parikh V, Terry AV Jr et al. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: Differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 372-386.
8. Krop S, Kern V, Lange K et al. Oxidative stress during treatment with first and second-generation antipsychotics. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 227-231.
9. Mahadik PS, Mukherjee S. Free radical pathology and antioxidant defence in schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1996; 19: 1-17.
10. Mahadik PS, Evan D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and ω -3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Rag Nemo-Psychopharmacol & Bwl Psychiat* 2001; 25: 463-493.
11. Halliwell B, Gutteridge MCJ. Antioxidant defence: sequestration of metal ions, Reactive species can be poisonous: their role in toxicity, Reactive species and disease: fact, fiction or filibuster? In: *Free radicals in biology and medicine*. 4th edition, Oxford university press, 2007: 133, 454-456, 576-577, 594-595.
12. Hermida-Ameijeiras A, Mendez-Alvarez E, Sanchez-Iglesias S et al. Autoxidation and MAO-mediated metabolism of dopamine as a potential cause of oxidative stress: role of ferrous and ferric ions. *Neurochem Int* 2004; 45: 103-116.
13. Smythies RJ. Oxidative reactions and schizophrenia: a review-discussion. *Schizophr Res* 1997; 24: 357-364.
14. Cooper JR, Bloom EF, Roth HR. Dopamine. In: *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford university press, 2001: 225-271.
15. Kopin JI. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 333-364.
16. Sagara Y. Induction of reactive oxygen species in neurons by haloperidol. *J Neurochem* 1998; 71 (3): 1002-1012.

17. Perez-Neri I, Ramirez-Bermudez J, Montes S et al. Possible Mechanisms of Neurodegeneration in Schizophrenia. *Neurochem Res* 2006; 31: 1279–1294.
18. Linert W, Jameson GNL. Redox reactions of neurotransmitters possibly involved in the progression of Parkinson's Disease. *J Inorg Biochem* 2000; 79: 319–326.
19. Fenton SW, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 8-21.
20. Khan MM, Evans RD, Gunna V et al. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res* 2002; 58: 1–10.
21. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar KP et al. Supplementation with a combination of ω -3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 62:195–204.
22. Soares KVS, McGrath JJ. Vitamin E for neuroleptic-induced tardive dyskinesia (Review). *Cochrane-Database-Syst-Rev* 2001; 4: Art. No.: CD000209.
23. Nikolaus M, Hildegard S, Volker A et al. Severe tardive dyskinesia in affective disorders: Treatment with vitamin E and C. *Neuropsychobiology* 2002; 46(suppl 1): 28–30.
24. Dakhale GN, Khanzode SD, Khanzode S et al. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2005;182: 494–498.
25. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane-Database-Syst-Rev* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001257.

NORLEVO®

Levonorgestrel

750 mikrogramov tablete



HRAPharma

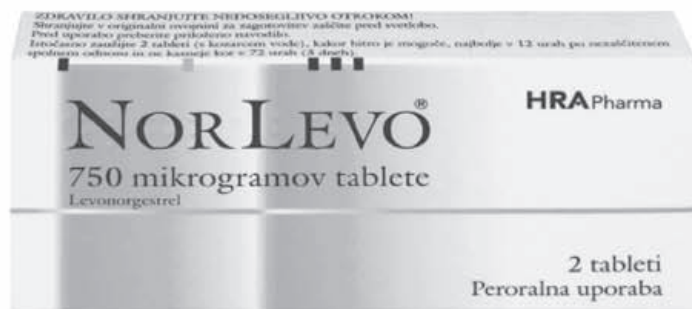
Dr. Gorkič

Učinkovita nujna kontracepcija

Za uporabo v **72 urah (3 dneh)**
po nezaščitem spolnem odnosu
ali v primeru nezanesljive kontracepcijske zaščite.

2 tableti
v enkratnem odmerjanju

Brez recepta za dekleta, starejša od 16 let.
Za mlajša dekleta se sme zdravilo izdati le na bel recept.



Za male navihance in njihove mamice...

Physiodose

sterilna fiziološka raztopina

Physiodose aspirator

nosni aspirator na vdih

A-cerumen

raztopina za odstranjevanje
zamaškov iz ušesnega masla

Parasidose

losjon proti naglavnim ušem

Dologel

gel za usta in dlesni

Cicatridina

dermalno pršilo za rane

Vitagyn C

vaginalna krema s kislim pH

Cicatridina

vaginalne ovule s hialuronsko kislino

Proktis M

rektalno mazilo in svečke

Baby CHECK

nosečniški test v dveh izvedbah

Pelvexiser URO-STOP

pripomoček za krepitev mišic medeničnega dna

... v lekarnah brez recepta

Sistem RANKL/RANK/OPG - nova tarča za zdravila za zdravljenje osteoporoze

RANKL/RANK/OPG system - new target for drugs for osteoporosis treatment

Simona Mencej Bedrač, Janja Marc

Povzetek: Raziskave kažejo, da je sistem RANKL/RANK/OPG pomembna nova tarča za zdravila za zdravljenje osteoporoze. Je eden od lokalnih dejavnikov, ki uravnava kostno remodelacijo oz. kostno razgradnjo. Vpliva na osteoklastogenezo, v kateri nastanejo zreli osteoklasti, in na aktivacijo zrelih osteoklastov. Po vezavi RANKL na receptor RANK se pospešijo procesi diferenciacije in aktivacije osteoklastov ter zlitja do večjedrnih osteoklastov, njihovo preživetje se podaljša, apoptoza osteoklastov pa je upočasnjena. To poveča razgradnjo kostnine, kar vodi do zmanjšanja kostne mase in bolezni npr. osteoporoze. Po drugi strani OPG z vezavo na RANKL prepreči učinke RANKL ter tako zmanjša razgradnjo kostnine in deluje v smeri povečanja kostne mase. Pri preučevanju možnosti terpevske uporabe zdravilnih učinkovin z delovanjem na sistem RANKL/RANK/OPG sta se kot najboljše pokazala fuzijski protein OPG-Fc in človeško monoklonsko protitelo proti RANKL - denosumab. Zaradi možnih tveganj pri uporabi fuzijskega protein OPG-Fc se je kot mnogo obetavnejša izkazala uporaba denosumaba.

Gljučne besede: RANKL, RANK, OPG, osteoporoza, denosumab

Abstract: Data show that RANKL/RANK/OPG system is an important new target for drugs for osteoporosis treatment. It is one of the local factors that influence bone remodelling or bone resorption. Its primary influence is on the osteoclastogenesis, in which osteoclasts develop, and on mature osteoclast activation. Following RANKL binding to RANK receptor the osteoclast differentiation, activation and fusion are accelerated, their survival is prolonged and the apoptosis is decreased. Bone resorption is increased and followed by bone loss and development of diseases like osteoporosis. On the other hand, OPG binding to RANKL prevents RANKL effects and leads to decreased bone resorption and increased bone mass. Therapeutic implications of active substances, influencing RANKL/RANK/OPG system, have also been studied and the best results were obtained from the use of OPG-Fc fusion protein and human monoclonal RANKL antibody denosumab. Due to possible risks with OPG-Fc fusion protein application, the use of denosumab is far more promising.

Key words: RANKL, RANK, OPG, osteoporosis, denosumab

1 Uvod

V kosteh ves čas poteka kostna remodelacija, v kateri se ciklično izmenjujeta procesa tvorbe kosti, za katero so odgovorni osteoblasti, in resorpcije kosti, ki poteka s pomočjo osteoklastov. Osteoklasti so večjedrne celice, ki nastanejo s celičnim zlitjem enojedrnih osteoklastov in izločajo kisline za razgradnjo kostnine (1). Večino presnovnih bolezni kosti povzročijo spremembe števila ali aktivnosti osteoklastov, kar vodi v povečano resorpcijo kosti, ki pa je osteoblasti ne morejo ustrezno kompenzirati. V procesu nastanka osteoklastov (osteoklastogeneza) imajo pomembno vlogo ligand receptorja za aktivacijo jedrnega dejavnika κ B (angl. receptor activator of nuclear factor κ B ligand - RANKL), receptor za aktivacijo jedrnega dejavnika κ B (angl. receptor activator of nuclear factor κ B - RANK) in

osteoprotegerin (OPG), ki so povezani z razvojem pomenopavzne osteoporoze, revmatoidnega artritisa, Pagetove bolezni, peridontalne bolezni, benignih in malignih novotvorb kosti, kostnih metastaz in hiperkalcemije pri malignih boleznih. Kaže, da ima sistem RANKL/RANK/OPG odločilno vlogo pri uravnavanju zunajskeletnega kalcija, saj uravnava tudi kalcifikacijo žil, odgovoren pa je tudi za razvoj mlečnih žlez v času nosečnosti (2).

2 Sistem RANKL/RANK/OPG

Prvi odkriti predstavnik sistema RANKL/RANK/OPG je bil OPG, ki so ga identificirali na podlagi povečanega izražanja gena *OPG* pri transgenih miših, kar se je fenotipsko kazalo kot osteopetroza. Opazili so izrazit padec števila osteoklastov, zato so sklepali, da ima OPG

pomembno vlogo pri regulaciji osteoklastogeneze (3, 4). Odkritje OPG je kasneje vodilo do identifikacije proteina RANKL - dejavnika za diferenciacijo osteoklastov, ki je ključen za njihov razvoj (5, 6). Ob tem se je izkazalo, da gre dejansko za že znani protein, ki pa so ga do tedaj povezovali z aktivacijo T-celičnih receptorjev in stimulacijo dendritičnih celic (7, 8). Ker je bil za protein RANKL tedaj že poznan tudi njegov receptor RANK, so bili vsi trije ključni dejavniki odkriti (8).

RANKL spada v naddružino ligandov tumorje nekrotizirajočih dejavnikov (angl. tumor necrosis factor superfamily - TNFSF), RANK in OPG pa v naddružino receptorjev tumorje nekrotizirajočih dejavnikov (angl. tumor necrosis factor receptor superfamily - TNFRSF).

RANKL

RANKL je protein, sestavljen iz 317 aminokislin (AK), ki ga tvorijo 3 podenote (8, 9). V človeškem telesu se nahaja v treh oblikah: kot transmembranski protein tipa II (40 – 45 kDa), kot zunajcelična topna oblika proteina (31 kDa) in kot primarno izločena topna oblika proteina (2). Človeški RANKL nima signalnega peptida, ki ga običajno tvori 15 do 30 AK, ki predstavljajo signal za izločanje proteina iz celice. Signalni peptid se ob sekreciji proteina iz celice odcepi. Pri človeku je RANKL sestavljen iz N-terminalne citoplazemske domene (48 AK), transmembranske domene (21 AK) in zunajcelične domene (248 AK), kjer je tudi mesto za vezavo liganda (158 – 317) (5, 6, 8). Topna oblika proteina RANKL lahko nastane s proteolitično cepitvijo transmembranske oblike RANKL. Encim, ki je odgovoren za cepitev, še ni znan. V največji meri so preučevali encim TNF- α -konvertazo, nekatere raziskave pa kažejo tudi na morebitno vlogo membranske metaloproteaze MT1-MMP ter disintegrina A in metaloproteaze 19. Topna oblika proteina RANKL lahko nastane tudi neposredno v celici v procesu alternativnega izrezovanja, čemur sledi ekskrecija proteina v zunajceličnino (10). Homologija med mišjim in človeškim proteinom RANKL je 83 % (7). Gen *TNFSF11*, ki kodira protein RANKL, se v največji meri izraža v kostnem tkivu, kostnem mozgu in limfatičnih tkivih, vključno s fetalnimi jetri, limfnih vozlih, vranici in priželjcu. V manjšem obsegu se gen *TNFSF11* izraža tudi v srcu, pljučih, ščitnici in placenti (11).

RANK

RANK je transmembranski protein tipa I, sestavljen iz 616 AK. Na celični površini se poveže v trimer. Vsebuje 4 zunajcelične, s cisteinom bogate psevdoponovitve. RANK protein je sestavljen iz signalnega peptida (28 AK), N-terminalne zunajcelične domene (184 AK), transmembranske domene (21 AK) in C-terminalne citoplazemske domene (383 AK) (8). Gen *TNFRSF11A*, ki kodira protein RANK, se izraža predvsem v osteoklastih, celicah B in T, fibroblastih in dendritičnih celicah, v manjši meri pa tudi v srcu, pljučih, možganih, skeletnih mišicah, ledvicah, jetrih in koži (10, 11).

OPG

OPG je topen protein, dolg 401 AK s 4 s cisteinom bogatimi psevdoponovitvami (2, 3, 4). Vsebuje 21 AK dolg signalni peptid, ki je potreben za homodimerizacijo proteina preko disulfidne vezi na mestu 400 (12). V naslednji fazi pride do odcepitev signalnega peptida, tako da nastane 380 AK velik protein. Predno se OPG

homodimer izloči iz celice, poteče še njegova N-glikozilacija (13). V nasprotju z ostalimi predstavniki naddružine nima hidrofobne transmembranske in citoplazemske domene ter je v obliki dimera (10, 13). Homologija med človeškim in podganjim OPG je 85 % (3). OPG se primarno izraža v stromalnih celicah kostnega mozga, nastaja pa tudi v osteoblastih, limfocitih B, dendritičnih celicah, srcu, pljučih, koži, ledvicah, jetrih, možganih, želodcu, črevesju in kosteh (3, 4, 13).

3 Vloga sistema RANKL/RANK/OPG pri nastanku osteoporoze

Razvoj osteoporoze

Kostna remodelacija je fiziološki proces, ki poteka vse življenje in v katerem se obnavlja kostno tkivo. Sestavljata jo proces razgradnje kostnine z osteoklasti in proces izgradnje nove kostnine z osteoblasti. Neravnovesje med tvorbo in razgradnjo kostnine, ki je posledica vpliva lokalnih ali sistemskih dejavnikov, lahko vodi do razvoja bolezni kosti, med katere spada tudi osteoporoza. Osteoporoza je sistemska bolezen skeleta, za katero sta značilni nizka mineralna kostna gostota (angl. bone mineral density - BMD) in mikroarhitekturne spremembe kostnega tkiva, kar vodi do večje krhkosti kosti in pogostnosti zlomov. Zaradi daljše življenjske dobe postaja osteoporoza vse večji zdravstveni problem, saj bo tekom življenja kar 30 do 50 % žensk in 13 do 30 % moških doživelo zlom kot posledico osteoporoze (14, 15).

Vpliv delovanja sistema

RANKL/RANK/OPG na osteoklastogenezo

Kostna remodelacija je odvisna predvsem od razmerja med RANKL in OPG. Vsaka sprememba razmerja med njima sproži, ali izrazito povečanje kostne resorpcije, ki lahko vodi do osteoporoze, ali zmanjšanje kostne resorpcije, ki lahko privede do osteopetroze (10).

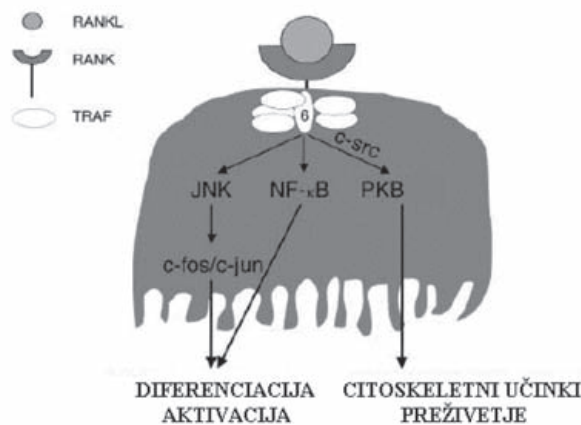
Celice osteoblastne vrste so odgovorne za izražanje tako membransko vezane kot tudi topne oblike proteina RANKL. Poleg tega osteoblasti izločajo tudi OPG (16). RANKL in OPG imata nasprotna učinka na kostno tkivo. Ob prisotnosti zadostne količine makrofagnega kolonijo stimulirajočega dejavnika (angl. macrophage colony-stimulating factor - M-CSF) je RANKL nujen in zadosten dejavnik za diferenciacijo prekurzorskih celic do zrelih osteoklastov. Veže se na receptor RANK na površini prekurzorjev osteoklastov in tako inducira diferenciacijo do prefuzijskih osteoklastov. RANKL stimulira tudi preživetje in zlitje do večjedrnih osteoklastov, njihovo aktivacijo ter upočasnjuje apoptozo osteoklastov. Njegovi učinki delujejo v smeri povečanja kostne resorpcije in zmanjšanje kostne mase (12).

OPG se veže na vse oblike RANKL (membransko vezano in topno) in nevtralizira vse njegove biološke učinke. Deluje kot inhibitor kostne resorpcije in vodi v smer povečanja kostne mase. Z vezavo na RANKL OPG prepreči njegovo vezavo na receptor RANK in s tem tudi inhibira osteoklastogenezo (10). OPG lahko z vezavo na za zdaj še neidentificirane receptorje na osteoklastih tudi neposredno inhibira njihovo aktivnost (17). OPG pri kostnih celicah inhibira zadnje faze diferenciacije osteoklastov, zavira aktivacijo zrelih osteoklastov in inducira njihovo apoptozo (10). Delovanje sistema RANKL/RANK/OPG je shematsko predstavljeno na sliki 1.



Slika 1: Uravnavanje delovanja osteoklastov z RANKL, RANK in OPG.
Figure 1: Regulation of osteoclast functions by RANKL, RANK and OPG.

Mehanizmi, ki se sprožijo ob vezavi, so za razumevanje delovanja novih zdravilnih učinkovin, zelo pomembni. Po vezavi RANKL na RANK pride na intracelularni domeni RANK do njegove interakcije z z receptorji TNF povezanih dejavnikov (angl. TNF-receptor associated factor – TRAF) 1, 2, 3, 5 in 6. Od naštetih ima odločilno vlogo TRAF6, ki aktivira mitozo aktivirajoči protein (angl. mitose-activating protein - MAP) kinazne kaskade ter preko aktivacije *c-jun* N-terminalne kinaze (angl. c-jun N-terminal kinase – JNK) vodi do povezave protoonkogenov *c-jun* in *c-fos* v transkripcijski faktor AP-1. Protoonkogeni so normalni geni, ki so vključeni v nadzor celične rasti in delitve ter se z mutacijo ali povečanim izražanjem lahko spremenijo v onkogene. TRAF6 stimulira tudi kinazo I κ B, kar vodi do nastanka jedrnega dejavnika κ B, ki prehaja v jedro in se veže na določene gene. Znano je tudi, da TRAF6 preko delovanja na protoonkogen *c-src*, povzroči aktivacijo protein kinaze B (PKB) (slika 2) (18).



Slika 2: Signalna transdukcija v osteoklastih po vezavi RANKL na receptor RANK.
Figure 2: Signal transduction in osteoclasts after RANKL binding to RANK receptor.

Do večje izgube kostne mase lahko pride pri nekaterih avtoimunih boleznih, kroničnih virusnih okužbah (HIV), alergijskih boleznih in nekaterih oblikah malignih novotvorb (13). Molekularna povezava

med imunskim sistemom in kostnim tkivom dolgo ni bila jasna. Z odkritjem sistema RANKL/RANK/OPG, ki ima pomembno vlogo tako pri osteoklastogenezi kot tudi pri regulaciji delovanja imunskih celic, so bili pojasnjeni nekateri mehanizmi izgube kostne mase pri tovrstnih boleznih. Dendritične celice predstavijo antigene ali avtoantigene celicam T ter na ta način neposredno inducirajo izražanje RANKL v aktiviranih celicah T. Poleg tega se v celicah T poveča tudi tvorba citokinov IL-1, IL-6, IL-11 in TNF α , ki posredno povečajo izražanje RANKL v osteoblastih (9, 13). Aktivirane celice T lahko tudi zavirajo osteoklastogenezo preko tvorbe interferona γ . Signalizacija preko interferona γ na osteoklastih ali njegovih prekurzorjih povzroči hitro razgradnjo TRAF6 ter tako zmanjša osteoklastogenezo. Pri akutnem imunskem odzivu je povečana tvorba interferona γ , ki uravna povečano izražanje RANKL ter tako zmanjša tvorbo osteoklastov. Pri kroničnih vnetjih pa je verjetno to ravnovesje pomaknjeno v korist izražanja RANKL (19).

4 Sistem RANKL/RANK/OPG kot nova tarča za zdravila za zdravljenje osteoporoze

RANKL, RANK in OPG predstavljajo nove tarče za zdravila za zdravljenje osteoporoze. V preglednici 1 so navedeni do sedaj uporabljeni terapevtski pristopi.

In vitro in *in vivo* študije so pokazale, da 17 β -estradiol zavira izražanje RANKL, poleg tega pa učinke RANKL blokirajo tudi sintetični OPG fuzijski proteini, topni RANK fuzijski proteini in protitelesa proti RANKL (20). Aktivacijo RANK lahko preprečimo z vezavo peptidomimetikov, ki preprečijo vezavo RANKL na receptor RANK (21), ali preko zaviranja postreceptorskega signaliziranja s 17 β -estradiolom. *In vitro* podatki kažejo, da lahko tvorbo endogenega OPG stimuliramo s 17 β -estradiolom, raloksifenom in bisfosfonati (20).

Na začetku sta se kot najbolj obetavni pokazali uporabi fuzijskih proteinov OPG-Fc in RANK-Fc. Nastanejo z zlitjem z Fc delom protiteles, ki je odgovoren za vezavo na receptorje na površini celic in aktivacijo imunskega sistema. Pri živalih sta se oba fuzijska proteina izkazala za učinkovita pri zdravljenju osteoporoze (20). Pri ljudeh so do sedaj najintenzivneje preučevali učinke fuzijskega proteina OPG-Fc in protitelesa proti RANKL - denosumaba. V randomiziranem, nadzorovanem preskušanju, v katerem so pri 52 pomenopavznih ženskah z osteoporozo vrednotili kratkotrajne učinke enkratnega odmerka, so ugotovili, da fuzijski protein OPG-Fc pomembno zavira kostno resorpcijo (22). Denosumab je človeško monoklonsko protitelo, ki se z visoko afiniteto in specifičnostjo veže na RANKL in tako prepreči interakcijo med RANKL in RANK. V študiji 1. faze je po subkutanem injiciranju denosumaba 49 pomenopavznim ženskam prišlo do zmanjšanja kostne resorpcije, ki je bila odvisna od odmerka (23). V študiji 2. faze pri 412 pomenopavznih ženskah z nizko kostno gostoto je bila učinkovitost denosumaba primerljiva z učinkovitostjo alendronata. Tudi profil neželenih učinkov je bil primerljiv s profilom neželenih učinkov placeba in alendronata, edino dispepsija se je značilno pogosteje pojavljala pri zdravljenju z alendronatom (24). Pokazalo se je tudi, da ima denosumab nekatere prednosti pred fuzijskim proteinom OPG-Fc. Pri uporabi fuzijskega proteina OPG-Fc lahko namreč pride do tvorbe protiteles proti OPG, ki lahko nato

Preglednica 1: Sistem RANKL/RANK/OPG kot terapevtska tarča za nova zdravila za zdravljenje osteoporoze.

Table 1: The RANKL/RANK/OPG system as a therapeutic target for new drugs for osteoporosis treatment.

RANKL <ul style="list-style-type: none">• zaviranje endogenega izražanja RANKL• blokada RANKL
RANK <ul style="list-style-type: none">• preprečevanje vezave na RANKL• zaviranje postereceptorskega signaliziranja
OPG <ul style="list-style-type: none">• spodbujanje tvorbe endogenega OPG• aplikacija OPG ali njegovih analogov

navzkrižno reagirajo z endogenim OPG ter tako nevtralizirajo njegovo delovanje. Fuzijski protein OPG-Fc se lahko veže tudi na TNF soroden ligand, ki inducira apoptozo (angl. TNF-related apoptosis-inducing ligand – TRAIL) in je dejavnik preživetja tumorskih celic ter sodeluje pri naravni obrambi telesa proti tumorogenezi. Nasprotno pa je protitelo denosumab specifično le za RANKL, učinkovitejše že pri manjših odmerkih, pri enakem odmerku pa zaviranje resorpcije traja dalj časa (23).

5 Sklep

Sistem RANKL/RANK/OPG je eden od dejavnikov, ki uravnava kostno remodelacijo, in predstavlja novo tarčo za zdravila za zdravljenje osteoporoze. Pri ljudeh so rezultati raziskav najbolj spodbudno za človeško monoklonsko protitelo proti RANKL denosumab, ki pa je trenutno še v fazi razvoja in še ni bil preizkušen na večjem številu bolnic z osteoporozo, kjer bi dobili jasnejšo sliko o njegovi varnosti in učinkovitosti.

6 Literatura

1. Miyamoto T, Suda T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* 2003; 52 (1): 1-7.
2. Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; 79: 243-253.
3. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel selected protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-319.
4. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis *in vitro*. *Endocrinology* 1998; 39: 1329-1337.
5. Lacey DL, Timms E, Tan H-L et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-176.
6. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597-3602.
7. Wong BR, Rho J, Arron J et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 25190-25194.
8. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-179.
9. Holestead Jones D, Kong Y-Y, Penninger. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 6 (Suppl III): ii32-ii39.
10. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S et al. IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 49-60.
11. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K et al. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 9-18.
12. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2355-2363.
13. Walsh MC, Choi Y. Biology of TRANCE axis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 251-263.
14. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 2: S3-S7.
15. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV et al. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1996; 5: 427-432.
16. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142(12): 5050-5055.
17. Hakeda Y, Kobayashi Y, Yamaguchi K et al. Osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 796-801.
18. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Experimental Gerontology* 2003; 38: 605-614.
19. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN- γ . *Nature* 2000; 408: 600-605.
20. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292(4): 490-495.
21. Cheng X, Kinoshita M, Takami M et al. Disabling of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) receptor complex by novel osteoprotegerin-like peptidomimetics restores bone loss *in vivo*. *J Biol Chem* 2004; 279: 8269-77.
22. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 348-60.
23. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1059-1066.
24. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-831.

Glycyrrhiza glabra

Sladki koren

Nina Kočevar

Povzetek: Sladki koren (*Glycyrrhiza glabra* L.) uporabljamo pri zdravljenju vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne bolezni. V članku predstavljamo pregled njegove terapevtske uporabe, farmakoloških lastnosti in toksikoloških učinkov.

Ključne besede: *Glycyrrhiza glabra*, farmakologija, toksikologija

Abstract: *Glycyrrhiza glabra* has been used for the treatment of upper respiratory tract inflammation and ulcer disease. In the article, a review of therapeutic uses, pharmacological activities, and toxicological effects are presented.

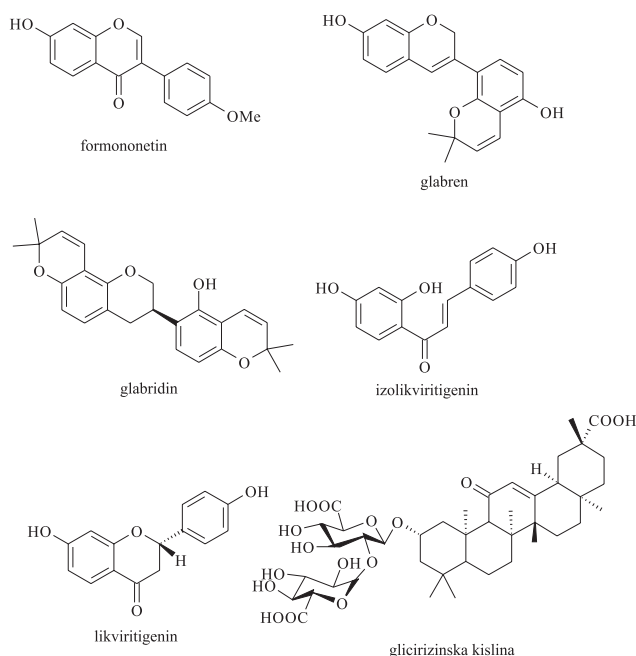
Key words: *Glycyrrhiza glabra*, pharmacology, toxicology

1 Uvod

Iz golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra* L.) že tisočletja izdelujemo dve vrsti rastlinskih snovi (drog), ki sta sladkega okusa. *Glycyrrhizae radix* sestavljajo posušene olupljene ali neolupljene korenine in podzemni stranski poganjki, grobo zdrobljeni ali v daljših kosih, *Liquiritiae succus* pa je vodni izvleček korenin, iz katerega s sušenjem pridobimo črnorjave paličaste kose (lakrico ali črni sladkor) (1).

Uporaba sladkega korena v medicinske namene je znana že skoraj 5000 let. V kitajski tradicionalni medicini jo poznajo kot zdravilno sredstvo za podaljšanje življenja in izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja, celjenje ran ter zdravljenje oteklin. Priljubljena je bila tudi pri Rimljanah, ki so z njo lajšali težave pri želodčnih, jetrnih in ledvičnih obolenjih ter astmi (1, 2). Danes z rastlinsko snovjo učinkovito zdravimo vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne razjede sluznic želodca in dvanajstnika. Priporočila nemške Komisije E navajajo jemanje 5-15 g rastlinske snovi oziroma 200-600 mg glicirizina dnevno, odmerki lakrice pa znašajo 0,5-1 g pri katarjih zgornjih dihalnih poti in 1,5-3 g pri ulkusni bolezni. Zdravljenje brez zdravniškega nadzora ne sme trajati več kot 4-6 tednov (3). V farmaciji iz rastline pripravljajo učinkovino za zdravljenje ulkusne bolezni, karbenoksolon (ester gliciretinske in jantarjeve kisline). Gliciretinska kislina je tudi učinkovina v protivnetnih izdelkih za topikalno zdravljenje atopičnih ekcemov, seboreje kože na obrazu, koprivnice, genitalnega srbeža, sončnih opeklin in pikov insektov (4). V kozmetični industriji sladki koren zaradi močnega belilnega učinka uporabljajo kot sredstvo za depigmentacijo (5). Lastnost glicirizina, da je približno 50-krat slajši od saharoze, pa izkoriščajo v prehranski industriji (6).

Iz sladkega korena so izolirali zelo širok spekter kemijskih spojin: aminokislina, flavonoide in flavonoidne glikozide, fitoestrogene, grenčine, hlapne spojine, kumarine, minerale, ogljikove hidrate, pentaciklične triterpene, steroide in vitamine. Najpomembnejši med njimi so flavonoidi in pentaciklični triterpeni (slika 1), ki so tudi nosilci farmakološkega delovanja.



Slika 1: Glavne farmakološko aktivne spojine iz sladkega korena: flavonoidi (formononetin, glabren, glabridin, likviritigenin in izolikviritigenin) ter triterpen glicirizinska kislina (zmes kalcijeve in kalijeve soli glicirizinske kisline je glicirizin).

Figure 1: The major pharmacologically active substances from *Glycyrrhiza glabra*: flavonoids (formononetin, glabrene, glabridin, liquiritigenin, and isoliquiritigenin) and a triterpene glycyrrhizic acid (the mixture of calcium and potassium salts of glycyrrhizic acid is glycyrrhizin).

2 Farmakološko delovanje

Protikulusno delovanje je posledica vpletanja flavonoidov v metabolizem trombocite aktivirajočega dejavnika (PAF), vpletanja gliciretinske kisline v metabolizem prostaglandinov ter protimikrobnih lastnosti tako flavonoidov kot gliciretinske kisline.

PAF je ena najmočnejših do danes znanih ulcerogenih spojin – po intravenskem vnosu povzroči nastanek hudih hemoragičnih razjed želodčne sluznice (7). Za etrni izvleček sladkega korena so dokazali, da inhibira PAF-acetiltransferazo in prepreči nastanek PAF. Za to so odgovorne flavonoidne spojine (1).

Prostaglandini (PG) nastajajo pri metabolizmu arahidonske kisline z encimom ciklooksigenazo (COX). V želodcu inhibirajo izločanje želodčne kisline in povečajo izločanje mukusa. PG razgrajujeta encima 15-hidroksiprostaglandin-dehidrogenaza in 13-prostaglandin-reduktaza (7). V *in vitro* raziskavah so ugotovili inhibitorne učinke gliciretinske kisline in njenih derivatov na oba encima. Dokazali so tudi, da dosežemo z velikimi odmerki karbenoksolona visoke koncentracije te učinkovine v želodčni sluznici. S tem dvignemo lokalno koncentracijo PG in povečamo njihov citoprotektivni učinek (1).

Helicobacter pylori je neinvazivna gramnegativna bakterija, ki živi v globljih plasteh sluznic želodca in dvanajstnika. Je ključni dejavnik okolja, ki prispeva k nastanku ulkusne bolezni: 95-100 odstotkov bolnikov je okuženih s *H. pylori*, toda okužba je potreben, ne pa tudi zadosten pogoj za razvoj ulkusne bolezni – samo 15-20 odstotkov z bakterijo okuženih ljudi zbolijo za ulkusno boleznijo (8). Škodljivi učinki bakterije *H. pylori* se kažejo posredno preko bakterijskih encimov in toksinov ter neposredno preko dejavnikov, ki nastanejo kot posledica lokalnega vnetja. Dobre protimikrobne lastnosti proti bakteriji *H. pylori* so v obsežni *in vitro* raziskavi dokazali za formononetin, glabridin, glabren, gliciretinsko kislino in likviritigenin (9).

Sladki koren uporabljamo za pospeševanje izločanja sluzi pri vnetju sluznice zgornjih dihal, saj deluje kot **sekretomotorni in sekretolizni ekspektorant** (10). Sekretolizni učinek, za katerega so odgovorni saponini (predvsem glicirizin), najverjetneje sproži aktivacija gastropulmonalnega refleksa (10). Saponini v želodcu lokalno vzdražijo sluznico in preko aferentnih vlaken vagusa vzburijo center za bruhanje do stopnje blage slabosti, kar se odrazi kot kašljanje, zaradi intenzivnejšega delovanja žlez slinavk se rahlo poveča slinjenje, v dihalih pa postanejo aktivnejše žleze, ki izločajo redko sluz, zaradi česar se gosta razredči. V raziskavah na živalih so odkrili tudi centralno antitusično delovanje, ki ga pripisujejo glicirizinski kislini, njeni učinki pa so dobro primerljivi z učinki kodeina (4, 10). K ekspektorativnem delovanju pomembno prispevajo tudi dobre protivnetne lastnosti glicirizina.

Za razumevanje **protivnetnih učinkov** moramo poznati mehanizem nastanka PG in levkotrienov. PG so pomembni mediatorji vnetnih reakcij, ki v organizmu v visokih koncentracijah nastajajo iz arahidonske kisline ob indukciji encima COX. Klasične nesteroidne protivnetne učinkovine inhibirajo tako COX-1 (konstitutivno) kot COX-2 (inducibilno) in pri dolgotrajnejši uporabi povzročajo ulcerozne poškodbe v želodčni sluznici. Druga pot presnove arahidonske kisline je sinteza levkotrienov s 5-lipooksigenazo (5-LO). Njihovi učinki, pomembni za protivnetno delovanje, so povečanje žilne prepustnosti in močno kemotaktno delovanje. V eni izmed *in vitro* raziskav so

proučevali vplive vodno-alkoholnih izvlečkov vrtnega ognjiča (*Calendula officinalis*), šentjanževke (*Hypericum perforatum*), ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*) in sladkega korena na COX-2 in 5-LO (11). Aktivnost rastlinskih izvlečkov so primerjali z nesteroidno protivnetno učinkovino nimezulidom. Rezultati so pokazali, da deluje sladki koren kot zelo učinkovit dvojni inhibitor – zniža tako aktivnost COX-2 kot 5-LO in s tem zmanjša sintezo eikozanoidov in levkotrienov. Izvleček sladkega korena bi zato lahko predstavljal dobro alternativo klasičnim nesteroidnim učinkovinam s prednostjo, da ne bi imel neželenega delovanja na želodčno sluznico. Protivnetne učinke sladkega korena razlagajo tudi kot posredno kortikosteroidno delovanje, ki je posledica steroidne strukture glicirizinske oziroma gliciretinske kisline. Za slednjo je v pogojih *in vitro* dokazano, da inhibira 4(5 β)-reduktazo, ki je odgovorna za metabolizem 4-en-3-onskih steroidnih hormonov v jetrih (4). Glicirizin in glicirizinska kislina poleg tega inhibirata tudi encim 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenazo.

Zamisel o potencialnem **antikoagulantnem delovanju** glicirizina izvira iz njegovih protivnetnih lastnosti. V reakcijah vnetja igrajo ključno vlogo tudi interakcije med levkociti in endotelijskimi celicami, ki jih omogočijo selektini. Leta 1992 so na membrani levkocitov in endotelijskih celic odkrili tetrasaharid sialil-Lewis X (Sle-X), ki je potreben za vezavo selektinov (12). Glicirizin je mimetik Sle-X, ki pa inhibira vezavo selektina na Sle-X. Tri leta kasneje so raziskovalci pokazali, da je Sle-X prisoten tudi na membrani trombocitov (12). Ugotovili so, da ne interagira neposredno s trombinom – v nasprotju z glicirizinom, ki se veže na anionsko vezavno mesto 1 na trombinu in posledično prepreči zlepljanje trombocitov. V teh poskusih so dokazali še, da je glicirizin neposreden in specifičen inhibitor trombina, za njegovo delovanje pa je odgovorna intaktna molekula – aglikonski del (gliciretinska kislina) in diglukuronidna enota nimata antikoagulantnih učinkov. V naslednjih letih so nadaljevali z raziskovanjem učinkov glicirizina na modelu inducirane tromboze na podganah (13). Glicirizin po intravenskem vnosu povzroči zmanjšanje krvnega strdka in povečanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa. Zanimiva je tudi ugotovitev, da se njegov antikoagulantni učinek zaradi intenzivnega metabolizma hitro zmanjša – ta prehodni učinek bi lahko izkoristili, ko bi morali strjevanje krvi inhibirati le začasno.

Kot naslednje si pogledjmo **antioksidativno delovanje**, katerega nosilci so flavonoidne spojine. Njihove antioksidativne sposobnosti so proučevali v *in vitro* raziskavi, v kateri so ugotavljali inhibitorne učinke na oksidacijo LDL (povzročeno z bakrovimi ioni oziroma makrofagi), sposobnost oddajanja elektronov in lovljenja radikalov ter stopnjo vezave železovih in bakrovih ionov (14). Rezultati so pokazali, da sta najbolj aktivni spojini glabren in glabridin.

Rastlinske izdelke z **nevroprotektivnimi lastnostmi** pogosto uporabljamo tako za preprečevanje kot zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni, kot je demenca. V eni od novejših raziskav so proučevali vpliv vodnega izvlečka sladkega korena na učenje in spomin pri miših (15). Živalim so sedem dni peroralno dajali različne odmerke izvlečka, ki je značilno izboljšal učenje in spomin. Poleg tega so z odmerkom, ki je povzročil optimalne učinke, zmanjšali z diazepamom oziroma s skopolaminom povzročeno amnezijo. Domnevajo, da so ugodni vplivi vodnega izvlečka sladkega korena posledica zaščitnega delovanja na nevrone v določenih predelih

možganov. Pomembno vlogo pri tem zagotovo igrajo tako antioksidativni kot protivnetni učinki.

Mehanizem **protivirusnega delovanja** glicirizinske kisline in glicirizina še ni natančno pojasnjen, poteka pa preko aktivacije biosinteze interferonov, znotrajcelične razgradnje virusnih delcev in preprečevanja slačenja in aktivacije virusov (16). V *in vitro* raziskavi na japonskem virusu encefalitisa so dokazali dobre protivirusne učinke glicirizina in glicirizinske kisline. Glicirizin je bil pri tem dvakrat bolj učinkovit od glicirizinske kisline, nobena od spojin pa v minimalni inhibitorni koncentraciji ni delovala citotoksično – toksične koncentracije so bile približno desetkrat večje (17).

Literaturni podatki navajajo dobro **protimikrobno aktivnost** sladkega korena proti bakterijam *Bacillus subtilis*, *Helicobacter pylori*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus* (tako na meticilin občutljivim kot rezistentnim) in *Streptococcus mutans* ter proti glivi *Candida albicans* (2, 9, 18, 19). Glavni nosilci protimikrobnega delovanja so formononetin, glabridin, glabren, gliciretinska kislina in likvirigenin.

Zanimiva pa sta nasprotna učinka izvlečkov sladkega korena na **melanogenezo**. Melanin je temnorjav endogeni pigment, ki ga sintetizirajo melanociti (v koži, laseh in očeh). Njegova najpomembnejša vloga v organizmu je zaščita pred škodljivimi ultravijoličnimi žarki. Ključno vlogo pri nastanku melanina imajo encim tirozinaza ter proteina TRP-1 in TRP-2 (*tyrosinase-related protein*) (20). Znani so inhibitorni učinki glabridina, glavne sestavine hidrofobne frakcije izvlečka sladkega korena, na melanogenezo preko inaktivacije tirozinaze. Nasprotno pa glicirizin, glavna sestavina hidrofilne frakcije, melanogenezo zelo učinkovito stimulira in bi lahko pomenil napredek pri zdravljenju hipopigmentacijskih motenj. V raziskavi z glodalskimi melanomskimi celicami B-16/F-10 je glicirizin povzročil porast znotrajceličnega melanina za 160 odstotkov glede na kontrolo, aktivnost tirozinaze pa se je prav tako sorazmerno s povečanjem koncentracije povečala za 220 odstotkov. Značilne citotoksičnosti niso opazili. Proučevali so tudi podrobnejši mehanizem delovanja glicirizina – spojina inducira melanogenezo na nivoju prepisovanja, saj glicirizin močno poveča koncentracijo mRNK, odgovorne za nastanek tirozinaze in TRP-2 (20).

3 Klinične raziskave

Klinični dokazi iz zanesljivih raziskav, randomiziranih in nadzorovanih s placebom, potrjujejo učinkovitost in varnost uporabe izvlečkov sladkega korena pri zdravljenju želodčnega ulkusa (21, 22), kroničnih hepatitisov B (23) in C (24), atopičnega dermatitisa (25) in rodbinske mediteranske vročice (26).

Ostale klinične raziskave, narejene na manjšem številu bolnikov, nakazujejo še številne nove možnosti uporabe. Tako so dokazali učinkovitost izvlečkov pri zmanjševanju telesnih maščob, zniževanju serumskih koncentracij testosterona, blaženju simptomov labialnega herpesa ter aftoznih razjed ustne sluznice.

4 Toksikologija

Zastrupitev s sladkim korenem je posledica dolgotrajnejše uporabe prevelikih količin rastlinske snovi. Pokaže se v obliki minera-

lokortikoidnih učinkov – psevdaldosteronizma. Zelo redko lahko pride do mioglobinurije (3).

Simptomi zastrupitve so podobni simptomom hiperaldosteronizma: retencija natrijevih in kloridnih ionov ter vode, povečano izločanje kalijevih ionov in hipokaliemija, motnje mišične kontraktilnosti in srčnega ritma. Pride do nastanka edemov, predvsem na okončinah in obrazu, hipertenzije in večanja telesne mase (4). Ker pa plazemska koncentracija aldosterona ni povečana, zastrupitev imenujemo psevdaldosteronizem.

Najprej so domnevali, da delujeta glicirizin oziroma glicirizinska kislina neposredno preko aldosteronskih receptorjev. Kasneje so dokazali, da spojini vplivata na metabolizem kortizola, saj inhibirata ledvični encim 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenazo. S tem preprečita pretvorbo kortizola do kortizona, ki nima več afinitete do aldosteronskih receptorjev. *G. glabra* tako preko povečane koncentracije kortizola povzroči močne mineralokortikoidne učinke (27). Rezultati novjših raziskav kažejo, da za psevdaldosteronske učinke nista neposredno odgovorna glicirizin oziroma glicirizinska kislina, ampak 3- β -D-monoglukuronil-18- β -gliciretinska kislina, ki je metabolit 18- β -gliciretinske kisline (28).

Rabdomioliza nastane kot posledica dolgotrajne hipokaliemije. Glavni klinični simptom je ohlapna paraliza stegenske mišice, ki jo spremljajo mišične bolečine in neustrezno zaznavanje dražljajev ter odrevenelost v okončinah. Mišična biopsija pokaže nekrozo in intenzivno fagocitno dejavnost v tkivu. Zaradi povečane koncentracije mioglobina v krvi pride do mioglobinurije, pri tem pa neredko nastanejo tudi poškodbe ledvičnih tubulov in glomerulov (29).

Komisija E odsvetuje uporabo pripravkov iz sladkega korena pri bolnikih s holestatskimi jetrnimi boleznimi in cirozo, hipertenzijo, hipokaliemijo in hudo ledvično insuficienco. Uporaba v nosečnosti prav tako ni priporočljiva (3).

4.1.1 Interakcije

Do potenciranja učinkov lahko pride ob sočasnem vnosu pripravkov iz sladkega korena in kardiotioničnih glikozidov, kortikosteroidov, tiazidnih diuretikov in diuretikov Henlejeve zanke (3).

5 Sklep

Sladki koren je danes priznan kot učinkovito sredstvo za zdravljenje vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne razjede sluznic želodca in dvanajstnika. V *in vitro* in *in vivo* raziskavah so dokazali še številne druge farmakološke lastnosti, manj pa je zanesljivih kliničnih dokazov o učinkovitosti in varnosti. Rastlinsko snov moramo uporabljati v skladu z navodili, saj lahko zastrupitev privede do resnih toksičnih učinkov.

6 Literatura

1. Krausse R, Bielenberg J. Neue Aspekte: Süßholzwurzel bei Magengeschwüren. Österreichische Apotheker-Zeitung 12/2003. <http://www.oeaz.at/zeitung/> (datum dostopa maj 2008).
2. Fukai T, Satoh K, Nomura T et al. Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. Fitoterapia 2003; 74 (7-8): 624-629.

3. Kommission E. Liquiritiae radix (Süßholzwurzel). <http://www.heilpflanzen-welt.de/buecher/BGA-Kommission-E-Monographien/liquiritiae-radix-suessholzwurzel.htm> (datum dostopa maj 2008).
4. Bruneton J. In: Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants; Lavoisier Publishing, 1999: 688-694.
5. Jo C, Son JH, Shin MG et al. Irradiation effects on color and functional properties of persimmon (*Diospyros kaki* L. folium) leaf extract and licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) root extract during storage. *Radiat Phys Chem* 2003; 67 (6): 143-148.
6. Willuhn G. Liquiritiae radix. In: Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002: 347-351.
7. Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LL. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; McGraw-Hill, 2001: 669-694.
8. Bresjanac M. Ulkusna bolezen – peptična razjeda. In: Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije; Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, 2001: 171-178.
9. Fukai T, Marumo A, Kaitou K et al. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Sci* 2002; 71 (12): 1449-1263.
10. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Herbal expectorants. In: Rational Phytotherapy: a Physicians' Guide to Herbal Medicine; Springer-Verlag, 2001: 185, 194-195.
11. Herold A, Cremer L, Calugaru A et al. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2003; 62 (3-4): 217-229.
12. Francischetti IM, Monteiro RQ, Guimaraes JA. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235 (1):259-263.
13. Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B et al. Antithrombotic effect of glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2003; 112 (1-2): 93-98.
14. Belinky PA, Aviram M, Mahmood S et al. Structural aspects of the inhibitory effect of glabridin on LDL oxidation. *Free Radical Biol Med* 1998; 24 (9): 1419-1429.
15. Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK. Memory enhancing activity of *Glycyrrhiza glabra* in mice. *J Ethnopharmacol* 2004; 91 (2-3): 361-365.
16. Auterhoff H, Knabe J, Höltje HD. Zytokine. In: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1994: 822.
17. Badam L. *In vitro* antiviral activity of indigenous glycyrrhizin, licorice and glycyrrhizic acid (Sigma) on Japanese encephalitis virus. *J Commun Dis* 1997; 29 (2): 91-99.
18. Fukai T, Marumo A, Kaitou K et al. Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Fitoterapia* 2002; 73 (6): 536-539.
19. Motsei ML, Lindsey KL, van Staden J et al. Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*. *J Ethnopharmacol* 2003; 86 (2-3): 235-241.
20. Jung GD, Yang JY, Song ES et al. Stimulation of melanogenesis by glycyrrhizin in B16 melanoma cells. *Exp Mol Med* 2001; 33 (3): 131-135.
21. Morgan AG, McAdam WAF, Pascoo C et al. Comparison between cimetidine and Caved-S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy. *Gut* 1982; 23 (6): 545-551.
22. Morgan AG, Pascoo C, McAdam WA. Maintenance therapy: a two year comparison between Caved-S and cimetidine treatment in the prevention of symptomatic gastric ulcer recurrence. *Gut* 1985; 26 (6): 599-602.
23. Eisenburg J. Treatment of chronic hepatitis B. Part 2: Effect of glycyrrhizic acid on the course of illness. *Fortschr Med* 1992; 110 (21): 395-398.
24. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *J Hepatol* 2004; 40 (3): 491-500.
25. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J Dermatolog Treat* 2003; 14 (3): 153-157.
26. Amaryan G, Astvatsatryan V, Gabrielyan E et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard – a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with familial mediterranean fever. *Phytomedicine* 2003; 10 (4): 271-285.
27. Kato H, Kanaoka M, Yano S, Kobayashi M. 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (6): 1929-1933.
28. Heidemann HT, Kreuzfelder E. Hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to licorice ingestion and diuretic treatment. *Klin Wochenschr* 1983; 61 (6): 303-305.
29. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur Neurol* 1992; 32 (1): 44-51.

Razvoj kelatne terapije za odstranjevanje plutonija in ostalih aktinoidov iz organizma

The development of chelating therapy for plutonium and other actinoides decorporation

Franc Perdih

Povzetek: Uporaba jedrske energije zahteva uvedbo primernih varnostnih mehanizmov za primer izpusta radioaktivnih elementov v okolje. Mednje sodijo tudi zdravila za izločanje aktinoidov iz organizma. Učinkovita kelatna terapija je edina možnost za zmanjševanje in preprečevanje akutnih poškodb zaradi radiacije, kemijske toksičnosti in poznejših radiacijskih efektov, ki jih povzročajo aktinoidi predvsem na kosteh, jetrih, ledvicah in pljuči. Edini zdravili, odobreni s strani FDA, $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, sta uporabni le za plutonij, americij in kirij in imata številne pomanjkljivosti. Razvoj novih multidentatnih kelatorjev za izločanje aktinoidov iz organizma temelji na sideroforih, mikrobnih prenašalcih Fe^{3+} . Do sedaj so razvili skupino obetavnih visoko selektivnih okta-, heksa- in tetradentatnih spojin s kateholnimi ali hidroksipiridinonskimi skupinami za *in vivo* keliranje Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+} , NpO_2^+ in UO_2^{2+} , ki so najpogosteje prisotni v jedrskem gorivu oz. odpadkih.

Ključne besede: plutonij, aktinoidi, kelatna terapija, radiacija, siderofori

Abstract: Use of nuclear energy demands the introduction of certain security mechanisms in the case of accidental release of nuclear material into the environment. Among them are chelating agents for actinoides decorporation. Effective chelation therapy is the only possibility to reduce acute radiation damage, chemical toxicity, and late radiation effects, caused by actinoides on bones, liver, kidneys and lungs. The only current FDA-approved drugs, $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ and $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, are effective just for plutonium, americium and curium and have several deficiencies. The development of new multidentate sequestering agents for actinoides was inspired by siderophores, microbial Fe^{3+} -sequestering agents. This has enabled the development of a class of promising highly selective octa-, hexa- and tetradentate agents containing catecholate or hydroxypyridinonate binding groups for *in vivo* chelation of Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+} , NpO_2^+ and UO_2^{2+} , that are commonly present in nuclear fuel and wastes.

Keywords: plutonium, actinoides, chelation therapy, radiation, siderophores

1 Uvod

Zaradi široke uporabe jedrskega goriva v civilne in vojaške namene obstaja povečana verjetnost izpostavljenosti aktinoidom, predvsem plutoniju in uranu. Oba sta naravna elementa, saj ^{244}Pu nastaja kot razpadni produkt v uranovih rudah, vendar je kar 99,9 % današnjih količin plutonija umetnega izvora. Plutonij se pridobiva s pomočjo obsevanj jedrskih goriv, za uporabo v vojaške namene in raziskovanje vesolja (kot izvor električne energije v sondah), medtem ko je pri proizvodnji električne energije plutonij, poleg drugih aktinoidov, stranski produkt pri fisiji uranovih jeder. Danes se približno tretjino električne energije na svetu pridobi iz jedrskih elektrarn in potreba po novih je v porastu. Skupna poraba jedrskega goriva znaša med 9.000 in 10.000 ton letno, pri tem nastane približno 75 ton plutonija. Predvideva se, da je trenutno zaradi delovanja jedrskih elektrarn na

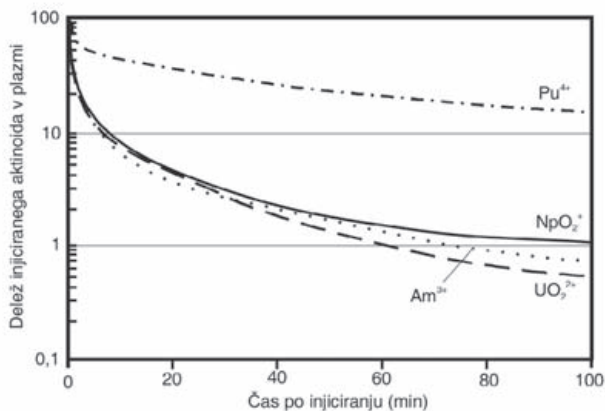
Zemlji 7.000 ton plutonija, večinoma v nizkih koncentracijah v iztrošenem jedrskem gorivu. Da bi zmanjšali količine plutonija, ga dodajajo uranovemu jedrskemu gorivu, da se porablja ob proizvodnji električne energije. Letno se tako porabi in uniči približno 70 ton plutonija iz jedrskih konic in goriva (1, 2).

Možnosti izpostavljenosti plutoniju in drugim aktinoidom so predvsem zaradi poskusov z jedrskim orožjem in možnosti nesreč na civilnih in vojaških jedrskih objektih. Zadnja leta pa obstaja bojazen, da bi bili tem elementom izpostavljeni tudi zaradi terorističnih akcij. Verjetnost kontaminacije širše populacije je sicer majhna predvsem zaradi težje dostopnosti radioaktivnih materialov in tehničnega znanja, potrebnega za uporabo, a bojazen vseeno obstaja. Prav zaradi tega je v zadnjem desetletju prišlo do intenzivnejših prizadevanj za razvoj novih, učinkovitejših zdravil za izločanje aktinoidov iz organizma.

2 Plutonij in aktinoidi v bioloških sistemih

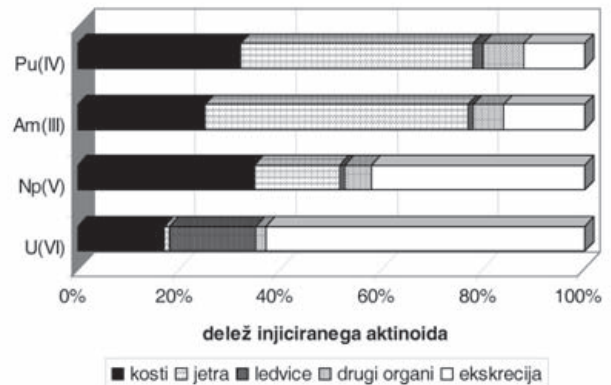
Poti za interno kontaminacijo z aktinoidi so preko vdihavanja, zaužitja in kontaminacij ran. Največ raziskav je bilo narejenih na plutoniju, saj predstavlja najverjetnejši problem izpostavljenosti. Plutonij je močno rakotvoren zaradi α -radioaktivnega razpada in dolge zadrževalne dobe v organizmu (biološka razpolovna doba 40–100 let), ki je posledica močne vezave na kosteh in mehkih tkivih. Največja celokupna količina plutonija, ki ga organizem prenese je 0,13 μg (3). Absorpcija in porazdelitev plutonija sta zelo odvisni od topnosti plutonijevih spojin in velikosti delcev. Za aerosole velja, da se v pljučih akumulira 25–50 % delcev, če imajo velikost okrog 1 μm , pri manjših delcih je delež nižji (3, 4, 5). Pri zaužitju netopnih hidroksidov ali oksidov je stopnja absorpcije iz prebavnega trakta zelo nizka (~ 0,01 %), pri slabokrvnih in podhranjenih ljudeh je absorpcija višja, pri dojenčkih tudi za faktor 100. Pri topnih plutonijevih spojinah znaša okrog 0,1 % (3, 4). Slabo raziskano je področje vezave aktinoidov v bakterijah in rastlinah ter s tem vnos v prehranjevalno verigo (6).

Razlike v zadrževanju aktinoidov v organizmu so prikazane na sliki 1, ki prikazuje zmanjšanje vsebnosti kovin v plazmi miši, ki so bile izpostavljene plutoniju (Pu^{4+}), americiju (Am^{3+}), neptuniju (NpO_2^+) in uranu (UO_2^{2+}) in na sliki 2, ki predstavlja porazdelitev kovin v organih miših en dan po injiciranju Pu^{4+} , Am^{3+} , NpO_2^+ in UO_2^{2+} (6, 7). Eno uro po injiciranju plutonija ga je približno 50 % še v krvi in izvencelični tekočini, 20 % je že vezanega na okostje in 30 % v jetrih. Po nekaj urah pa je že ves plutonij v organih in na površini kosti. Za razliko od plutonija, se glavnina urana izloči iz organizma v roku 24 ur, preostanek pa se veže predvsem na površini kosti in v ledvicah. Tipične težave, povezane s plutonijem in ostalimi radionuklidi, so akutne radiacijske poškodbe in slabosti zaradi izpostavljenosti radiaciji ter velika verjetnost nastanka raka; uran je poleg tega še nefrotoksičen (3, 6, 7).



Slika 1: Zmanjševanje vsebnosti aktinoidov v krvni plazmi miši po intravenoznem injiciranju aktinoidov (6).

Figure 1: Clearance of intravenously injected soluble actinoides from the plasma volume of mice (6).



Slika 2: Porazdelitev aktinoidov v tkivih miši en dan po intravenskem injiciranju (6).

Figure 2: Actinoides distribution in the tissues of mice one day after intravenous injection (6).

Zaradi radioaktivnosti aktinoidov je takojšnje in učinkovito odstranjevanje iz organizma nujno potrebno, da se zmanjšajo poškodbe tkiv zaradi radiacije, kancerogeneze in kemijskih poškodb predvsem na kosteh, jetrih, ledvicah in pljučih. Pri aktinoidih predstavlja največji problem njihova imobilizacija v telesu in s tem nastanek lokaliziranih predelov z intenzivno radiacijo in povečano absorbirano radioaktivno dozo. Da to preprečimo, je potrebno terapijo začeti izvajati v roku 30 min v primeru Am oz. ene ure po zaužitju v primeru Pu. S takojšnjo terapijo s keliranjem odstranimo aktinoide dokler so še šibkeje vezani na krvne proteine in s tem preprečimo njihovo imobilizacijo na biološkem materialu. Zgoden začetek terapije je še posebno pomemben, saj zmanjša začetno radiacijsko dozo in celokupno dozo. Z nadaljnjim izvajanjem kelatne terapije pa je potrebno odstraniti aktinoide, ki so močneje vezani v jetrih, ledvicah in na površini kosti; vendar predstavlja prav ta del terapije najtrši oreh (4, 6, 8).

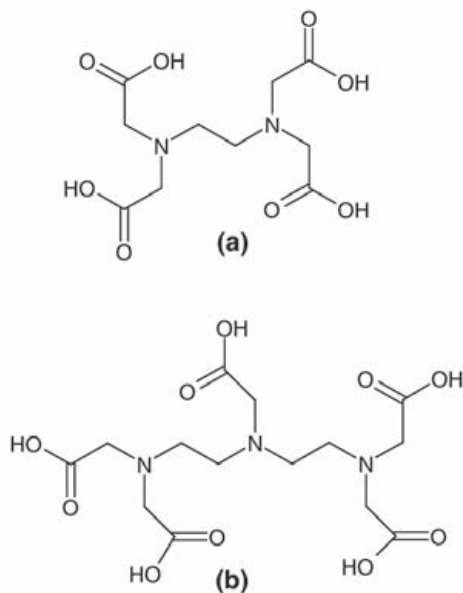
Zadrževanje plutonija v tkivih je mogoče pripisati podobnosti Pu^{4+} in Fe^{3+} , saj je plutonij močno povezan s sistemom za transport in skladiščenje Fe^{3+} v organizmu (4). V jetrih sesalcev se Pu^{4+} veže na protein za skladiščenje železa – feritin, medtem ko je v krvni plazmi plutonij vezan na transferin, ki skrbi za transport Fe^{3+} . Ko je plutonij enkrat vezan na transferin, renalna ekskrecija ni več možna. Sčasoma kompleks Pu^{4+} -transferin disociira in nastanejo stabilnejši in dolgoživi plutonijevi kompleksi z bioligandi na okostju in v jetrih. Plutonij se akumulira predvsem v parenhimskih celicah v jetrih, v retikuloendotelijskih celicah v različnih tkivih, na mineralizirani površini kosti, v nekaterih primerih je vezan na proteine v vezivnem tkivu. Endokostalne površine, še posebno v aksialnem okostju, so med najbolj občutljivimi deli za nastanek kostnega tumorja zaradi radiacije. Aktinoidi se preferenčno nabirajo na teh mestih, zato je najpogosteje opaziti prav kostne tumorje. Raziskave na modelih mineralizirane kosti in nekalcificiranega matriksa so pokazale, da imajo aktinoidi visoko afiniteto do mineralnih snovi, ki sestavljajo kosti in tudi do kostnih proteinov, kot so sialoproteini, hondroitinsulfat-proteinski kompleks in glikoproteinov (4, 6).

3 Prva iskanja primernih kelatorjev plutonija

Zdravju škodljivi vplivi plutonija in aktinoidov so bili prepoznani že v prvih letih proučevanj njihovih lastnosti (sredina 20. stol.) (9). V okviru projekta Manhattan je delovala skupina, zadolžena za zdravstveni vidik, ki si je zadala tri cilje: raziskati metabolizem produktov fisije in težkih elementov, določiti akutno toksičnost eksternih in internih virov radiacije in najti način za odstranitev radioelementov iz telesa. Velik napredek so v nekaj letih dosegli pri prvih dveh nalogah, manj uspešni pa so bili pri odstranjevanju aktinoidov iz organizma. Prvi pristopi za odstranjevanje aktinoidov iz telesa, tako z raznimi dietami, hormonskimi pripravki, z običajnimi karboksilnimi kislinami in s koloidnim cirkonijevim citratom so bili neuspešni, saj niso dosegli povečanega izločanja plutonija in ostalih aktinoidov (6).

Na podlagi teh spoznanj so pričeli proučevati spojine, ki bi z aktinoidi tvorile kelate. Idealna spojina bi imela pri fiziološkem pH večjo afiniteto do aktinoidnih ionov kot proteini v krvni plazmi in tkivih, predvsem pa majhno afiniteto do esencialnih dvovalentnih kovinskih ionov (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} ...). Napredek pri razvoju učinkovine, ki bi ustrezala tem zahtevam, je bil izredno počasen.

Leta 1949 je Foreman testiral koordinacijske lastnosti EDTA na itriju (Y) in ceriju (Ce) kot modelnih ionih za plutonij. Y-EDTA kelat, injiciran podganam, se je izkazal za zadosti stabilnega in v roku 24 ur se je izločilo 70 % itrija, kar je bil takrat velik dosežek. Zaradi akutne toksičnosti $\text{Na}_4\text{-EDTA}$ so začeli uporabljati $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ za izločanje predhodno injiciranih spojin pri podganah (Y, Ce, Pu). Čeprav $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ omogoča delno izločanje aktinoidov, so kmalu ugotovili njegove slabe strani: je toksičen za ledvica, če se ga uporablja dalj časa. Poleg tega $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ nevarno zmanjša vsebnost esencialnih kovinskih ionov (npr. cinkovih) (6).



Slika 3: Struktura EDTA (a) in DTPA (b).
Figure 3: Structure of EDTA (a) and DTPA (b).

4 DTPA v odobreni terapiji za odstranjevanje plutonija, americija in kirija

Leta 1957 je Kroll določil *in vivo* stabilnost Y-DTPA in La-DTPA (urinarna ekskrecija skoraj kvantitativna v 24 urah) (10), kelacijo cerija pri podganah pa Catsch in Lê (11). Naslednje leto je Smith testiral učinkovitost pri *in vivo* keliranju plutonija (12). Ker sta tudi $\text{H}_5\text{-DTPA}$ in $\text{Na}_5\text{-DTPA}$ akutno toksična, so začeli uporabljati $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$. Čeprav ima $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ renalno toksičnost podobno $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$, ima 1000-krat večjo $\log K_{ML}$ (K_{ML} – konstanta stabilnosti kelata) vrednost za vezavo z lantanoidi in aktinoidi, zaradi česar je učinkovit že pri mnogo nižjih, klinično sprejemljivih odmerkih (30 $\mu\text{mol/kg}$). $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ je lahko toksičen, če se ga pogosteje uporablja, saj pretirano zniža nivo cinkovih ionov v organizmu (13). V ta namen se ga kombinira s $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$, kar nekoliko zmanjša učinkovitost izločanja plutonija, vendar njegova manjša toksičnost omogoča dnevni vnos preko daljšega obdobja (6).

$\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$ sta trenutno edini zdravili, odobreni s strani FDA za zmanjševanje Pu, Am in Cm v organizmu (od leta 2004) (14). Klinične prakse je malo, največ je znanega na podlagi 10-letnega zdravljenja žrtve nesreče z americijem leta 1976 (15). V tem primeru so z DTPA v roku 400 dni skoraj v celoti odstranili americij iz jeter, medtem ko terapija odstranjevanja americija s kostne površine ni bila učinkovita. Najpomembnejše pa je bilo, da so s terapijo začeli že v roku pol ure po nesreči in tako preprečili večje nalaganje americija v telesu (15). Klinična praksa in testiranja so pokazala številne pomanjkljivosti DTPA kelatov. Zaradi hidrofilnosti sta $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ in $\text{ZnNa}_3\text{-DTPA}$ prisotna samo v izvencelični tekočini in ne moreta priti neposredno v stik z imobiliziranimi aktinoidi znotraj celic in vezanih na kosteh. DTPA ni specifičen za vezavo kationov z visokimi naboji in je potrebna uporaba manj učinkovitih Ca in Zn kelatov, da se izognemo hipokalcemiji in nevarnemu zmanjšanju esencialnih dvovalentnih kovinskih ionov (Zn^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+}). Poleg tega nista učinkovita pri vezavi ostalih aktinoidov kot so torij, neptunij in uran ter ne omogočata peroralne uporabe (6).

5 Biomimetični pristop pri iskanju kelatorjev aktinoidov

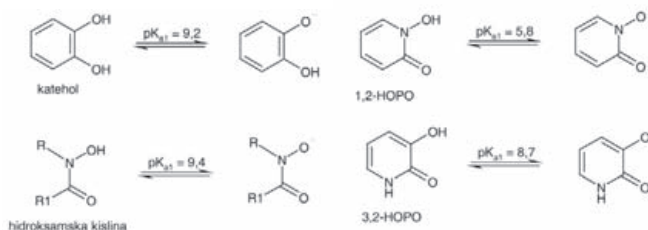
Ker družji železo in plutonij presenetljiva podobnost pri kemijskem in biološkem transportu ter porazdelitvi po organizmu, so pričeli raziskovati biomimetične kelatorje Fe^{3+} , ki bi bili lahko primerni za keliranje plutonija. Razlog za podobnost je skoraj enak ionski potencial (razmerje naboj/ionski radij) Fe^{3+} 4,6 e/Å, Pu^{4+} 4,2 e/Å, podobne tvorbenne konstante in tvorba netopnih hidroksidov.

5.1 Siderofori - naravni kelatorji Fe^{3+}

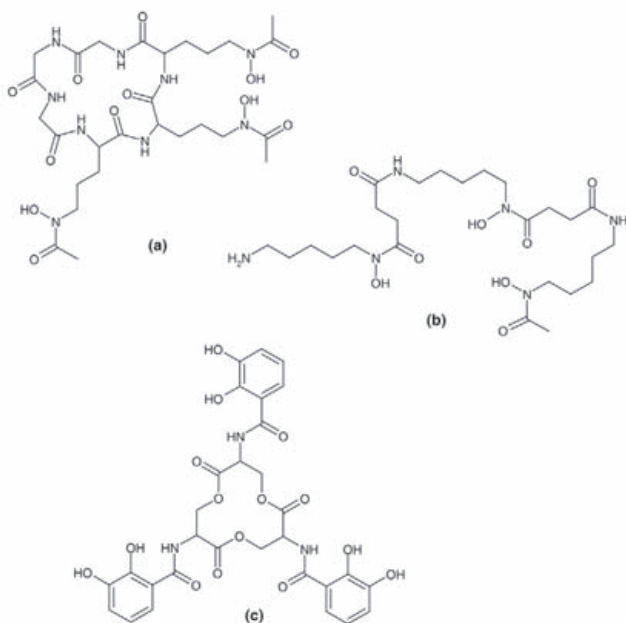
Zaradi esencialne vloge železa v bioloških sistemih in njegove relativno težke biološke dostopnosti v okolju, uporabljajo mikroorganizmi Fe^{3+} -specifične ligande. Čeprav je železo četrti najpogostejši element v zemeljski skorji (s 3,4 % je za kisikom, silicijem in aluminijem) ter esencialen tako za mikroorganizme, rastline in živali, je izredno težko dostopen zaradi netopnosti železovih mineralov in kamnin. Narava se je na ta problem odzvala z razvojem selektivnih kelatorjev železa z visoko afiniteto. Te spojine, imenovane siderofori

(grško za "železo-nosilci"), sintetizirajo mikroorganizmi za pridobivanje za rast omejujočega železa (16, 17, 18). Siderofori tvorijo močne komplekse z Fe^{3+} s tvorbenimi konstantami reda velikosti 10^{25} do 10^{49} . Predstavljajo največjo skupino spojin v živih organizmih, ki vsebujejo železove ione. Zgrajeni so iz treh bidentatnih kelatnih enot na osnovnem skeletu, pri čemer so kelatne skupine kateholat (CAM), hidroksamat ali hidroksipiridinonat (HOPO). Več kot 400 naravnih sideroforov so izolirali in karakterizirali. Prvi je bil odkrit ferikrom v gobi *Ustilago sphaerogena* leta 1952 (19), leta 1960 pa ferioksamin B v *Streptomyces pilosus* (20). Enterobaktin izločajo npr. *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* in *Salmonella typhimurium* in vsebuje tri kateholne podenote povezane preko amino skupine na ciklični L-serin (6).

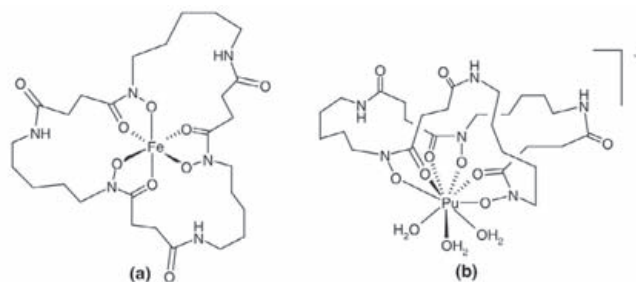
Izmed sideroforov se uporablja desferoksamin B kot Fe^{3+} -kelatni reagent pri preprečevanju težav zaradi povečane količine železa v organizmu (talasemija), kjer se železo v obliki feritina in hemosiderina akumulira v jetrih, vranici, srcu in drugih organih (6, 21).



Slika 4: Bidentatne kelatne enote pri sideroforih.
Figure 4: Bidentate chelate groups in siderophores.



Slika 5: Strukture desferikroma (a), desferioksamina B (DFOB) (b) in enterobaktina (c).
Figure 5: Structure of desferrichrome (a), desferrioxamine B (DFOB) (b) and enterobactin (c).



Slika 6: Struktura ferioksamina E (a) in kationa Pu-desferioksamina E (DFOE) (b). Koordinacijsko število železa je 6, plutonija 9 (22, 23).

Figure 6: Structure of ferrioxamine E (a) and Pu-desferrioxamine E (DFOE) cation (b). Coordination number of iron is 6, of plutonium 9 (22, 23).

5.2 Sideroforni mimetiki

Sorodnosti koordinacijske kemije štirivalentnih aktinoidov z Fe^{3+} , visoka specifičnost sideroforov za Fe^{3+} in visoka stabilnost Fe^{3+} -siderofor kompleksa je razlog za pripravo številnih modelnih spojin, primernih za keliranje železovih in aktinoidnih ionov. Ker se podobnost med plutonijem in železom konča pri njunih koordinacijskih številih, saj je prevladujoče koordinacijsko število pri plutoniju 8 in ne 6, je potrebno pri pripravi sintetičnih sideroforov izvesti modifikacijo in povečati število kelatnih skupin ali pa uporabiti dva tetradentatna liganda. V ta namen so pripravili spojine z dvema, tremi in štirimi bidentatnimi enotami na linearnem, cikličnem ali razvejanem ogrodju. Vsi ti kelatorji tvorijo z aktinoidi petčlenske kelatne obročje, kjer sta na kovino vezana dva kisika v orto položaju. Želja po razvoju liganda, primerne za kelacijo vseh aktinoidov naleti na prvo oviro že zaradi kemizma aktinoidov. V seriji aktinoidov od aktinija do americija je opaziti pestro redoks kemijo. Pri fizioloških pogojih prevladuje pri nekaterih aktinoidih tri oz. štiri valentno stanje (Pu^{4+} , Th^{4+} , Am^{3+} , Np^{4+}), pri nekaterih pa pet oz. šest valentno stanje v obliki aktinilov (NpO_2^+ – neptunil, UO_2^{2+} – uranil) s stabilno linearno diokso strukturo, ki ne hidrolizira pri fizioloških pogojih. Pri transamericijevih elementih prevladuje trivalentno stanje podobno kot pri lantanoidih. Poleg tega je potrebno upoštevati, da imajo aktinoidi v tri in tetravalentnem stanju koordinacijska števila 8, 9, 10 in višja, medtem ko imajo v penta in heksavalentnem stanju (aktinilii) koordinacijska števila 6, 7 in 8 (24, 25). Pri iskanju idealnega kelatorja aktinoidnih ionov je potrebno najti sferične ligande, ki zapolnijo celotno sfero aktinoida, medtem ko je za aktinilne katione potrebno najti ligande, ki se koordinirajo samo v ekvatorialni legi. Dentatnost liganda je najpomembnejši faktor, ki vpliva na učinkovitost kelatne terapije. Za aktinoidne katione tako velja vrstni red: oktaedratni > heksadentatni > tetradentatni, medtem ko je za kelacijo aktinilnih kationov vrstni red ravno obraten in so najučinkovitejši tetradentatni ligandi, ki se vežejo v ekvatorialni legi (6).

5.3 Sideroforni mimetiki pri kelatni terapiji aktinoidnih ionov

Prva skupina siderofornih mimetikov je temeljila na enterobaktinu in na kateholatnih skupinah (CAM ligandi). Zaradi nezadostne učinkovitosti

in toksičnosti večine njenih predstavnikov so kmalu razvili analogno skupino temelječo na hidrokspipiridinonskih kelatnih skupinah z nižjimi pK_a vrednostmi, ki se zato lažje deprotonirajo in hitreje tvorijo kelate (3,2-HOPO in 1,2-HOPO ligandi). Štirje izmed HOPO ligandov: 5-LIO(Me-3,2-HOPO), TREN(Me-3,2-HOPO), 3,4,3-LI(1,2-HOPO) in 3,4,3-LI(1,2-Me-3,2-HOPO) izstopajo kot najboljši novi potencialni terapevtski kelatorji Pu. Ti ligandi imajo izrazite kelatne lastnosti, tvorijo zelo stabilne plutonijeve komplekse in imajo nizko toksičnost pri uporabljenem odmerku. Učinkovitost HOPO ligandov je odlična tudi ob peroralni uporabi (6, 26).

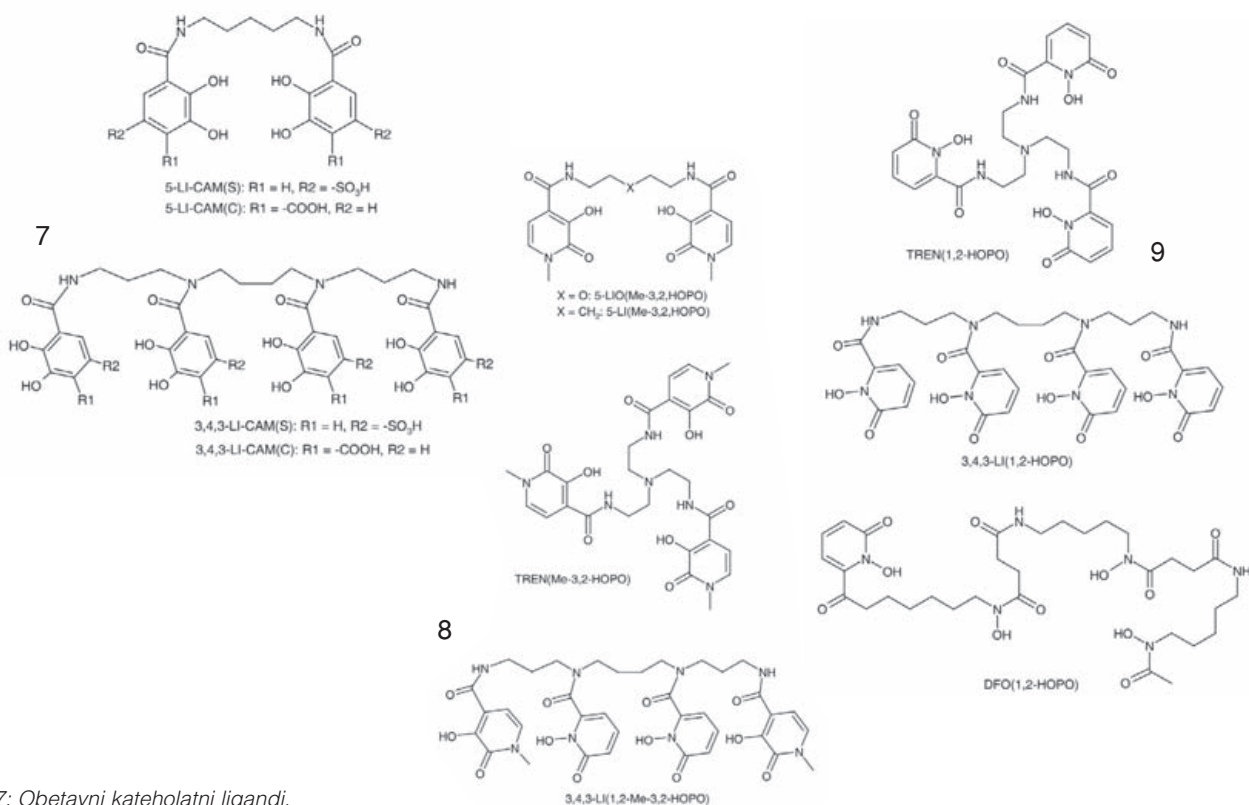
5.3.1 In vitro vezava plutonijevih in američijevih ionov na kosteh

Neučinkovitost metod za odstranjevanje aktinoidov že naloženih in vezanih na okostje je največji problem pri kelatni terapiji in glavna pomanjkljivost DTPA, zato se temu problemu posveča največ pozornosti (27, 28, 29). Akumulacija aktinoidov na kosteh ima za posledico veliko verjetnost nastanka kostnega raka, saj ni na voljo nobene metode za njihovo odstranjevanje. *In vitro* modeli so pokazali, da je kar nekaj testiranih ligandov znatno bolj učinkovitih pri odstranjevanju Pu in Am s kostnega ogrodja kot $ZnNa_3$ -DTPA (100

μM , 24–48 h), kar ni presenetljivo, saj je DTPA kot Ca ali Zn kelat povsem neučinkovit pri ekstrakciji aktinoidov iz kostnih mineralov (28). Tako npr. $ZnNa_3$ -DTPA *in vitro* ne raztopi nič Pu (in samo 1,4 % Am) vezanega na kosteh. Najpomembnejši vplivi na učinkovitost so dentatnost liganda, topnost pri fiziološkem pH ter primerne funkcionalne skupine, ki z aktinoidi tvorijo stabilne komplekse pri fiziološkem pH. Pet siderofornih mimetikov daje najboljše rezultate: 3,4,3-LI(1,2-HOPO), ki je edini ligand za odstranjevanje tako Pu kot Am s kostnih mineralov, DFO(1,2-HOPO), primeren samo za Pu ter TREN(Me-3,2-HOPO), TREN(1,2-HOPO) in 5-LIO(Me-3,2-HOPO), primerni samo za odstranjevanje Am (6, 28).

5.4 Sideroforni mimetiki pri kelatni terapiji aktinilnih ionov

Trije najbolj obetavni ligandi za kelacijo UO_2^{2+} so tetradentatni: 5-LI-CAM(S) in 5-LI-CAM(C) ter 5-LIO(Me-3,2-HOPO). Obetaven pristop pri kelatni terapiji UO_2^{2+} je kombinacija z ligandi, ki imajo različne možnosti dostopa do UO_2^{2+} v tkivih. Ena od takih kombinacij je uporaba 5-LIO(Me-3,2-HOPO) za vezavo UO_2^{2+} v ledvicah in 5-LI-CAM(S) za vezavo UO_2^{2+} naloženega na okostju. Vsi testirani



Slika 7: Obetavni kateholatni ligandi.

Figure 7: Promising catecholate ligands.

Slika 8: Obetavni hidrokspipiridinonski ligandi s 3,2-HOPO skupinami.

Figure 8: Promising hydroxypyridinonate ligands with 3,2-HOPO groups.

Slika 9: Obetavni hidrokspipiridinonski ligandi s 1,2-HOPO skupinami.

Figure 9: Promising hydroxypyridinonate ligands with 1,2-HOPO groups.

ligandi, ki kelirajo UO_2^{2+} , kelirajo tudi Pu^{4+} *in vivo*. Zaradi tega so zelo uporabni v primeru hkratne kontaminacije z večimi aktinoidi oz. v primeru kontaminacije z neznanimi aktinoidi, še posebno, če se zavedamo neuspešnosti DTPA za kelacijo UO_2^{2+} . Neptunij predstavlja poseben primer, saj je pri fizioloških pogojih prisoten kot Np^{4+} in NpO_2^+ . Za njegovo uspešno odstranjevanje so tako potrebni ligandi, ki so učinkoviti pri odstranjevanju tako Pu^{4+} kot UO_2^{2+} . Večina ligandov znatno zmanjša delež Np v jetrih in drugih tkivih, medtem ko je pet ligandov učinkovitih tudi pri vezavi Np na okostju (6, 26, 30).

6 Zaključek

Učinkovita kelatna terapija za odstranjevanje aktinoidov iz organizma je nujno potrebna, da se zmanjšajo poškodbe tkiv zaradi radiacije, karcinogeneze in kemijskih poškodb. Raziskave na področju kelacije aktinoidov so pripeljale do novih, učinkovitejših kelatnih ligandov, ki bodo lahko nadgradile in/ali nadomestile $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ kot zdravilo za žrtve jedrskih nesreč. Ker so ligandi učinkoviti pri večih aktinoidih, je potreben krajši čas za ugotovitev primerne terapije za odstranjevanje aktinoidov iz organizma. Trije HOPO ligandi, tetradentatni 5-LIO-(Me-3,2-HOPO), heksadentatni TREN(Me-3,2-HOPO) in oktaadentatni 3,4,3-LI(1,2-HOPO) so najbolj obetavni. Izmed mnogih ligandov testiranih za ekskrecijo aktinoidov so ti najučinkovitejši in znatno boljše od $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ pri zmanjšanju Pu^{4+} in Am^{3+} v organizmu ter tudi za ekskrecijo Np^{4+} , NpO_2^+ in UO_2^{2+} , pri katerih $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$ ni učinkovit.

7 Literatura

1. Morss LR, Edelstein NM, Fuger J (ured.). The chemistry of the actinide and transactinide elements, Springer, 2006.
2. Albright D, Berkhout F, Walker W. Plutonium and Highly Enriched Uranium 1996: World Inventories, Capabilities, and Policies, Stockholm International Peace Research Institute, Oxford University Press, 1997.
3. Schäfer SG, Dawes RLF, Elsenhans B et al. Metals. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan R, Welsch F (ured.). Toxicology, Elsevier, 1999: 755–804.
4. Bulman RA. Some aspects of the bioinorganic chemistry of the actinides. *Coord. Chem. Rev.* 1980, 31: 221–250.
5. Guilmette AR. Issues and research on the biochemistry of inhaled actinides. *J. Alloys. Compd.* 1998, 271–273: 66–71.
6. Gorden AEV, Xu J, Raymond KN et al. Rational Design of Sequestering Agents for Plutonium and Other Actinides. *Chem Rev* 2003, 103: 4207–4282.
7. Durbin PW, Kullgren B, Xu J et al. Development of decorporation agents for the actinides. *Radiat. Prot. Dosim.* 1998, 79: 433–443.
8. Bhattacharyya MH, Breitenstein BD, Metivier H et al. Guidebook for the treatment of accidental internal radionuclide contamination of workers. *Radiat. Prot. Dosim.* 1992, 41: 1–42.
9. Schubert J. Treatment of plutonium poisoning by metal displacement. *Science* 1947, 105: 389–390.
10. Kroll H, Korman S, Siegel E et al. Excretion of yttrium and lanthanum chelates of cyclohexane 1,2-trans diamine tetraacetic acid and diethylenetriamine pentaacetic acid in man. *Nature* 1957, 180: 919–920.
11. Catsch A, Lê DK. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftigung mit radioaktiven Spaltprodukten. 1. Mitteilung: Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten von Radiocer im Säugetierorganismus. *Strahlentherapie* 1957, 104: 494–506.
12. Smith VH. Removal of internally deposited plutonium. *Nature* 1958, 181: 1792–1793.
13. Taylor GN, Williams JL, Roberts L et al. Increased toxicity of Na_3CaDTP when given by protracted administration. *Health Phys.* 1974, 27: 285–288.
14. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/dtpa/>
15. Breitenstein Jr. BD, Palmer HE. Lifetime follow-up of the 1976 americium accident victim. *Radiat. Prot. Dosim.* 1989, 26: 317–322.
16. Matzanke BF. Iron Transport: Siderophores. In: King RB (ured.). *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 4, Wiley, 1995: 1915–1932.
17. Raymond KN, Carrano CJ. Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport. *Acc. Chem. Res.* 1979, 12: 183–190.
18. Raymond KN. Biomimetic metal encapsulation. *Coord. Chem. Rev.* 1990, 105: 135–153.
19. Neilands J. B. A crystalline organo-iron pigment from a rust fungus (*Ustilago sphaerogena*). *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74: 4846–4847.
20. Bickel H, Hall G. E, Keller-Schierlein W et al. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 27. Mitteilung. Über die Konstitution von Ferrioxamin B. *Helv. Chim. Acta* 1960, 43: 2129–2138.
21. Bernhardt PV. Coordination chemistry and biology of chelators for the treatment of iron overload disorders. *Dalton Trans.*, 2007: 3214–3220.
22. Neu MP, Matonic JH, Ruggiero C et al. Structural characterization of a plutonium(IV) siderophore complex: single-crystal structure of Pu-desferrioxamine E. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39: 1442–1444.
23. van der Helm D, Poling M. The crystal structure of ferrioxamine E. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98: 82–86.
24. Soloveichik GL. Actinides: Inorganic and Coordination Chemistry. In: King RB (ured.). *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Vol. 1, Wiley, 1995: 2–19.
25. Brenčič J, Lazarini F. Splošna in anorganska kemija, PE Tiskarna univerze, 2004: 436–445.
26. Stradling GN. Decorporation of actinides: a review of recent research. *J. Alloys. Compd.* 1998, 271–273: 72–77.
27. Guilmette RA, Lindhorst PS, Hanlon LL. Interaction of Pu and Am with bone mineral in vitro. *Radiat. Prot. Dosim.* 1998, 79: 453–458.
28. Guilmette RA, Hakimi R, Durbin PW et al. Competitive binding of Pu and Am with bone mineral and novel chelating agents. *Radiat. Prot. Dosim.* 2003, 105: 527–534.
29. James AC, Taylor DM. DTPA therapy for chelation of ^{239}Pu in bone: the influence of bone remodelling. *Health Phys.* 1971, 21: 31–39.
30. Durbin PW, Kullgren B, Ebbe SN et al. Chelating agents for uranium(VI): 2. Efficacy and toxicity of tetradentate catecholate and hydroxypyridinonate ligands in mice. *Health Phys.* 2000, 78: 511–521.

Problematika prehranskih dopolnil v športu

The question of food supplements in sport

Urša Farazin

Povzetek: Prehranska dopolnila in živila za posebne prehranske namene, ki so namenjena športnikom ob večjih telesnih naporih, postajajo vedno večji problem. Kakovost, varnost in učinkovitost tovrstnih pripravkov je ne le po svetu, temveč tudi v Sloveniji prepuščena samim proizvajalcem. Tako država, ki jih le te sicer regulira, praktično v vseh pogledih zaupa zdravje porabnikov proizvajalcem teh izdelkov. Slednji neusmiljeno iščejo čim večji in čim hitrejši zaslužek, a žal pogosto na račun zdravja posameznikov. Nekateri proizvajalci, še posebej tisti, za katerimi stoji farmacevtska industrija, se zavedajo normativov o varnosti, učinkovitosti, dobri proizvodni praksi, kontroli surovin in končnih izdelkov ter njihovi pomembnosti za trg in porabnika. Pri proizvajalcih, ki normativov ne upoštevajo, sledljivost in čistost surovin ter kontrola proizvodnih procesov niso zadovoljivi, zaradi česar je dvomljiva tudi kakovost njihovih izdelkov. Zavedati se moramo, da vseh posledic dolgotrajnega uživanja določenih snovi, ki jih lahko najdemo tudi v teh prehranskih dopolnilih, še ne poznamo. Težave se bodo lahko pokazale šele čez nekaj let ali desetletij in prizadele uporabnike ter celoten zdravstveni sistem. Kakšne vplive na kakovost življenja in ekonomske posledice bo imelo tako ravnanje, ne moremo predvideti. Vsekakor bi bilo prav, da o njih razmislimo že sedaj in preventivno ukrepamo, dokler imamo še čas.

Ključne besede: *prehransko dopolnilo, prehranski nadomestek, prepovedane snovi, zakonodaja, proizvajalci prehranskih dopolnil.*

Abstract: The problem of nutritional supplements and foodstuffs for special nutritional purposes, intended for athletes exposed to great physical efforts, is presented. The quality and efficiency of these products in Slovenia as well as in other countries around the world depends solely on manufacturers. Therefore, the country that regulates these products in basically every aspect entrusts the health of the consumers to the manufacturers of these products. The manufacturers mercilessly look for a big and quickly obtained income, unfortunately often at the expense of the consumers' health. Certain manufacturers, especially those who are supported by pharmaceutical industry, are well aware of the norms regarding safety, efficiency, good production practice, control of raw materials and final products and their importance for the market and the consumer. The manufacturers that do not comply with such norms are questionable. In such cases the exact nature and characteristics of the product, the purity of raw materials and the control of the production processes are not satisfactory, which makes the quality of such products questionable. All the consequences of long-term use of specific substances that may be found in these products are not yet known. The consequences may become visible after a few years or decades and will influence the users and consequently the whole medical system. We cannot foresee the economic consequences of such actions, but it is certainly necessary to think about them now and take the necessary precautions while we still have time.

Key words: *nutritional supplement, nutritional substitute, forbidden substances, legislation, manufacturers of nutritional supplements*

1 Uvod

V zadnjih letih se je delež prehranskih dopolnil po svetu in tudi v Sloveniji izredno povečal. Prehranska dopolnila in prehranski nadomestki so mejno področje med prehrano in zdravili brez recepta. Še posebno v športu obstaja izredno ozka meja med prehranskimi dopolnili, ki so varna in glede na športne napore priporočljiva, in tistimi pripravki, ki so sicer enako deklarirani, čeprav vsebujejo prepovedane in škodljive snovi.

Vse več izdelovalcev, proizvajalcev oziroma prosilcev za dovoljenje za promet, se raje odloči, da bo za pripravek z različnimi učinkovinami

pridobilo notifikacijo prehranskega dopolnila namesto registracije kot zdravila brez recepta. Za uvrstitev med prehranska dopolnila je postopek manj zapleten, hitrejši, cenejši, ni potrebno predložiti obsežnih dokazil o kakovosti, varnosti in učinkovitosti izdelka, kot so zahtevana za zdravila. Zaradi enostavne prve prijave in slabega nadzora nad prehranskimi dopolnili prihaja do vse pogostnejših zlorab na tem področju, saj je vse prevečkrat v ospredju zaslužek zastopnika takega izdelka, ker ne upošteva njegove kakovosti niti porabnikove varnosti.

2 Dopolnjevanje prehrane pri športnikih

Z vsakodneвно raznovrstno in uravnoteženo prehrano naj bi človek zaužil vse potrebne snovi, ki omogočajo normalno delovanje organizma. Današnji način hitrega življenja, nekakovostni obroki in pomanjkanje časa pa mu pogosto ne zagotovijo dovolj energije in hranil za normalne potrebe. Tovrstnemu primanjkljaju so še posebej izpostavljene določene skupine ljudi, med katerimi so tudi športniki. V takšnih primerih ljudje radi posežejo po dopolnilih vsakodnevne prehrane.

V Sloveniji so prehranska dopolnila definirana kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano (1, 2). Taki pripravki so koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki jih je mogoče kupiti v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblik, vrečk s praškom, ampul ali kapalnih stekleničk s tekočino in drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da jih lahko uživamo v odmerjenih majhnih količinskih enotah (1, 2).

Prehranska dopolnila nikakor ne morejo nadomestiti uravnotežene in raznovrstne prehrane, lahko jo le dopolnjujejo.

Zadnje čase vse pogosteje srečujemo tako imenovane prehranske nadomestke. Termina prehranski nadomestek slovenska zakonodaja sicer ne pozna, zato te izdelke uvršča med prehranska dopolnila ali med živila za posebne prehranske namene. Definicijo prehranskega nadomestka lahko povzamemo po Ameriškem uradu za hrano in zdravila (Food and Drug Administration - FDA), ki ga označuje kot hrano namenjeno za zamenjavo za druge hrane kateri je podobna (3). To pomeni, da ji je organoleptično, na videz in po delovanju podobna, vendar hranilno ni podrejena osnovni hrani (3). Kadar vnos potrebnih hranil za podporo telesa med športno dejavnostjo ni mogoč, lahko uporabimo športno - prehranske nadomestke (4). To so koncentri hrani, ki so v prehrani vrhunskih športnikov po mnenju nekaterih trenerjev nenadomestljivi. Velikokrat namreč vsakodnevna prehrana za športnika ni najboljša izbira, saj je težko prebavljiva. Običajna hrana ga v času izrednih telesnih obremenitev močno ovira, zato je zanj veliko bolje, če zaužije lažjo obliko hranil, npr. sveže iztisnjeni zelenjavni sok namesto sveže zelenjave v solati, ki je težje prebavljiva kot sok. Podobno velja tudi za druga hranila. To je tudi razlog, zakaj številni vrhunski športniki posegajo po energijsko gosti hrani. Koncentri hrani športnika med velikim naporom podpirajo in mu omogočijo, da obremenitev lažje prenaša. V takih primerih je njihova uporaba upravičena. Vendar morajo biti koncentri hrani, ki jih ponujajo športne trgovine v skladu z vsemi normativi in predpisi, ki jih določa zakonodaja (1, 2, 5).

Prehranska dopolnila športnikov lahko vrednotimo po namembnosti, obliki, dostopnosti in znanstveno podprti sestavi. Slednje naj bi bilo športnikom glavno vodilo v njihovem prehranjevalnem programu. Posredovanje objektivnih podatkov porabnikom o učinkovitosti in varnosti, bi omogočilo, da bi se lahko sami odločili o primernosti razpoložljivih izdelkov. Ker je dostopnost prehranskih dopolnil in nadomestkov vse večja, mnogi uporabniki pozabljajo, kako pomembno je tudi znanje o njih, ne le njihovo uporaba. Pri tem morajo biti pozorni zlasti na prepovedane snovi, ki so velikokrat skrite v marsikaterem prehranskem dopolnilu. Ne le, da športniku škodujejo,

velikokrat uporaba pripravkov s prikritimi sestavinami privede vrhunskega športnika do pozitivnega dopinškega testa.

3 Snovi v prehranskih dopolnilih za športnike

Praden športnik poseže po prehranskem dopolnilu, bi si moral odgovoriti na naslednja vprašanja:

- kdaj in kako jemati prehranska dopolnila oz. prehranske nadomestke,
- ali so ti izdelki varni in učinkoviti,
- kakšne so posledice prepovedanih snovi, ki so (če so) deklarirane na ovojnini,
- v kolikšnih količinah je treba jemati tovrstne izdelke, da bi zapolnili primanjkljaj določenega hranila,
- ali izdelki vsebujejo snovi, ki dokazano povečajo telesno zmogljivost med športnim naporom,
- ali določeni pripravki resnično vzdržujejo oz. obnavljajo športnikov imunski sistem, ki je pomemben pri telesnih obremenitvah,
- kje kupiti kakovostne in preverjene pripravke z znanstveno podprtimi informacijami.

Poleg tega bi moral športnik pretehtati tudi ekonomski vidik glede na pričakovani in dejanski učinek jemanja izdelka. Vseh zastavljenih vprašanj pa skope navedbe na ovojnini športniku ne pojasnijo. Ker sam marsičesa ne ve, je priporočljivo in dobrodošlo sodelovati s strokovnjakom ali specialistom športne medicine, ki bi športniku glede na njegovo zdravstveno stanje in potrebe lahko pravilno svetuje. Upoštevati je treba, da je vsakdo kot posameznik, zlasti pri telesni dejavnosti, določene snovi porablja bodisi v manjši ali večji količini kot drugi. Prav zato je nujno potrebno, da športnik sodeluje s strokovno osebo.

Nekatere države imajo ustanove, ki izvajajo posebne programe in nadzorujejo njihove športnike. Njihove namembnosti so (6):

- omogočiti športnikom, da ugotovijo pomen in določijo ustreznih delež prehranskih dopolnil in nadomestkov v svojem prehranjevalnem programu,
- zagotoviti, da bodo prehranska dopolnila in nadomestke uporabljali pravilno in tako dosegli največjo korist za imunski sistem, obnovo po naporih in najboljšo podporo med nastopom,
- nuditi športnikom podporo s kakovostnimi strokovnimi nasveti,
- zagotoviti, da prehranska dopolnila ne bi prešla v dopinški prestop.

Za primer navajamo program Avstralskega inštituta za šport (AIS), ki prehranska dopolnila, nadomestke in športno prehrano razporeja v štiri skupine.

Prva skupina zajema snovi, za katere je znanstveno dokazano, da ob pravilnem odmerjanju in uporabi izboljšajo športnikov nastop. Vanjo so uvrščeni: kreatin (6, 7, 8), kofein (9, 10), natrijev hidrogenkarbonat (11, 12), vitamini in minerali ter različne vrste beljakovin in ogljikohidratov v obliki športnih napitkov, tekočih obrokov, športnih ploščic in gelov.

V drugo skupino so uvrščene snovi, za katere ni trdnih znanstvenih dokazov o vplivu na športnikov nastop. Gre za snovi za katere so bile izvedene le laboratorijske raziskave ali pa obširne študije pri

športnikih še potekajo in ne kažejo škodljivih učinkov na njihovo zdravje. Vanjo spadajo: prehranska dopolnila z ekstrakti ameriškega slavnika (13, 14), glutaminom (15, 16), hidrokسيمetilbutiratom (3-hidroksi-3-metilbutanojska kislina) (6, 17, 18), kolostrumom (6, 19, 20), z ribozo (9, 21) in probiotiki (6, 22, 23).

V tretjo skupino so uvrstili snovi, za katere ni znanstvenih podatkov niti znanstvene podprtosti o učinku na športnikov nastop in njegovo zdravje. Po mnenju AIS spada vanjo večina izdelkov, ki jih oglašujejo v sklopu športne prehrane in dopolnil, vključno z izdelki, ki jih je moč kupiti po medmrežju. Na tem seznamu so ekstrakt ginsenga (Panax) (6, 24, 25) inozin (6, 9, 26), karnitin (6, 27), kromov pikolinat (III) (28) in še mnoge druge.

Četrta skupina pa zajema nedovoljene snovi, ki so jih prepovedale številne protidopinške organizacije po svetu, med njimi tudi Svetovna protidopinška organizacija (WADA). Po definiciji Evropske konvencije o boju proti doping v športu (29), pomeni doping vsako kršenje protidopinških pravil, ki so:

- prisotnost prepovedanih snovi in njihovih metabolitov ali označevalcev
- uporaba ali poskus uporabe prepovedanih snovi in metod
- posedovanje prepovedanih snovi in metod
- zavrnitev testiranja
- trgovanje s prepovedanimi snovmi in metodami.

Prepovedane snovi lahko razdelimo v več skupin in sicer anabolične agense, hormone in sorodne snovi, agoniste adrenergičnih beta-2 receptorjev, agense z antiestrogensko aktivnostjo, diuretike in druge maskirne agense, poživila, narkotike, kanabinoide in glukokortikosteroide (29). Naštete snovi neposredno spodbujajo osrednji živčni sistem, s čimer povečajo psihomotorične sposobnosti. Med prepovedane postopke uvrščajo metode, ki pri športniku povečajo prenos kisika, genski doping, to je neterapevtska uporaba celic, genov ali genskih elementov, ter druge metode s kemične in fizične manipulacije za povečanje športnikove zmogljivosti.

Kljub dobri teoretični razvrstitvi snovi po učinkovitosti oziroma neučinkovitosti še vedno ostaja tveganje, da se v izdelkih, ki so na tržišču pojavljajo nečistote in škodljive snovi za športnikovo zdravje ali take, ki povzročijo pozitiven dopinški test. Za predpisano kakovost in učinkovitost izdelka je odgovoren izključno proizvajalec sam. Njegova odgovornost je torej upoštevanje proizvodnih standardov, vestnost pri zagotavljanju kakovosti in količini sestavin, deklariranje vseh sestavin in možnih nečistot. Oglaševanje izdelkov pa ne sme biti zavajajoče ali znanstveno neutemeljeno. Praksa žal nemalokrat pokaže, da številne deklaracije ne ustrezajo in celo zavajajo, na ovojnicah ni navedena niti kvantitativna sestava, nemalokrat so zamolčane nedovoljene snovi niti ni zagotovljena potrebna stopnja čistote sestavin ni zagotovljena. Za vsem tem seveda stoji tržna naravnost posameznih proizvajalcev, ki včasih 'obljublajo nemogoče', a žal vse na račun športnikovega zdravja.

4 Sklep

Zaenkrat v svetu še ne obstaja univerzalni sistem za reguliranje prehranskih dopolnil in nadomestkov ter športne prehrane, ki bi poenotil razmere na tržišču. Njihova regulativa in nadzor teh proizvodov tako ostajata na nacionalni ravni posameznih držav in v

glavnem temeljita na izkušnjah in znanju pridobljenem z leti in prakso. Zakonodaja na tem področju je sicer že dovolj jasna, le dosledno bi jo morali upoštevati. Šibka točka ostaja spremljanje prehranskih dopolnil, ko so ti že na tržišču. Z analizami prvih serij notificiranih izdelkov bi naredili velik napredek v zagotavljanju varnosti porabnikov. Morda bi obenem zmanjšali tudi razmah pripravkov katerih proizvajalci ne morejo zagotavljati standardov dobre proizvodnje prakse ali ki želijo na druge načine priti do večjega zaslužka na račun zdravja nič hudega slutečih uporabnikov.

5 Literatura

1. Pravilnik o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 82/03, 44/04, 72/05)
2. Pravilnik o splošnem označevanju predpakiranih živil (Uradni list RS, št. 50/04, 58/04, 43/05)
3. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>; CFR part 101.13
4. http://med.over.net/zdrava_prehrana/clanki/april2005/prehrana_sportniki.php
5. Pravilnik o živilih za posebne prehranske namene (Uradni list RS, št. 46/02, 41/04, 65/06, 57/07)
6. L. Burke, V. Deakin. Clinical sports nutrition 3rd ed. (2006)
7. Harris RC, Soderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. Clin Sci 1992; 83: 367-74.
8. Joseph F. Clark. Creatine and Phosphocreatine: A Review of their use in exercise and Sport. Journal of Athletic training 1997; 32 (1): 45-50.
9. Brouns F: Essentials of sports nutrition, 2nd ed., John Wiley&sons, England, 2002: 131-161
10. Kalmar JM, Cafarelli E. Effects of caffeine on neuromuscular function. J appl Physiol 1999; 87: 801-8
11. Stephensen TJ, McKenna MJ, Canny BJ, Snow RJ, McConell GK. Effect of sodium bicarbonate on muscle metabolism during intense endurance cycling. Med Sci Sports Exerc 2002; 34: 614-21
12. McNaughton L, Dalton B, Palmer G. Sodium bicarbonate can be used as an ergogenic aid in high-intensity, competitive cycle egomerty of 1h duration. Eur J App Phys 1999b; 80: 64-9.
13. Gleeson M., Nieman, D., Pedersen, B.K. Exercise, nutrition and immune function. Journal of sports sciences 2004. 22; 115-125.
14. Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther. 2004 Feb; 29(1): 75-83.
15. Candow DG, chilibeck PD, Burke DG, Davison KS, Smith-palmer T. Effect of glutamine supplementation combined with resistance training in young adults. Eur J Appl Physiol 2001; 86: 142-9.
16. Antonio J, Sanders MS, Kalman D, Woodgate D, Street c. The effects of high-dose glutamine ingestion on weightlifting performance. J Strength Cond Res 2002; 16: 157-60.
17. Hoffman jR, Cooper J, Wendell M, Im J, Kang J. Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. 2004 Nov; 18(4): 747-52.
18. O'Connor DM, Crowe MJ. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and creatine monohydrate on aerobic and

- anaerobic capacity of high trained athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 41: 64-8.
19. Brinkworth GD, Buckley JD, Slavotinek JP, Kurmis AP. Effect of bovine colostrum supplementation on the composition of resistance trained and untrained limbs in healthy young men. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 53-60.
20. Antonio J, Sanders MS, Van Gammeren D. The effect of bovine colostrum supplementation on body composition and exercise performance in active men and women. *Nutrition* 2001; 17: 243-7.
21. Op't Eijnde B, van Leemput M, Brouns F, Van der Vusse GJ, Larbarque V, Ramaekers M, van Schuylenberg R, Verbessem P, Wijen H, Hespel P. no effects of oral ribose supplementation on repeated maximal exercise and ATP resynthesis. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2274-81.
22. R L Clancy, M Gleeson, A Cox, R Callister, M Dorrington, C D'Este, G Pang, D Pyne, P Fricker, A Henriksson. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon γ secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Br J Sports Med* 2006; 40: 351-354.
23. www.ais.org.au
24. Hsu CC, Ho MC, Lin LC, Su B, Hsu MC. American ginseng supplementation attenuates creatine kinase level induced by submaximal exercise in human beings. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5327-31.
25. Dowling EA, Redondo DR, Branch JD, Jones SGM, Williams MH. Effect of *Eleutherococcus senticosus* on submaximal and maximal exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 482-9.
26. Starling RD, Trappe TA, Short KR, Sheffield-Moore M, Joszi AC, Fink WJ, Costill DL. Effect of inosine supplementation on aerobic and anaerobic cycling performance. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 1193-8.
27. Colombani P, Wenk C, Kunz I, Krahenbuhl S, Kuhnt M, Arnold M, Frey-Rindova P, Frey W, Langhans W. Effects of L-carnitine supplementation on physical performance and energy metabolism of endurance-trained athletes: a double-blind crossover field study. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 434-9.
28. Hallmark MA, Reynolds TH, deSouza CA, Dotson CO, Anderson RA, Rogers MA. Effect of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 139-44
29. www.olympic.si

Tabletiranje snovi, občutljivih na povišan tlak

Tabletting of Pressure-Sensitive Materials

Tatjana Joksimović, Saša Baumgartner

Povzetek: Vse več je snovi, ki so občutljive na visoke tlake med tabletiranjem. Sem sodijo različni biološko aktivni proteini, probiotične snovi, polimorfne zdravilne učinkovine in nekatere pomožne snovi. Zato tabletiranje teh snovi izvajamo pri relativno nizkih tlakih. Tradicionalna polnila, kot so mikrokristalna celuloza, hidroksipropilmetilceluloza in dikalcijev fosfat dihidrat pri nizkih tlakih pogosto ne omogočajo izdelave stabilnih in robustnih tablet. Za t. i. mehko tabletiranje (angl. *soft tableting*) so tako primernejše snovi, ki imajo bolj elastične lastnosti. Mehanske lastnosti snovi med tabletiranjem in po njem teoretično najbolje opisuje parameter splošne plastičnosti (angl. *general plasticity*, GP). Slednji vključuje parametre, ki opisujejo lastnosti materialov v smislu njihove časovno odvisne plastičnosti; plastičnosti, ki je odvisna od tlaka; elastičnosti materiala in indeks elastične relaksacije. Nižja kot je GP, bolj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. Ugotovljena je bila direktna korelacija med GP in stabilnostjo snovi, občutljivih na povišan tlak. Pomožne snovi z nizko GP lahko zmanjšajo obseg prehajanja med polimorfnimi modifikacijami učinkovin med tabletiranjem, zagotavljajo ohranjanje aktivnosti vgrajenih encimov in preprečujejo poškodbe funkcionalne obloge pelet med tabletiranjem. Kot najprimernejše pomožne snovi za mehko tabletiranje se po literarnih podatkih kažejo karagenani.

Gljučne besede: tabletiranje, pomožna snov, indeks elastične relaksacije, splošna plastičnost, karagenani

Abstract: There are more and more materials that are sensitive to high pressure during tableting process. These materials include biologically active proteins, probiotics, polymorphic drugs and some excipients. Therefore tableting of these materials is performed at low pressures. Traditional excipients like microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and dicalcium phosphate dihydrate are often unable to form stable and robust tablets at low pressure. Excipients with greater elastic deformation are more suitable for soft tableting. From a theoretical point of view, mechanical properties of materials are best described by parameter of general plasticity (GP). This parameter includes parameters describing materials time plasticity, pressure plasticity, elastic decompression and elastic recovery. The lower the GP of material, more suitable it is for tableting at low pressure. The correlation between GP and stability of pressure-sensitive material was found out. Excipients with low GP can reduce the transformation among different drug polymorphic forms due to tableting, they are able to prevent inactivation of incorporated enzymes, and can prevent damages of functionally coated pellets during tableting. According to literature data the most suitable excipients for soft tableting are the carrageenans.

Key words: tableting, excipients, elastic recovery, general plasticity, carrageenans

1 Uvod

Vse več je snovi, ki so občutljive na visoke tlake med tabletiranjem. Sem sodijo različni biološko aktivni proteini, probiotične snovi, polimorfne zdravilne učinkovine in še bi lahko naštevali. Med tabletiranjem se namreč ne deformirajo samo pomožne snovi, pač pa se lahko spremenijo tudi učinkovine oz. vse snovi, ki so občutljive na povišan tlak. Tako lahko povzročimo popolno ali delno poškodovanje substanc in izgubo njihovih, s funkcionalnostjo povezanih lastnosti. Tabletiranje snovi, ki so občutljive na tlak, moramo zato izvajati pri nizkih tlakih. Nekateri tovrstno tabletiranje imenujejo tudi mehko tabletiranje (angl. *soft tableting*).

Tabletiranje pri nizkih tlakih povzroča najmanjše možne poškodbe snovi, občutljivih na povišan tlak. Za mehko tabletiranje potrebujemo pomožne snovi z dodatnimi zahtevami. Teoretično so za takšno tabletiranje bolj primerne pomožne snovi, ki se med tabletiranjem deformirajo bolj elastično. Še vedno pa morajo omogočati oblikovanje stabilnih in robustnih tablet, ki imajo zadostno trdnost in nizko krušljivost (1, 2).

Za potrditev hipoteze, da so snovi, ki imajo bolj elastične lastnosti, primernejše za mehko tabletiranje, je potrebno primerjati mehanske lastnosti tradicionalnih s potencialno uporabljenimi elastičnimi pomožnimi snovmi in ugotoviti njihovo primernost za tabletiranje pri nizkih tlakih.

2 Snovi, občutljive na povišan tlak pri tabletiranju

Biološko aktivni proteini

Danes je vse več bioaktivnih učinkovin, med njimi je veliko proteinov. Proteini so občutljivi na povišan tlak, saj se med tabletiranjem lahko spremeni njihova terciarna ali kvarтерна struktura, spremenijo se lahko aktivna mesta na proteinu, ki so odgovorna za njihovo učinkovitost. Proteini so občutljivi tudi na povišano temperaturo, ki se lahko pojavi na pečatih med tabletiranjem (3-6).

Polimorfne in pseudopolimorfne učinkovine

Veliko učinkovin je v različnih polimorfnih ali psevdopolimorfnih oblikah. Zato se lahko različno hitro raztapljajo, kar vodi v različno biološko uporabnost različnih polimorfnih oblik. Polimorfna oblika učinkovine, ki jo želimo vgraditi v tableto, pa vedno ni tudi fizikalno najstabilnejša. Med tabletiranjem zato lahko učinkovina zaradi povišanega tlaka prehaja iz ene v drugo polimorfno obliko in tako končni izdelek ne vsebuje več prvotno vključene polimorfne oblike učinkovine.

Do prehoda med polimorfni oblikami lahko pride zaradi različnih farmacevtsko tehnoloških, operacij, kot so: mletje, granuliranje, tabletiranje. Vsaka farmacevtsko tehnološka operacija (tehnoški proces) pomeni vnos določenega stresa v sistem. Stres je na ta način vsaka fizikalna sprememba, ki sistem prestavi v smer iz ravnotežja ali proti njemu. Stres je lahko mehanski, termični, ali pa je rezultat interakcije s katerim drugim faktorjem (solubilizacija, vlaga). Stres lahko sistem premakne do točke, v kateri je nova oblika najbolj stabilna in se v metastabilno obliko pretvori, ko je stres odstranjen (npr. po tabletiranju). Drug vidik pa je s stresom povzročeni nastanek metastabilne oblike, ki ni pri nobenih pogojih najbolj termodinamsko stabilna (npr. tvorba metastabilne polimorfne modifikacije v monotropnem sistemu iz taline ali hidrata, ki nastane pri valžnem granuliraju in sušenju, ki sledi) (7, 8). V literaturi je opisanih veliko primerov spremembe polimorfne ali psevdopolimorfne oblike učinkovine med tabletiranjem: sulfatazol, sulfanilamid, cefaleksin, karbamezepin, piroksikam, klorpropamid (7-13).

Pelete s funkcionalno oblogo

Pelete so lahko obložene s funkcionalno oblogo z namenom doseganja prirejenega sproščanja. Glavni razlog, da so tako obožene pelete najpogosteje polnjene v kapsulah je, da je obloga občutljiva na povišan tlak, ki bi mu bile pelete izpostavljene, če bi iz njih želeli izdelati tablete. V literaturi opisane možne rešitve za tabletiranje pelet s funkcionalno oblogo so: izdelava bolj elastične obloge, debelejša obloge, manjše pelete, uporaba pomožnih snovi z majhno velikostjo delcev (14-18).

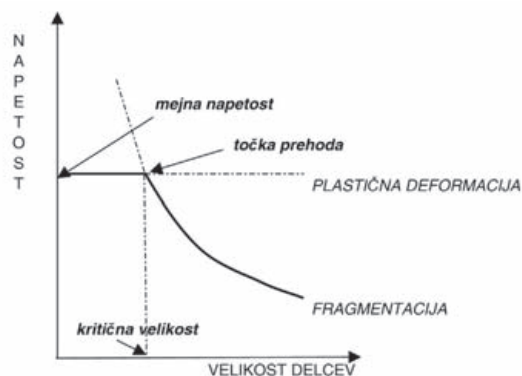
3 Mehanske lastnosti pomožnih snovi za tabletiranje

Pomožne snovi za tabletiranje so lahko krhke, ali raztezne. Krhke se med tabletiranjem konsolidirajo oziroma urejajo s pomočjo drobljenja oz. fragmentacije ($MgCO_3$, $CaCO_3$, dolomit), raztezne pa se urejajo s pomočjo plastične deformacije (mikrokristalna celuloza). Nekatere snovi pa se urejajo po obeh mehanizmih (laktoza) (1). Pri nizkem tlaku

stiskanja se delci najprej preuredijo in so pri določeni relativni gostoti bolj ali manj fiksno urejeni. Z naraščajočim tlakom stiskanja pa se znotraj delcev pojavi napetost, ki je posledica upora materiala proti deformaciji. Če s stiskanjem prenehamo prej, preden je presežena kritična meja deformacije, se delci deformirajo elastično – deformacija je reverzibilna. Delci znotraj praška se vrnejo v prvotno obliko. Do te kritične vrednosti je napetost premo sorazmerna z deformacijo in jo opisuje t.i. elastični oz. Youngov modul. Z nadaljnjim stiskanjem snovi pa se le-te deformirajo po dveh mehanizmih:

- nad določeno mejno napetostjo se lahko zdrobijo v manjše delce in govorimo o krhkih materialih.
- nad določeno mejno napetostjo se delci lahko preoblikujejo plastično, kar vodi v ireverzibilno oziroma trajno spremembo oblike delca. Te snovi opišemo kot raztezne oziroma plastične (19)

Kako se delci obnašajo med tabletiranjem, bodisi raztezno bodisi krhko, je odvisno od posamezne snovi in njenih fizikalnih lastnosti. Roberts in Rowe sta ugotovila, da je za posamezne snovi značilna kritična velikost delcev, pri kateri z zmanjševanjem velikosti delcev deformacija snovi pride iz krhke v raztezno (Slika 1). Napetost, ki je potrebna, da pride do drobljenja delcev, narašča z zmanjševanjem velikosti delcev, medtem ko je napetost, ki povzroči plastično deformacijo snovi, neodvisna od velikosti delcev. Za vsako snov lahko definiramo kritično velikost delcev, pod katero se le-ta preoblikujejo plastično, medtem ko pri večji velikosti delcev prihaja do njihovega drobljenja oz. fragmentacije. Nekatere snovi tako lahko opredelimo kot krhke ali raztezne le zaradi njihove velikosti oziroma kritične velikosti (1, 19).



Slika 1: Shematski prikaz vpliva velikosti delcev idealne snovi na napetost v delcu, ki se pojavi kot odgovor snovi proti deformaciji (1).

Figure 1: Graph representing the influence of particle size of ideal material on stress inside the particles, which occurs due to the resistance of a material against deformation (1).

Drug pomemben dejavnik, ki vpliva na urejanje snovi, je hitrost tabletiranja. Teoretično pri zelo visoki hitrosti tabletiranja prevladuje fragmentacija, saj je plastična deformacija časovno odvisna. Pri nizki hitrosti tabletiranja pa je zato dominantna plastična deformacija (20).

Če želimo narediti stabilno tableto, morajo biti snovi stisljive (angl. *compressible*) in kompaktilne (angl. *compactible*). Gre za dve različni lastnosti snovi. Kompaktilnost pomeni sposobnost materiala,

da omogoča tvorbo tablete. Stisljivost materiala pa opisuje njegovo sposobnost spreminjanja volumna – zmanjševanje volumna.

Kompaktibilnost snovi opišemo s koeficientom kompaktibilnosti **C_p**, ki ga lahko izračunamo po enačbi 1. *Sonnergaard* (21) je namreč ugotovil, da obstaja enostavno linearno razmerje med trdnostjo tablet in uporabljenim tlakom stiskanja. Trdnost tablete je izrazil kot specifično trdnost (angl. *specific crushing strenght*): **SCS**. Gre za trdnost tablete v odvisnosti od njenih dimenzij in tlaka stiskanja. Iz enačbe 1 lahko ocenimo naklon regresijske premice, ki ga predstavlja koeficient kompaktibilnosti **C_p**.

$$SCS = C_p \times P + b \quad / \text{enačba 1/}$$

P - maksimalni tlak pri tabletiranju (Pa)

Linearno povezanost med **SCS** in **P** so potrdili za enajst različnih pomožnih snovi (preglednica 1). Model, opisan z enačbo 1, pa hkrati omogoča dobro razlikovanje med njimi (slika 2) (21).

Druga pomembna lastnost snovi za tvorbo tablet je njihova stisljivost, ki jo opisuje parameter stisljivosti oz. *Walkerjev* koeficient (**w'**). Izračunamo ga po enačbi 2:

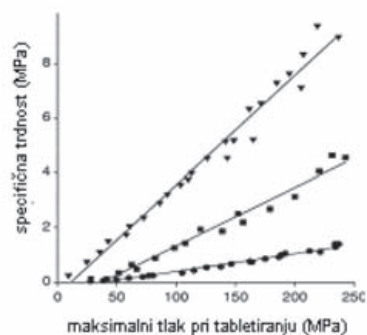
$$V' = w' \times \log(P) = V_{sp} \quad / \text{enačba 2/}$$

V' - specifični volumen oz. volumen, ki ga zasede 1 g snovi (ml/g)

w' - Walkerjev koeficient oz. parameter stisljivosti, ki izraža zmanjšanje volumna v odvisnosti od logaritemske vrednosti uporabljenega tlaka stiskanja

P - tlak pri tabletiranju (Pa)

V_{sp} - specifični volumen pri tlaku stiskanja 1MPa



Slika 2: Profili kompaktibilnosti za Na₂CO₃ (▼), NaCl (■) in NaHCO₃ (●) (21)

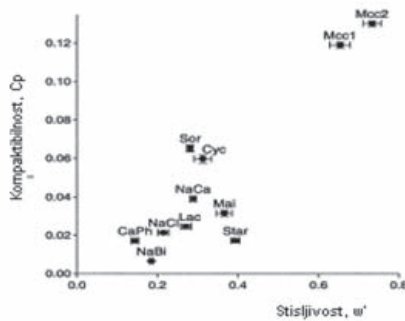
Figure 2: Compactibility profiles for Na₂CO₃ (▼), NaCl (■) in NaHCO₃ (●) (21)

Pozitivna medsebojna korelacija med koeficientom kompaktibilnosti (**C_p**) in parametrom stisljivosti (**w'**) za različne snovi je predstavljena na sliki 3. Na sliki lahko vidimo, da ima mikrokristalna celuloza (MCC), ki je znana po svojih dobrih lastnostih pri tabletiranju, zelo visoke vrednosti obeh parametrov. Slednje lahko razložimo sledeče. Pri materialu, ki ima visoko tendenco deformacij in posledično visoko vrednost parametra stisljivosti, se lahko tvori veliko število novih stičnih točk in s tem tudi nove čvrste vezi. Torej, so snovi, ki imajo visok koeficient kompaktibilnosti, dobro stisljive. Na sliki 3 lahko opazimo, da od tega trenda nekoliko odstopajo vrednosti za koruzni (Mai) in pšenični (Star) škrob. Razlog je najverjetneje v elastični deformaciji obeh materialov med tabletiranjem (21).

Preglednica 1: Koeficienti kompaktibilnosti (C_p) za različne pomožne snovi v naraščajočem vrstnem redu z relativnimi standardnimi deviacijami (RSD). Navidezna spodnja meja tlaka, ocenjena iz preseka z x osjo, in zgornja meja tlaka označujeta odklon od linearnosti. n* - število podatkovnih točk, vključenih v regresijo (21).

Table 1: List of compactibility coefficients (C_p) for different excipients in increasing order with the relative standard deviation (RSD), the apparent lower pressure limit estimated as the intercept with the x-axis and the upper pressure limit for deviation from linearity. n is the number of data-points included in the regression (21).

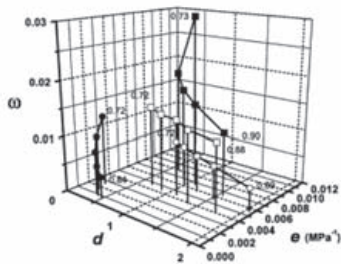
Material /oznaka	Kompaktibilnost	RSD (%)	Tlak (MPa)		n*
	C _p (×10 ³)		Spodnja meja	Zgornja meja	
NaHCO ₃ / NaBi	6.55	3.0	41	>240	23
CaHPO ₄ / CaPh	17.1	7.1	26	>240	19
Preželatiniran škrob / Star	17.2	6.6	28	145	16
NaCl	21.4	4.1	40	>240	17
Laktoza / Lac	24.5	4.6	22	>240	18
Koruzni škrob / Mai	31.5	4.9	41	140	12
Na ₂ CO ₃ / NaCa	39.0	3.2	12	>240	24
β- ciklodekstrin / Cyc	59.6	3.4	7	145	14
Sorbitol / Sor	65.2	2.8	9	220	19
Avicel PH-101 / Mcc1	119.0	1.3	7	145	15
Avicel PH-102 / Mcc2	130.2	1.1	8	135	25



Slika 3: Razmerje med koeficientom kompaktilnosti C_p in parametrom stisljivosti w' za 11 različnih pomožnih snovi. Označe za posamezno snov so podane v preglednici 1 (21).
Figure 3: Relationship between the compactibility coefficient C_p and the compressibility parameter w' for 11 different excipients. Signs for each material are given in table 1 (21).

4 Primernost pomožnih snovi za tabletiranje glede na njihove mehanske lastnosti

Na osnovi mehanskih lastnosti pomožnih snovi lahko sklepamo o njihovi primernosti za tabletiranje pri nizkih tlakih. Podatke o mehanskih lastnostih pomožnih snovi dobimo na osnovi obdelave parametrov, izmerjenih med tabletiranjem. Proces tabletiranja lahko opišemo s pomočjo 3D modela, kjer parametre: sila, čas in odmik, izmerjene med tabletiranjem, izrazimo kot tlak, čas in relativno gostoto oz. poroznost. Nato podatke v 3D podatkovnem grafu prilagajamo in predstavimo bodisi v obliki enostavne površine (angl. *simple plane*) bodisi v obliki zvite površine (angl. *twisted plane*, slika 4) s koordinatami d , e , ω (2, 22, 23).



Slika 4: 3D podatkovni graf za hidroksipropilmetilcelulozo (■), mikrokristalno celulozo (□), celulozni acetate (○) in dicalcijev fosfat dihidrat (●) pri različni maksimalni relativni gostoti $\rho_{rel, max}$. Pomen koordinat: d - časovno odvisna plastičnost, e - plastičnost, odvisna od tlaka, ω - kot deformacije oz. merilo elastičnosti (2).

Figure 4: 3D parameter plot for hydroxypropylmethylcellulose (■), microcrystalline cellulose (□), cellulose acetate (○) and dicalcium phosphate dihydrate (●) at different maximum relative density $\rho_{rel, max}$. The meaning of the coordinates: d - time plasticity, e - pressure plasticity, ω - twisting angle (2).

Parameter d opisuje časovno odvisno plastičnost oz. plastično deformacijo v odvisnosti od časa. Porast parametra d kaže na hitro deformacijo med tabletiranjem. Merimo jo kot spremembo relativne gostote snovi med tabletiranjem v odvisnosti od časa. Parameter e podaja plastičnost odvisno od tlaka. Opisuje razmerje med gostoto snovi, ki jo tabletiramo in apliciranim tlakom. Porast parametra e kaže na večjo deformacijo pri nizkem tlaku. Tretji parameter ω opisuje kot deformacije oz. merilo elastičnosti. Je indikator hitre elastične relaksacije. S porastom parametra ω elastičnost pada (2, 24, 25).

Parametre e , d in ω najpogosteje uporabljamo za opis mehanskih lastnosti pomožnih snovi (slika 4). Snovi, ki se deformirajo hitro, imajo visoko d vrednost. Snovi, ki se deformirajo že pri nizkem tlaku, imajo visoko e vrednost, medtem ko je za snovi, ki se v znatni meri relaksirajo in so visokoelastične, značilna nizka ω vrednost (2, 24, 25).

Parametri d , e in ω so odvisni tudi od relativne gostote tablet in se spreminjajo s porastom maksimalne relativne gostote, ki jo lahko definiramo z enačbo 3:

$$\rho_{rel, max} = \frac{\rho_{max}}{\rho_{rel}} \quad / \text{enačba 3/}$$

ρ_{max} – gostota pri minimalni debelini tablete
 ρ_{true} – dejanska gostota

Za večino snovi velja, da s porastom maksimalne relativne gostote raste d vrednost, medtem ko vrednosti e in ω padata.

Za nastanek tablet je zelo pomemben tudi indeks elastične relaksacije ER (angl. *elastic recovery*). Slednji nam pove, za koliko se bo debelina tablete spremenila po 10-ih dnevih mirovanja zaradi elastične relaksacije materiala (enačba 4) (2, 24, 25).

$$ER (\%) = 100 \frac{H_1 - H_0}{H_0} \quad / \text{enačba 4/}$$

H_1 – debelina tablet 10 dni po tabletiranju

H_0 – minimalna debelina tablet

V nadaljevanju navajamo zelene vrednosti parametrov d , e in ω za različne vrste pomožnih snovi:

- pomožne snovi, ki se deformirajo idealno plastično, imajo:
 - visoke vrednosti parametra d (časovno odvisna plastičnost),
 - visoke vrednosti parametra e (od tlaka odvisna plastičnost), ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete,
 - visoke vrednosti parametra ω (kot deformacije) oz. nizko "hitro elastično dekompresijo", ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete;
- pomožne snovi, ki omogočijo tvorbo stabilnih in robustnih tablet, imajo:
 - visoke vrednosti parametrov d , e in ω ,
 - nizke vrednosti parametra ER;
- pomožne snovi, primerne za tabletiranje učinkovin, občutljivih na povišan tlak, imajo:
 - srednje vrednosti parametra d ,
 - srednje do nizke vrednosti parametra e , ki se zelo malo spreminja s porastom gostote tablete,
 - nizke vrednosti parametra ω oz. visoko "hitro elastično relaksacijo", ki se zelo malo spreminja s porastom gostote,
 - visoke vrednosti parametra ER.

4.1 Primerjava pomožnih snovi glede na njihove mehanske lastnosti

Poškodbe snovi, občutljivih na povišan tlak, so minimalne takrat, ko se manj energije pretvori v plastično deformacijo. Zato lahko primerjamo primernost pomožnih snovi za tabletiranje pri nizkih tlakih na osnovi njihovih mehanskih lastnosti.

Primerjali so mikrokristalno celulozo (MCC) z dobrimi stisljivostnimi in kompaktabilnimi lastnostmi z naslednjimi vrstami karagenanov:

ι - karagenanom: Gelcarin® GP-379 NF (Gel 379),

κ - karagenani: Gelcarin® GP-812 NF (Gel 812) in Gelcarin® GP-911 NF (Gel 911) ter

λ - karagenani: Viscarin® GP-109 NF (Vis 109) in Viscarin® GP-209 NF (Vis 209).

Proučevali so tudi fizikalno tehnološke značilnosti različnih vrst hitosana, ki so se med seboj razlikovali v stopnji deacetilacije: Chitosan FG 80® (Chit 80), Chitosan FG 85® (Chit 85) in Chitosan FG 90® (Chit 90). Med polietilenoksidi (PEO) pa so glede na fizikalno tehnološke parametre, pomembne za izbor pomožnih snovi za tabletiranje, proučevali naslednje: Polyox® WSR-N-3000 (P3000), Polyox® WSR-1105 (P1105), Polyox® WSR-N-60K (P60K), Polyox® WSR-301 (P301) in Polyox® WSR-303 (P303).

Pastičnost (P) snovi med tabletiranjem je definirana z vrednostmi parametrov **d**, **e** in ω . Večja ko je plastičnost, manj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. To pomeni, da se takšna snov močno deformira že pri nizkih tlakih in lahko poškoduje vgrajene substance, občutljive na povišan tlak. Po opravljenih meritvah so razvrstili pomožne snovi glede na plastičnost v sledečem vrstnem redu:

P (karagenani) < **P** (hitosani) < **P** (MCC) < **P** (HPMC) < **P** (PEO).

Po drugi strani pa večji **indeks elastične relaksacije (ER)** opisuje snov, ki je bolj primerna za tabletiranje pri nizkih tlakih:

ER (karagenani) > **ER** (PEO) > **ER** (hitosani) > **ER** (HPMC) > **ER** (MCC)

Na osnovi parametrov plastičnosti (**d**, **e** in ω) in vrednosti **ER** lahko izračunamo tudi **splošno plastičnost (angl. general plasticity) GP** (enačba 5):

$GP = d + e + \omega - ER$ /enačba 5)

GP vključuje vse parametre, ki opisujejo obnašanje snovi med tabletiranjem in po njem. Nižja kot je GP, bolj primerna je snov za tabletiranje pri nizkih tlakih. To pomeni, da pomožna snov z nizkim **GP** minimalno poškoduje učinkovino, občutljivo na povišan tlak, hkrati pa je deformabilnost pomožne snovi tolikšna, da se lahko tvorijo vezi, ki držijo tableto skupaj in se ne prekinajo po elastični relaksaciji. Glede na **GP** pomožne snovi za tabletiranje razvrstimo:

GP (karagenani) < **GP** (hitosani) < **GP** (MCC) < **GP** (HPMC) < **GP** (PEO)

Primerjava **GP** vrednosti med pomožnimi snovmi iste vrste pa je pokazala naslednji vrstni red:

- Karagenani:
GP (Vis 209) < GP (Gel 379) < GP (Gel 812) < GP (Gel 911)
< GP (Vis 109)

- Hitosani:
GP (Chit 80) < GP (Chit FG 85) < GP (Chit 90)

- Pelietilenoksidi:
GP (P60K) < GP (P3000) < GP (P1105) < GP (P303) < GP (P301)

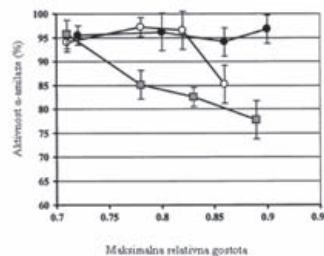
Vse primerjave med temi snovmi so pridobljene direktno s pomočjo 3D modela z upoštevanjem dejstva, da so delci Vis 209 večji. Zaključimo lahko, da so karagenani najprimernejše pomožne snovi za tabletiranje učinkovin, občutljivih na povišan tlak, med njimi pa je najboljši Gelcarin® GP-379 NF (Gel 379) (2, 24, 25).

5 Primeri vpliva tabletiranja na nekatere snovi, občutljive na povišan tlak

5.1 Vpliv tlaka na encimsko aktivnost

V terapevtske namene lahko uporabljamo tudi encime, vgrajene v tablete. Največji vpliv na stabilnost tako vgrajenih encimov ima tlak pri tabletiranju. Opažena je bila tudi do 50-odstotna izguba aktivnosti (4). Ker so encimi proteini, lahko iz opažene občutljivosti encimov na povišan tlak sklepamo tudi na občutljivost ostalih proteinskih učinkovin.

α -amilaza je encim pankreasa, ki ga vgrajujejo tudi v tablete. Encimu se po tabletiranju zmanjša volumen, kar vodi v izgubo aktivnosti. Proučevali so vpliv različnih polnil na aktivnost vgrajenega encima (slika 5). Ugotovili so, da se pri večjem tlaku stiskanja, ko naraste relativna gostota tablet, aktivnost encima zmanjša. Največji upad encimske aktivnosti so dokazali za mikrokristalno celulozo, medtem ko so z uporabo karagenana encimsko aktivnost ohranili (26).



Slika 5: Vpliv različnih pomožnih snovi na preostalo encimsko aktivnost tablet, ki vsebujejo α -amilazo. κ - karagenan (●), dikalcijev fosfat dihidrat (○) in mikrokristalna celuloza (□) (26).

Figure 5: Influence of different excipients on the remaining enzymatic activity of tablets made of mixtures with α -Amylase. κ - carrageenan (●), dicalcium phosphate dihydrate (○) and microcrystalline cellulose (□) (26).

Plastična deformacija mikrokristalne celuloze ima večji vpliv na aktivnost encima kot fragmentacija krhkega dikalcijevega fosfata dihidrata. Vendar pri večjih tlakih (maksimalna relativna gostota > 0,83) dikalcijev fosfat dihidrat povzroča 5-odstotno dodatno izgubo aktivnosti v primerjavi s κ -karagenanom. Kombinacija nizkega tlaka in visokega indeksa elastične relaksacije κ -karagenana (preglednica 2)

Preglednica 2: Tlaci stiskanja in indeks elastične relaksacije tablet, izdelanih z različnimi pomožnimi snovmi (n=3, povprečje in SD) (26)
 Table 2: Pressure and elastic recovery of the tablets made from different excipients (n=3, mean and SD) (26)

Pomožne snovi	$\rho_{rel,max}$ *	Tlak (MPa)	Indeks elastične relaksacije (%)
dikalcijev fosfat dihidrat	0,71	79,7 (2,3)	5,24 (0,41)
	0,78	166,7 (3,6)	3,59 (0,55)
	0,82	277,4 (8,9)	5,32 (0,55)
	0,86	410,0 (4,9)	6,87 (0,22)
κ - karagenan	0,72	54,5 (4,4)	12,48 (0,61)
	0,80	100,1 (1,5)	10,79 (0,13)
	0,86	184,9 (0,4)	10,69 (0,24)
	0,90	315,4 (2,0)	12,70 (0,06)
mikrokristalna celuloza	0,71	100,6 (0,4)	5,28 (0,16)
	0,78	167,1 (2,2)	4,77 (0,06)
	0,83	258,0 (2,4)	7,14 (0,85)
	0,89	335,8 (7,6)	9,27 (0,31)

omogoča tabletiranje encima: tlak potreben za tabletiranje je najnižji, elastičnost pa največja v primerjavi z drugima dvema pomožnima snovema. Uporaba karagenana preprečuje inaktivacijo encima, encim je umeščen oziroma vgrajen v mehki notranji strukturi tablete (2, 26).

5.2 Vpliv tlaka na rekristalizacijo amornega indometacina

Proučevali so rekristalizacijo amornega indometacina po tabletiranju. Zmesi, sestavljene iz 20 % amornega indometacina in 80 % pomožnih snovi, so tabletirali tako, da so bile največje relativne gostote tablet različne. Analizirali so rekristalizacijo amornega indometacina tako v zmesi kot v tableti. Ugotovili so, da se rekristalizacija povečuje zaradi tabletiranja, vendar niso opazili vpliva maksimalne relativne gostote ($\rho_{rel,max}$). Rekristalizacija (RC) indometacina je bila zanemarljiva v primeru njegove vgradnje v polietilen oksid (PEO), kjer je prišlo do kemijskih interakcij med učinkovino in PEO. Zato so PEO izključili iz nadaljnjega razvrščanja. Stopnja RC za ostale pomožne snovi pa je bila sledeča (slika 6): RC (karagenani) < RC (hitosani) < RC (HPMC) < RC (MCC) < RC (DCPD) (2).

Vrstni red RC je koreliral z izračunanim GP vrednostmi za pomožne snovi. Nižje kot so vrednosti GP za pomožne snovi, manjša je stopnja rekristalizacije indometacina med tabletiranjem (2).

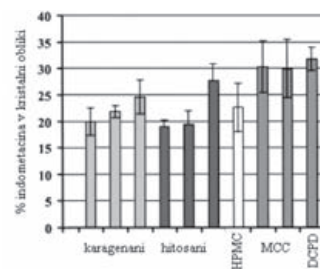
5.2 Vpliv tlaka na dehidracijo teofilin monohidrata

V iste pomožne snovi kot prej so namesto amornega indometacina vgradili 20 % teofilin monohidrata. Tabletirali so do vrednosti maksimalne relativne gostote 0,90. Med tabletiranjem je prišlo do dehidracije učinkovine. Primerjavo stopnje dehidracije (DH) učinkovine med različnimi pomožnimi snovmi so izvedli 1 dan po tabletiranju (slika 7) in dobili sledeč vrstni red:

DH (karagenani) < DH (hitosani) < DH (HPMC) < DH (MCC) < DH (PEO)

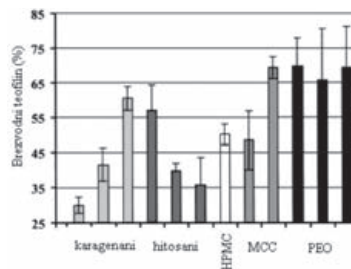
Opazili so najmanjšo dehidracijo ob vgraditvi učinkovine v karagenane, ki imajo najnižjo splošno plastičnost. Zaradi ustreznega

preoblikovanja (najnižja GP) in visoke vrednosti ER lahko pri tabletiranju z nizkimi tlaki karagenani preprečijo dehidracijo učinkovine (2).



Slika 6: Rekristalizacija amornega indometacina 28 dni po tabletiranju (2).

Figure 6: Recrystallization of amorphous indomethacin 28 days after tableting (2).



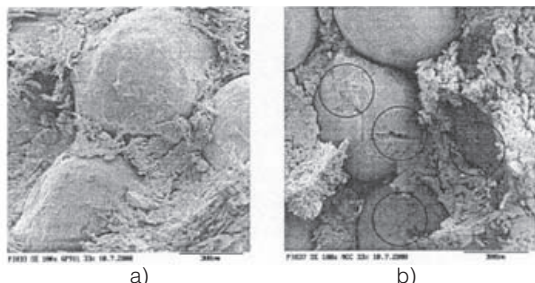
Slika 7: Dehidracija teofilin monohidrata 1 dan po tabletiranju (2).

Figure 7: Dehydration of theophylline monohydrate 1 day after tableting (2)

5.3 Vpliv tlaka na ohranjanje lastnosti funkcionalne obloge pelet

Vpliv polnil na stiskanje pelet z oblogo je raziskovala Katharina Picker (2). V tablete z različnimi karagenani in MCC je vgradila 40 % gastrorezistentnih pelet. Naveden delež pelet je bil še dovolj nizek, da

pelete niso prihajale v medsebojni kontakt. Karagenani so omogočili počasnejše sproščanje učinkovine iz tablet po 2,5h v 0,1HCl in se izkazali za bolj primerno polnilo za mehko tabletiranje kot MCC. Manjše poškodbe pelet v tabletah iz karagenana so dokazali tudi s SEM posnetki (slika 8). Poškodovanost pelet, vgrajenih v različne tipe karagenanov, je v skladu z izračunanimi parametri plastičnosti **GP**.



Slika 8: SEM posnetki notranjosti tablet. (a) Tablete narejene s karagenanom Gel 379 in (b) z mikrokristalno celulozo Avi 101. Krogi na sliki b kažejo na razpoke v oblogi pelet (2).
Figure 8: Scanning electron micrographs inside of tablets at the inner surface. Tablets made of carrageenan Gel 379 (a), and Microcrystalline cellulose Avi 101 (b). Circles in the figure b show breakage on pellet coating. (2).

6 Zaključek

Osnovni pogoj za tabletiranje pri nizkem tlaku je dobra stisljivost in kompaktilnost pomožnih snovi, ki omogoča tvorbo tablet primerne trdnosti. Rezultati preskušanja potrjujejo hipotezo, da so pomožne snovi, ki se deformirajo predvsem elastično, najbolj primerne za tovrstno tabletiranje. Mehanske lastnosti materialov teoretično najboljše opisuje parameter splošne plastičnosti (**GP**), ki direktno korelira s stabilnostjo snovi, občutljivih na povišan tlak. Čim manjša je vrednost parametra splošne plastičnosti (**GP**), bolj se snov elastično deformira, manjši je prehod med polimorfnimi modifikacijami med tabletiranjem, bolj je ohranjena aktivnost encimov in večja je možnost, da se med tabletiranjem ne bodo poškodovale funkcionalne obloge pelet. Glede na literaturne podatke lahko zaključimo, da se kot najprimernejša pomožna snov za tabletiranje pri nizkih tlakih kažejo karagenani.

7 Literatura

1. Roberts RJ, Rowe RC. Brittle/ductile behaviour in pharmaceutical materials used in tableting. *Int J Pharm.* 1989; 54: 131-141.
2. Picker KM. Soft tableting: A new concept to tablet pressure sensitive drugs. *Pharm. Dev. Technol.* 2004; 9(1): 107-121.
3. Fibry A, Mielck JB. Wölbungsabhängige Druckverteilung von im Exzenter hergestellten Tabletten am Beispiel des relativen Aktivitätsverlustes von Chymotrypsin. *Acta Pharm. Technol.* 1985; 31: 146-147.
4. Groves MJ, Teng CD. The effect of compaction and moisture on some physical and biological properties of proteins. In: Ahern TJ, Manning MC. *Stability of protein pharmaceuticals*; Plenum Press, New York, 1992: 311-359.
5. Teng CD, Groves MJ. The effect of compactional pressure on urease activity. *Pharm.Res.* 1988; 5: 776-780.
6. Nuernberg E, Hamperl W. Decomposition kinetics of alpha amylase in pancreatin under thermal and mechanical stress. *Acta Pharm.Technol.* 1986; 32: 182-187.
7. Vrbcin M, Vrečer F. Pseudopolimorfizem v razvoju farmaceutskih oblik. *Farm Vestn* 2002; 53: 103-116.
8. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes. *Adv Drug Deliver Rev* 2001; 48: 91 -114.
9. Kala H, Traue J, Haack U, Moldenhauer H, Kedvessy G, Selmeczi B. Zur Zeitabhängigkeit der Modifikationsumwandlung des Sulfanilamids bei der Tablettenkompression. *Pharmazie* 1982; 37: 674-675.
10. Mutsumoto T, Keneniwa N, Higuchi S, Otsuka M. Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 1991; 43: 74-78.
11. Otsuka M. Effects of environmental temperature and compression energy on polymorphic transformation during tableting. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993; 19: 2241-2269.
12. Kaneniwa N, Imagawa K, Otsuka M. Effect of tableting on degree of crystallinity and on the dehidratation and decomposition points of cephalixin crystalline powder. *Chem Pharm.Bull.* 1985; 33: 802-809.
13. Ghan GA, Lalla JK. Effects of compressional forces on piroxicam polymorphs. *J. Pharm. Pharmacol.* 1993; 44: 678-681.
14. Haslam JL, Forbes AE, Rork GS, Pipkin TL, Slade DA, Khossravi D. Tableting of controlled release multiparticulates, the effect of millisphere size and protective overcoating. *Int J Pharm.* 1998; 173: 233-242.
15. Kuhl P. Tabltieren von Pellets: Komprimierbarkeit, Kompaktierbarkeit und Integrität in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose und polyethylenglycol. *Dissertation: Universität Hamburg*, 1999.
16. Wagner KG, Krumme M, Schmidt PC. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999; 47: 79-85.
17. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric coated pellets to disintegrating tablets: uniformity of dosage units. *Powder Technol.* 1998; 96: 248-254.
18. Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int. J. Pharm.* 1996; 143: 13-23.
19. Bert van Veen. *Compaction of Powder Blends: effect of pores, particles and percolation on tablet strength.* Doktorska disertacija. University of Groningen, 2003.
20. Picker KM. The 3D model: Does time plasticity represent the influence of tableting speed?. *AAPS PharmSciTech.* 2003; 4(4): article 66.
21. Sonnergaard JM. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 270-277.
22. Picker KM. The 3D model: Comparison of parameters Obtained from and by Simulating Different Tableting Machines. *AAPS PharmSciTech* 2003; 4(3): article 35 .
23. Heckel RW. Density-pressure relationships in powder compaction. *Trans. Metall. Soc. AIME* 1961; 221: 671-675.
24. Picker KM. Carrageenans: analysis of tablet formation and properties (Part II). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(9): 32-44.
25. Picker KM. Carrageenans: analysis of tablet formation and properties (Part I). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(8): 37-44.
26. Picker KM. Influence of tableting on the enzymatic activity of different - amylases using various excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53 (2): 181-185.



SALUS

SALUS, Ljubljana, d.d., Mašera-Spasičeva ul. 10, 1000 LJUBLJANA, tel. 01 58 99 100, faks: 01 56 81 022

Fiziološke spremembe v nosečnosti in zdravljenje

Physiologic changes during pregnancy and therapy

Ksenija Geršak

Povzetek: Implantacija zarodka in razvoj placente sprožita v telesu nosečnice številne fiziološke spremembe, ki zajamejo predvsem reprodukcijske organe, cirkulacijo in sečila. Spremembe se odražajo tudi na prebavilih, dihalih, koži in skeletu. V materinem telesu se pojavi nov razdelek – fetoplacentna enota. Nosečnost spremeni farmakokinetične procese. Ob spremenjeni fiziologiji bolezni lahko deluje teratogeno na zarodek in plod. Homeostazo fetoplacentne enote poruši hiperglikemija, konvulzije, hipertenzija, hipertermija in tudi psihosomatske spremembe v telesu nosečnice. Meja med teratogenim delovanjem materine osnovne bolezni in vplivom zdravil je neostra.

Ključne besede: nosečnost, adaptacija, fetoplacentna enota, bolezni matere, zdravljenje

Abstract: Implantation of the embryo and placental development trigger numerous physiological changes in pregnant women, mainly targeting the reproductive system, circulation and urinary organs. The changes occur also in the digestive system, skin and skeleton. In the mother's body, a new compartment is formed – the fetoplacental unit. Due to altered physiology, pharmacokinetic processes begin to change. The maternal disease can act as a teratogen. Homeostasis of fetoplacental unit is disrupted because of hyperglycemia, convulsions, hypertension, hyperthermia and also due to psychosomatic changes in the pregnant body. Whether it is the disease or the drug what negatively influences the development, is not always clear.

Keywords: pregnancy, adaptation, fetoplacental unit, maternal disorders, therapy

1 Uvod

Tehnološki razvoj naše družbe vpliva na pojavljanje vedno novih dejavnikov, ki so povezani z razvojem ploda. Z ustreznim znanjem in široko informiranostjo lahko uspešno posežemo v tisti del škodljivega okolja, ki ga zdravniki in medicinsko osebje pri svojem delu najbolj poznamo: bolezni in zdravljenje.

Velik in pomemben korak v zagotavljanju primerne okolja za rast ploda lahko storimo že z dobrim poznavanjem adaptacije materinega telesa na nosečnost. Ustrezno znanje vodi do učinkovitega svetovanja in multidisciplinarnega pristopa, ki omogočita bodoči nosečnici uspešno spočetje ter urejeno in nadzorovano nosečnost.

2 Fiziološke spremembe v nosečnosti

Nosečnost spremeni materino telo. Njena adaptacija je anatomsko, fiziološka, biokemična in duševna. V homeostazo se vključi nova fetoplacentna enota, ki jo sestavljajo posteljica, plod in plodovnica (1, 2).

2.1 Reprodukcijski organi

Že nekaj dni po oploditvi in do poroda se najbolj spreminjajo reprodukcijski organi ženske.

Vdor trofoblasta v sekretorni, progesteronsko spremenjeni endometrijski prosti nastajanje prostaglandinov, citokinov ter številnih aktivacijskih in ravnih faktorjev. V sedmih dneh po vgnezditvi se endometrijski prosti spremeni v 5-10 mm debelo deciduo s številnimi endokrinimi in imunološkimi funkcijami. Hormonsko prvo vijolino prevzame horionski gonadotropin (1, 2).

Miometrijska hipertrofija. Ker je njena delitvena sposobnost omejena na prvo tretjino nosečnosti, se mišične celice tudi povečajo in podaljšajo. Masa maternice se poveča iz 70 g do povprečno 1100 g in njena notranja prostornina naraste iz 10 ml v skupno 5 l ob zaključku nosečnosti. Rast maternice ni enakomerna. Del mišičnega tkiva, ki obdaja posteljico je večji, debelejši in hitreje raste.

Progesteronska stimulacija vpliva tudi na mehko porodno pot in zunanje spolovilo. Zadebeli se predvsem sluznica nožnice. Izloča **kislinski izcedek** s pH 3,5 do 4,5 zaradi zvečanega nastajanja mlečne kisline iz glikogena, podobno kot med lutealno fazo menstrualnega ciklusa. Povečan fiziološki izcedek je sestavljen iz vode, elektrolitov, organskih snovi (serumska transudacija), epitelijskih celic in mikroorganizmov. Vsebuje 5 do 10 vrst mikroorganizmov. Proti koncu nosečnosti se pri približno 25% nosečnic nožnica prekomerno **kolonizira s Candido albicans**, pH naraste nad 4,5 (3). V akutni fazi zdravimo vnetje mehnično (izbrisanje nožnice z 3% borno kislino in

premaz z 20% raztopino boraks glicerina), ki mu sledi lokalna uporaba antimikotikov in vaginalnih globul z boraks glicerinom ali mlečno kislino (4).

Jajčnik, ki vsebuje rumeno telo se močno poveča, njegova ovojnica je lahko napeta in boleča. Med 12. in 16. tednom nosečnosti nastopi involucija rumenega telesa, vendar jajčnika ostaneta povečana zaradi proliferacije veziva in zadrževanja tekočin.

2.2 Presnova vode in hematološke spremembe

Zadrževanje vode v telesu je ena prvih fizioloških adaptacij na nosečnost. **Celokupne vode v telesu je povprečno 8 l več**, od tega 60% v sami posteljici, plodu in amnijski votlini, 40% pa se porazdeli v ostalih materinih tkivih. Količina zunajcelične tekočine iz 20% telesne mase naraste na 30%, kar predstavlja vsaj 2,5 l. Spremembe so predvsem posledica zvečanja volumna krvi od 30 do 50%. Volumen plazme postopoma narašča od 8. do 32. tedna nosečnosti, v primerjavi z nenosečo žensko je pri enoplodni nosečnosti večji za 40-50% (1200-1300 ml). Pri večplodni nosečnosti je porast še večji (2, 5).

Zaradi zadrževanja vode v telesu se **zmanjša tudi osmolalnost plazme** že v prvi tretjini nosečnosti. Pojavljajo se fiziološki edemi, ki lahko povzročajo dnevno-nočno nihanje zunajcelične tekočine za en liter in več.

Celotna telesna masa narašča povprečno 1 kg/mesec v prvi tretjini nosečnosti in po 5 kg v drugi in zadnji tretjini nosečnosti. Tako je idealni **prirastek na masi med 12 in 13 kg** (2).

Do konca nosečnosti narašča eritropoeza in z njo absolutno število eritrocitov, vendar se vrednosti hematokrita že v drugi tretjini nosečnosti zmanjšajo zaradi relativno večjega porasta volumna plazme.

V drugi tretjini nosečnosti se pojavi **hipoalbuminemija**, ki je za 10 g/l nižja kot pred nosečnostjo. Padec ravni albuminov za povprečno 20 % je posledica relativno hitrejšega naraščanja volumna plazme v primerjavi z večanjem sinteze albumina. Hipoalbuminemija je lahko povezana tudi z njegovo zvečano razgradnjo. V nasprotju z albuminom so koncentracije α_1 in α_2 globulinov večje za 1 g/l. Tudi β globulini narastejo za vsaj 3 g/l (5).

V krvi se zvečajo koncentracije faktorjev koagulacije: fibrinogena do 50%, opazen je blagi dvig koncentracije protrombina in plazminogena (2, 5).

2.3 Kardiovaskularni sistem

Med nosečnostjo **naraste pulz** v mirovanju za 10-15 utripov na minuto. Trebušna prepona se dvigne in pomakne srce v levo in navgor, ki rotira okoli svoje vzdolžne osi. Sprememba položaja srca je odvisna od velikosti in položaja maternice, napetosti mišic trebušne stene ter same oblike prsnega koša in trebušne votline.

Arterijski krvni tlak in žilni upor se zmanjšata. Pri normotenzivnih nosečnicah naraste plazemska koncentracija renina, angiotenzina II in aldosterona. Zveča se tudi venski tlak, predvsem v nogah, od 8 do 25 cm H₂O, kar vodi v nastanek fizioloških **hidrostatskih edemov in varic** v področju vene safene (2, 5).

Zveča se minutni volumen srca za 30% in nastopijo spremembe pretokov skozi posamezne organe. Pretok skozi maternico postopoma narašča do konca nosečnosti in doseže vrednosti do 700 ml/minuto. Odvisen je predvsem od pretokov krvi v uterinih arterijah. Le 20% povečanja je namenjeno miometriju, 80% pa zagotavlja ustrezno prekrvitev posteljice. Med kontrakcijo miometrija se pretok skozi arterijski sistem zmanjša tudi za 60% (5).

2.4 Sečila

Že ob koncu prve tretjine nosečnosti naraste za 50% pretok krvi skozi ledvica. Z njim vzporedno **narašča glomerulna filtracija**. Zmanjšata se plazemski koncentraciji kreatinina in sečnine. Nosečnica izgublja z urinom tudi veliko več aminokislin in v vodi topnih vitaminov. Lahko se pojavi fiziološka glukozurija zaradi zvečane glomerulne filtracije in zmanjšane tubularne reabsorpcijske kapacitete za glukozo (1, 2).

Ko se rastoča maternica dvigne iz male medenice, se pritisk na okolne organe poveča. Pelvični del sečevoda je stisnjen ob medenični obroč, kar lahko vodi v dilatacijo njegovega zgornjega dela. **Dilatacija sečevoda** je tudi posledica hormonske relaksacije njegove gladko-mišične stene (1).

Sečni mehur kompenzira zmanjšano kapaciteto z absolutnim in funkcionalnim povečanjem dolžine sečnice. Naraste tudi intrauretralni tlak in baza mehurja se pomakne navzpred in navzgor, lahko nastopi vezikoureteralni refluks urina.

2.5 Prebavila in presnova

Fiziološke spremembe in duševnost ženske vodijo do novih želja po določeni hrani, do sprememb jedilnika in dnevnega režima prehranjevanja. V prvem trimesečju se pojavijo lažje oblike **bruhanja in slabosti**, ki so verjetno posledica hormonskih sprememb v nosečnosti. Težje oblike bruhanja imajo psihosomatski izvor, ki ga psihoanalitiki pripisujejo ambivalentnem odnosu do otroka.

Ustna sluznica postane zadebeljena, edematozna in močnejše prekrvljena.

Zaradi zvečane plazemske koncentracije progesterona se **zmanjša motiliteta gladkega mišičja**. Čas praznjenja želodca in premik hrane vzdolž črevesja se podaljša za 30 do 50%. V želodčni sluznici se **zmanjša nastajanje kislega izločka** do 40%, hkrati pa nastaja več mukusa (1, 2). Spremenjeni položaj želodca, zmanjšan tonus ezofagealnega sfinktra in zvečan intragastrični tlak vodijo v zatekanje želodčne vsebine nazaj v spodnji del požiralnika.

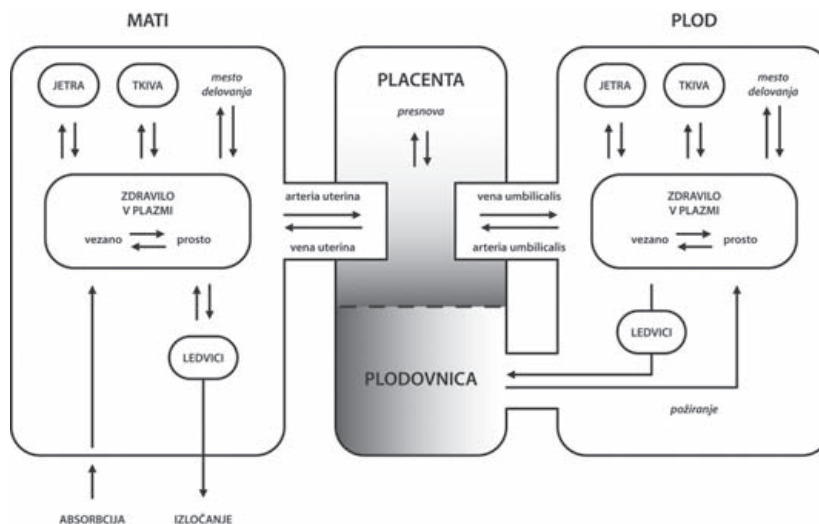
Široko črevo s cekumom in slepičem se zaradi povečane maternice pomaknejo navzgor. Hemoroidi so posledica obstipacije in zvečanega venskega tlaka v tkivih pod nivojem povečane maternice.

Za normalno nosečnost je značilna blaga hipoglikemija, blaga postprandialna hiperglikemija in hiperinsulinemija. Zato je potencialno **diabetogena**. Poveča se sekrecija inzulina zaradi hormonske stimulacije beta celic, pravtako se poveča tudi rezistenca za inzulini zaradi hormonskih učinkov na periferne celice (1, 2).

Zvečane koncentracije estrogenov, predvsem pa progesterona, zavirajo vpliv holecistokinina na gladko mišičje žolčnika. Pojavi se relativna holestaza. Že v drugi tretjini nosečnosti lahko opazimo blag,

Slika 1: Fetoplacentna enota.
(prilagojeno iz
Novak-Antolič Ž,
1984 (8))

Figure 1: Fetoplacental unit.
(adapted from
Novak-Antolič
Ž, 1984 (8))



venda do konca nosečnosti naraščajoč **porast žolčnih kislin** v krvi, tako, da se pri nekaterih nosečnicah razvije pruritus. Tonus in praznjenje žolčnika sta zmanjšana.

2.5 Dihala

Z naraščanjem minutnega volumna srca se stopnjuje ventilacija in pretok krvi skozi pljuča. Nosečnica **hiperventilira**. Blago respiratorno alkalozo uravnava z zmanjšanjem serumske koncentracije hidrosikarbonata, ki lahko vpliva tudi na vezavo različnih snovi na plazemske beljakovine. Dihalni volumen se zveča do 40%, postopno lahko narašča tudi frekvenca dihanja (1, 5).

2.6 Koža

Hormoni placente in hipofize stimulirajo melanocite in poveča se **pigmentacija kože**. Najbolj potemnjijo bradavici dojke in vulvovaginalno področje. Pojavi je linea fusca, temna črta med popkom in simfizo. Pri nekaterih nosečnicah se z značilnim vzorcem spremeni obarvanost obraza, zaceljene rane so temnejše od okolice in koža lahko postane občutljivejša na ultravijolično svetlobo. V dermisu naraste vsebnost kolagena in mukopolisaharidov, ki vežejo vodo (5).

2.7 Lokomotorni aparat

Porast telesne teže in povečana maternica spremenita **težišče telesa**. Ker prevlada sprednja polovica telesa, nosečnica kompenzira spremembo s povečano lumbalno lordozo, kar lahko vodi v preobremenjenost lumbodorsalnih mišic. Pojavi se ledvena bolečina, ki jo dodatno vzdržujejo vezivne spremembe na sklepih medeničnega obroča. Zaradi delovanja estrogena postanejo vezi mehkejše in v okolici sklepov se zadržuje tekočina (6).

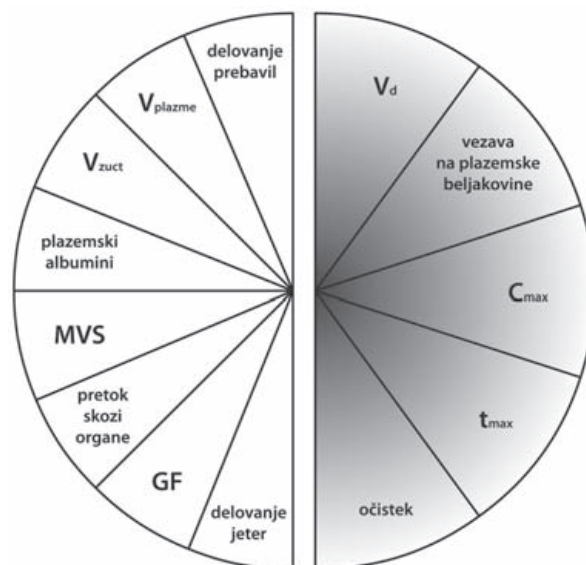
3 Fetoplacentna enota

Fetoplacentna enota je sestavljena iz ploda s placento in iz plodovnice. Kot samostojni razdelek vpliva na vstopanje zdravilnih učinkovin, porazdelitev, presnovo in izločanje iz enote nazaj v materino telo, kar je razvidno iz slike1 (7, 8).

V izmenjavo snovi in plinov preko placente so vključeni vsi transportni mehanizmi. Na prehod vpliva velikost molekul, transplacentarni gradient, topnost v maščobah, ionizacija, pretok krvi, starost placente in presnova v njej.

4 Farmakokinetične spremembe

Fiziološke spremembe v nosečnosti vplivajo na vse farmakokinetične procese. Spremenijo se absorpcija, porazdelitev, presnova in izločanje zdravil, kar prikazuje slika 2 (2, 7, 9, 10, 11, 12).



Slika 2: Fiziološke in farmakokinetične spremembe v nosečnosti.

V_{zuct} = volumen zunajcelične tekočine, MVS = minutni volumen srca, GF = glomerulna filtracija.

Figure 2: Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy.

V_{zuct} = volume of extracellular fluid, MVS = cardiac output per minute, GF = glomerular filtration rate.

Bruhanje moti pričakovano **absorpcijo** in zmanjša plazemske koncentracije zdravil. Jemanje peroralnih odmerkov se premakne v popoldanski ali večerni čas, oziroma v obdobje, ko je vpliv slabosti najmanjši. Upočasnjena motiliteta želodca in črevesja poveča absorpcijo predvsem v vodi težko topnih snovi. Manjša kislost želodčnega izločka vpliva na ionizacijo šibkih kislin in baz ter tako dodatno spremeni absorpcijo.

Zvečana izmenjava plinov v alveolih je pomembna pri uporabi zdravil v obliki razpršil in pri inhalacijskih anestetikih.

Pri lokalni uporabi zdravilnih učinkovin pa moramo upoštevati, da zaradi zvečanega bazalnega metabolizma in uravnavanja telesne temperature naraste pretok krvi skozi kožo, ki je stalno topla in vlažnejša.

Posledica zvečanega volumna krvi so **nižje maksimalne serumske koncentracije** zdravilnih učinkovin (C_{max}), ki se razporedijo predvsem po vodnem razdelku.

Zvečan volumen plazme in hipoalbuminemija vodita v **zvišane koncentracije prostih zdravilnih učinkovin**. Pri nosečnici lahko pričakujemo večji učinek kislih učinkovin. Hkrati je večji delež prostih učinkovin dostopen tudi biotransformaciji. Porast α_1 -kislega glikoproteina v krvi manjša delež prostih bazičnih učinkovin.

Zvečana vsebnost vode v telesu, zaradi zvečanega plazemskega volumna in zunajcelične tekočine, **spremeni porazdelitev zdravil v telesu** (V_d – volumen porazdelitve). Pretok krvi naraste skozi maternico, ledvica, kožo in mlečni žlezi, zmanjša pa se prekrvavitve skeletnega mišičja, kar dodatno vpliva na porazdelitev zdravilnih učinkovin.

Pri **presnovi** zdravilnih učinkovin je pomembno upoštevati spremembe v aktivnosti jetrnih encimov. V jetrih je zmanjšana demetilacijska, ksantin-oksிடazna in N-acetiltransferazna aktivnost. V metabolizem je aktivno vključena placenta. Zaradi encimov, ki sodelujejo v biosintezi in razgradnji steroidov, potekajo v celicah sinciotrofoblasta in citotrofoblasta reakcije hidrolize, redukcije, oksidacije in konjugacije zdravilnih učinkovin.

Zvečan pretok krvi skozi ledvica in zvečana glomerulna filtracija spremenita **izločanje oz. očistek posameznih snovi**. Estrogeni inhibirajo tudi intraduktalni transport žolčnih kislin in tako vplivajo na enterohepatično cirkulacijo. Praznjenje žolčnika je upočasnjeno.

5 Zdravljenje nosečnice

V nosečnosti predpisujemo zdravila zaradi zdravljenja osnovne bolezni in zaradi zdravljenja bolezni, ki so nastale med nosečnostjo (8, 9). Bolezen spremeni homeostazo in lahko deluje teratogeno ali drugače škodljivo za razvijajoči zarodek in plod. Meja med teratogenim delovanjem materine osnovne bolezni in vplivom zdravil je neostra. Povezana je s heterogenostjo vzročnih dejavnikov, ki vodijo v bolezen in z genetskimi značilnostmi matere in zarodka.

5.1 Sladkorna bolezen

V splošni populaciji v Sloveniji ima približno 0,15% ljudi sladkorno bolezen tipa 1. Nosečnostna sladkorna bolezen se pojavi pri 0,7%

vseh nosečnic, po posameznih porodnišnicah od 0,13% do 3,44% (13).

Spremenjena serumska koncentracija glukoze, v času zanositve in v prvem trimesečju, večja tveganje za nastanek prirojenih razvojnih nepravilnosti za 2-10 krat. Povezana je tudi z visoko perinatalno umrljivostjo in obolevnostjo. Tveganje je sorazmerno stopnji hiperglikemije oz. urejenosti bolezni v tem obdobju (2, 13).

Za plod so nevarne hiperglikemije in hipoglikemije. Zvečana pojavnost splava je prisotna pri ženskah, ki so vstopile v nosečnost z odstotkom glikozilirane hemoglobina A1 nad 12%. Med velikimi prirojenimi nepravilnostmi prevladujejo kavdalni regresijski sindrom, situs inversus, napake v zapiranju nevrnalne cevi, razcepi ustnic in neba, srčne in ledvične nepravilnosti (13). Hkrati se razvija organomegalija, ki je povezana tudi z makrosomijo ploda. Pomembno pa je, da neurejena glikemija ne zvečuje tveganja za kromosomske napake pri plodu.

Pri nosečnicah so pogostejši uroinfekti, prezgodnji porodi in preeklampsije.

5.2 Konvulzije

Generalizirani tonično-klonični krči s hipoksijo so lahko škodljivejši kot antikonvulzivno zdravljenje. Njihovo število v nosečnosti lahko naraste, se zmanjša, pri polovici bolnic pa ostane nespremenjeno. Pojavijo se dodatni sprožilni dejavniki kot so nespečnost, hiperventilacija, slabost in bruhanje. Pogosti nekontrolirani napadi povzročijo hipoksijo pri nosečnici, kar lahko zveča tveganje za nastanek razvojnih nepravilnosti pri plodu, kasneje pa je zaradi motenj prekrvavitve placentne plod izpostavljen tudi večjemu tveganju za hipoksične okvare centralnega živčnega sistema (1).

5.3 Hipertenzija

Gestacijska hipertenzija je opredeljena kot enkratni meritev diastoličnega tlaka nad 110 mmHg ali dve meritvi v razmaku štirih ur, kjer je diastolični tlak večji od 90 mmHg, prvič v nosečnosti. Izvor bolezni je v placenti. Motnja v placentaciji sproži sproščanje dejavnikov, ki okvarijo žilni endotel.

Endovaskularna invazija trofoblastnih celic povzroči izgubo muskuloelastične medije v spiralnih arterijah (2). Te žile postanejo uteroplacentarni kanali z majhnim uporom, nizkim tlakom in velikim pretokom. Manj so občutljive na vazopresorne snovi in endotel tvori več vazodilatatorjev. Če do teh procesov ne pride, spiralne arterije obdržijo sposobnost konstrikcije. Zaradi napačnega materinega odziva na nosečnost, pride do sproščanja prostih kisikovih radikalov, ki okvarijo endotel. Poškodbe endotela so prva stopnja v razvoju gestacijske hipertenzije. Na poškodovani endotel se lepijo trombociti, koagulacija je pospešena in v majhnih žilah se odlaga fibrin.

Hipertenzija je sekundarni homeostatični mehanizem, ki zagotavlja zadostno uteroplacentarno perfuzijo (14).

Zdravljenje je usmerjeno v primerno zniževanje krvnega tlaka, ki je varno za nosečnico in plod ter ohranja zadostno perfuzijo placentne. Nosečnost želimo podaljševati, da se izognemo nedonošenosti in preprečevati moramo okvaro glomerularnega endotela s proteinurijo.

5.5 Duševnost nosečnice

Nosečnost in porod sta veliko bolj kot druga področja medicine tesno povezana z duševnostjo (15). Do mnogih zapletov v nosečnosti, pri porodu in po porodu lahko pride zaradi različnih čustvenih napetosti, ki jih spremljajo motnje v delovanju endokrinih žlez in vegetativnega živčevja.

Čustveni konflikti se lahko kažejo v različnih organskih reakcijah in obratno, spremenjena fiziologija vodi v spremenjen čustveni odziv. Izrazitejši so pri nevrotičnih osebah, pri katerih se oblike obnašanja, procesi mišljenja in čustvene reakcije ponavljajo na neustrezen način, ki je slabo prilagojen novim obremenitvam in zahtevam v nosečnosti.

Nosečnost emocionalno zrele ženske je izpolnitev želje imeti otroka in srečen dom. Lahko pa jo spremlja protest proti nosečnosti, strah in sovražni občutki proti otroku, ki se skrivajo za zavestno željo po otroku.

Čustvene motnje vodijo v psihosomatske bolezni, ki se v skrajnih oblikah izražajo kot spontani splav, prezgodnji porod ali hipertenzivne bolezni v nosečnosti (16). Zdravljenje je preventivno in kurativno, predvsem psihoterapevtsko in le izjemoma farmakoterapevtsko.

5.6 Hipertermija

Zvečana telesna temperatura v prvem trimesečju nosečnosti, za 1,5 °C ali nad 38,9 °C več kot 24 ur, je povezana z zvečanim tveganjem za razvojne nepravilnosti. Pojavljajo se nepravilnosti centralnega živčnega sistema, predvsem motnje v zapiranju nevrnalne cevi, in katarakte (17). Dokazana je tudi povzava med hipertermijo v 5-6. tednu nosečnosti in zvečanim tveganjem za srčne nepravilnosti. Tveganje za intrauterino smrt ploda ali spontani splav ni povečano.

Enak učinek ima zadrževanje v vroči vodi s temperaturo nad 39 °C za več kot 10-15 minut.

6 Zaključek

Uporaba zdravil in zdravljenje nosečnice je upravičeno, če tveganje za njeno zdravje prevlada nad tveganjem za škodljivi učinek na plod. To stališče moramo nosečnici natančno razložiti in jo pravilno motivirati.

Pri svetovanju o škodljivem delovanju moramo uporabljati najbolj zanesljive od dostopnih podatkov (Reference Guide, članke ali nekomercialne teratološke baze na medmrežju).

Splošno velja, da se izogibamo novim zdravilnim učinkovinom in vsem tistim z že znanim škodljivim učinkom. Smiselna in priporočljiva je uporaba samo ene ali dveh zdravilnih učinkovin hkrati. Izbrati moramo zdravilno učinkovino, ki ima najboljšo farmakološko učinkovitost za nosečnico in najmanjše škodljivo delovanje na plod. Pri izbiri sledimo pravilu »manj škodljivo« - zdravilo iz skupine D zamenjamo z zdravilom iz skupine C ali B, zdravilo iz skupine C zamenjamo z zdravilom iz skupine B.

Pomembna stopnja v iskanju najboljših pogojev za razvoj zarodka in kasneje ploda je učinkovito **predkonceptijsko svetovanje**. Sodobno in usmerjeno predkonceptijsko svetovanje, s sodelovanjem strokovnjakov iz različnih področij, omogoča bodoči nosečnici, da je njena bolezen že v času zanositve najbolj urejena in nadzorovana.

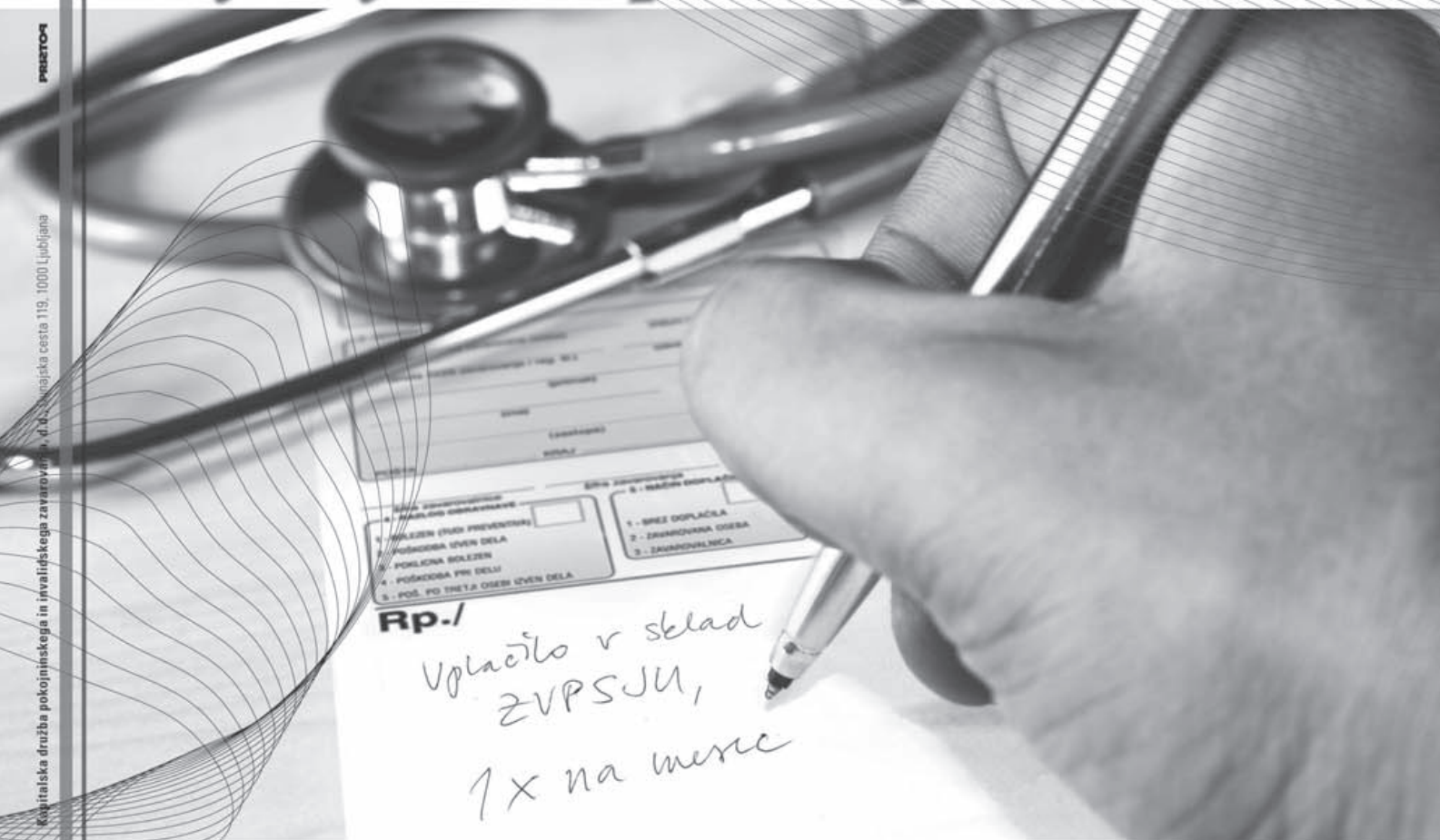
Odklanjanje ustreznih zdravil lahko zmanjša možnosti uspešnega spočetja in ogrozi tudi nadaljevanje nosečnosti. Na bolničin odnos do nadaljevanja nosečnosti vplivajo številni dejavniki: psihološki, socialni, ekonomski, verski in tudi odnos zdravstvenega osebja do uporabe zdravil v nosečnosti. Zato je odgovornost za ustreznost svetovanja pri teh odločitvah v rokah dobro obveščenega zdravnika, farmacevta in medicinske sestre.

7 Literatura

1. Cunningham FG, MacDonald PC, Leveno KJ, Gant NF, Gilstrap LC. Maternal adaptation to pregnancy. In: Williams Obstetrics, 19th ed. Prantice-Hall International, 1993: 209-246.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Maternal physiology. In: Williams Obstetrics, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005: 121-150.
3. Petterson RM. Vulvovaginitis in pregnancy. In: Pauerstein CJ, ed. Clinical Obstetrics. Wiley Medical, 1987: 549-554.
4. Kralj B. Vnetje nožnice, maternice in materničnih priveskov. V: Meden Vrtovec H, ur. Neplodnost. Cankarjeva založba, 1989: 182-194.
5. Pauerstein CJ. Physiology of the pregnant woman. In: Pauerstein CJ, ed. Clinical Obstetrics. Wiley Medical, 1987: 65-82.
6. Dražančič A. Lokomotorni aparat. In: Milošević B, Rajhvajn B, Berić B, eds. Porodiljstvo. Medicinska knjiga, 1989: 39.
7. Frederikson MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. Seminars Perinatol 2001; 120-23.
8. Novak-Antolič Ž. Zdravila v nosečnosti. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 1994; 103-106.
9. Geršak K. Fiziološke spremembe in splošna farmakokinetika v nosečnosti. V: Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Pliva, 2005: 12-16.
10. Wyska E, Jusko WJ. Approaches to Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling During Pregnancy. Seminars in Perinatology 2001; 25: 124-132.
11. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol 2001; 15: 819-826.
12. Kozjek F, Mrhar A, Karba R. Osnove klinične farmakokinetike. Zdrav Vestn 1985; 54: 203-208.
13. Sketelj A, Novak-Antolič Ž. Sladkorna bolezen in nosečnost. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 2004: 65-69.
14. Novak-Antolič Ž. Motnje placencije. Preeklampsija. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 2004: 60-64.
15. Pajntar M. Duševnost ženske v nosečnosti in med porodom. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 2004: 118-120.
16. Pajntar M. Psihosomatski vidiki nosečnosti in poroda. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 2004: 121-128.
17. Edwards MJ, Shiota K, Smith MSR, Walsh DA. Hyperthermia and birth defects. Reprod Toxicol 9:411-25, 1995.

VARČEVANJE ZA STAROST
pri Kapitalski družbi

Najboljši recept za lepo starost.



Zaposleni v zdravstvu ste na dobri poti v prijetno starost. Kot člani sklada ZVPSJU ste že vključeni v kolektivno dodatno pokojninsko zavarovanje, kamor vaš delodajalec mesečno vplačuje sredstva za vas. Vendar pa boste za še bolj udobno starost morali varčevati tudi sami. Ker je višina pokojninske rente odvisna od višine vplačil, boste s samostojnim vplačevanjem premij v že obstoječe varčevanje poskrbeli, da bo višina rente zadostila vašim pričakovanjem.

Odločite se in poskrbite za svojo aktivno starost!

Brezplačna telefonska številka: 080 23 45
info.zvpsju@kapitalska-druzba.si
www.kapitalska-druzba.si



KAPITALSKA DRUŽBA

Zdravila v času nosečnosti

Drugs in pregnancy

Mojca Kerec Kos

Povzetek: Za nobeno učinkovino ne moremo z gotovostjo trditi, da je njena uporaba med nosečnostjo varna, zato skušamo uporabo zdravil v tem obdobju čim bolj omejiti. V prispevku je predstavljena varnost uporabe zdravil pri nekaterih kroničnih in akutnih obolenjih, ki lahko brez zdravljenja predstavljajo veliko tveganje za zdravje nosečnice ter ploda.

Ključne besede: nosečnost, plod, zdravila, teratogenost

Abstract: None of drugs can be declared as absolutely safe during the pregnancy. Therefore, it is reasonable to limit the use of drugs during this period to the minimum possible. The present article reviews the safety of drugs used for selected acute and chronic illnesses that have the potential to harm pregnant woman and fetus if left untreated.

Key words: pregnancy, fetus, drugs, teratogenesis

1 Uvod

Humana placenta omogoča direkten stik materine krvi s tkivom ploda. Poleg endokrine funkcije je njena glavna naloga prenos hranil in kisika iz krvnega obtoka matere v krvni obtok ploda ter odstranjevanje odpadnih produktov v obratni smeri (1, 2). Zdravilne učinkovine, prisotne v materinem krvnem obtoku, lahko prehajajo placento, pri čemer je njihov prehod v plodov krvni obtok različno hiter in obsežen (3). Transplacentarni transport omejuje placentalna membrana, katere debelina znaša v zgodnji nosečnosti 50-100 μm , v pozni nosečnosti, ko placenta raste in zori, pa se zmanjša na 3-5 μm (1, 3). Učinkovine prehajajo placento predvsem s pasivno difuzijo, deloma pa tudi z aktivnim transportom in olajšano difuzijo. S pasivno difuzijo najlažje prehajajo lipofilne učinkovine, ki so neionizirane in imajo molekulska teža manjša od 500 Da. Aktivni transport učinkovin poteka s pomočjo prenašalcev, ki se nahajajo na materini ali plodovi strani placentalne membrane. Z olajšano difuzijo pa prehajajo placento predvsem učinkovine, ki so strukturno podobne endogenim spojinam, kot so hormoni in nukleozidi (1, 3).

2 Varnost uporabe zdravil med nosečnostjo

Obstaja več klasifikacijskih sistemov, ki razvrščajo učinkovine v skupine, glede njihovega vpliva na reprodukcijo ter glede na tveganje za nastanek poškodb pri plodu. Pri delitvi v skupine se upošteva razmerje med koristjo in tveganjem terapije. Mednarodno priznani so klasifikacijski sistemi ameriške agencije FDA (Food and Drug Administration), sistem ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) ter FASS klasifikacijski sistem (Swedish Catalogue of Approved Drugs). Ti sistemi omogočajo hitro oceno varnosti uporabe posamezne učinkovine v nosečnosti (4-6).

Teratogena učinkovina lahko povzroči motnje v strukturi in/ali funkciji plodovih organov, posledice česar so lahko upočasnjena rast ali smrt ploda, nastanek in razvoj malignih novotvorb (karcinogeneza) ali pa nepravilnosti v razvoju organa (malformacija) (6-8). Na varnost uporabe zdravila med nosečnostjo vpliva tudi obdobje nosečnosti, ko zdravilo uporabimo, uporabljen odmerek, trajanje terapije ter druga sočasna obolenja. Med nosečnostjo se pojavijo fiziološke spremembe kardiovaskularnega, renalnega, gastrointestinalnega in endokrinega sistema, ki vplivajo na farmakokinetične procese učinkovin in s tem na odmerjanje zdravil pri nosečnici (9, 10).

3 Zdravila za zdravljenje diabetesa

Glavni cilj zdravljenja diabetesa pri nosečnici je vzdrževanje ustreznega nivoja glukoze v krvi, saj se s tem zmanjša verjetnost neželenih pojavov pri plodu in nosečnici. Poleg diabetesa tipa 1 je pri nosečnicah tudi v primeru diabetesa tipa 2 in gestacijskega diabetesa prva izbira pri zdravljenju insulin. V klinično relevantnih koncentracijah insulina zaradi velike molekulske mase dejansko ne prehaja placente in ni teratogen (12-14). Placento pa prehajajo insulinska protitelesa in sicer sorazmerno z njihovo koncentracijo v materini krvi. Insulinska protitelesa bi lahko olajšala prehod kompleksa insulin-protiteles preko placente, vendar se v raziskavah pojav neželenih učinkov pri plodu ni razlikoval pri nosečnicah z oz. brez insulinskih protiteles. Pri nosečnicah z gestacijskim diabetesom so pri uporabi insulina lispro v primerjavi s humanim insulinom ugotovili manjši pojav hipoglikemičnih epizod, podoben ali manjši nivo insulinskih protiteles ter enako tveganje za neželene izide zdravljenja. Uporaba preostalih insulinskih analogov (insulin aspart, glargin) med nosečnostjo je manj raziskana. Med nosečnostjo hormoni placente, zlasti humani placentalni laktogen, povečajo insulinsko rezistenco. Nosečnice tako pogosto potrebujejo

več aplikacij insulina dnevno, pri čemer postane vprašljivo z navodili skladno jemanje zdravila (14, 15).

Podatki o varnosti uporabe peroralnih antidiabetikov med nosečnostjo so skopi. Prva generacija sulfonamidnih antidiabetikov (klorpropamid) prehaja placenta in stimulira plodovo trebušno slinavko. S tem se poveča koncentracija insulina v krvnem obtoku ploda in nastane lahko huda neonatalna hipoglikemija, ki je lahko prisotna več dni. Pri drugi generaciji sulfonamidnih derivatov (glibenklamid, glipizid, gliklazid) so podatki o transplacentarnem prehodu nasprotujoči. Prav tako so različni rezultati študij o teratogenosti sulfonamidnih antidiabetikov. Intenzivna vezava na plazemske proteine ter kratka biološka razpolovna doba naj bi omejili transplacentarni prehod glibenklamida, a je njegova uporaba kljub temu smiselna le v situacijah, kjer je pravilna uporaba insulina problematična. V raziskavah so sicer ugotovili enako učinkovitost insulina in glibenklamida pri gestacijskem diabetesu glede uravnavanja krvnega sladkorja ter podobne perinatalne izide. A kljub temu se pred porodom priporoča zamenjava glibenklamida z insulinom, z namenom zmanjšati verjetnost za dolgotrajno hipoglikemijo pri novorojenčku. Metformin, akarboza in rosiglitazon so manj raziskani in je njihova uporaba v nosečnosti odsvetovana. V eni izmed raziskav je uporaba metformina pri nosečnicah povečala tveganje za preeklampsijo ter perinatalno umrljivost. Zanimivo je, da nekatere študije nakazujejo neustrezno kontrolo krvnega sladkorja pri nosečnicah kot bolj odločilno za perinatalno smrtnost ter za nastanek večjih malformacij pri plodu kot samo vrsto antidiabetične terapije v nosečnosti (12, 14).

4 Antiepileptiki

Med nosečnostjo je pomembno preprečiti generalizirane tonično-klonične napade, ki povzročijo hipoksijo in acidozo pri nosečnici in plodu, kar lahko vodi do znotrajlobanjskih krvavitev pri plodu, splava ali mrtvorojnosti. Priporočljivo je preprečiti tudi druge vrste epileptičnih napadov, saj so dokazali povezavo med številom napadov ter kognitivnimi okvarami ploda. Obenem pa za skoraj vse antiepileptike obstajajo dokazi o njihovi teratogenosti. Izjema so novejša učinkovina, kot sta lamotrigin in gabapentin, pri katerih študije na živalih niso ugotovile teratogenosti, a so zaradi relativno kratke uporabe v klinični praksi podatki o varnosti njihove uporabe med nosečnostjo omejeni. Uporaba antiepileptikov med nosečnostjo poveča tveganje za smrt novorojenčka, za večje malformacije ploda (srčne in urogenitalne okvare, okvare nevrnalne cevi, zajčja ustnica, volčje žrelo, mikrocefalija, znotrajmaternični zastoj rasti, zastoj v intelektualnem razvoju otroka) ter za manjše nepravilnosti kot je npr. hipertelorizem. Različne kombinacije zgoraj navedenih okvar se kot »fetalni antiepileptični sindrom« omenjajo pri vseh antiepileptikih. Cilj zdravljenja z antiepileptiki je dosega optimalnega razmerja med minimalno izpostavljenostjo ploda škodljivim učinkom antiepileptikov in epileptičnih napadov. Verjetnost malformacij je sorazmerno številu antiepileptikov, ki jim je plod izpostavljen, pri nekaterih antiepileptikih pa narašča tudi z večanjem dnevnega odmerka oz. maksimalne plazemske koncentracije učinkovine. Pri nosečnicah se zato priporoča monoterapija z najmanjšim učinkovitim odmerkom antiepileptika. Zdravila s podaljšanim sproščanjem učinkovine ali pogostejše jemanje manjših odmerkov antiepileptikov lahko zmanjšajo tveganje za okvare ploda (10, 16, 17).

Starejši antiepileptiki hitro in obsežno prehajajo placento. Ob porodu so koncentracije nevezanega fenitoina, karbamazepina ter fenobarbitala v plazmi popkovnice podobne kot v materini plazmi, koncentracija valprojske kisline pa je v plazmi popkovnice celo višja. Valprojska kislina predstavlja zaradi tega tudi nekoliko večje tveganje za okvare ploda v primerjavi z ostalimi antiepileptiki. Tudi pri novejših antiepileptikih (lamotrigin, topiramet) je transplacentarni prehod obsežen (3, 10, 16).

Pri manjšem deležu nosečnic se število epileptičnih napadov med nosečnostjo poveča, na kar pomembno vpliva spremenjena farmakokinetika antiepileptikov med nosečnostjo. Ob uporabi enakih ali celo večjih odmerkov so plazemske koncentracije antiepileptikov pri nosečnicah pogosto manjše kot pred nosečnostjo. Številne fiziološke spremembe, ki se pojavijo med nosečnostjo, spremenijo absorpcijo, distribucijo in eliminacijo učinkovin v organizmu. Novejše smernice zdravljenja epilepsije med nosečnostjo priporočajo, da se za vsako posameznico še pred zanositvijo vzpostavi idealen režim odmerjanja antiepileptika, nato pa se vsako tromesečje ter zadnji mesec nosečnosti spremljajo njegove plazemske koncentracije. V primeru fenobarbitala, fenitoina, karbamazepina, primidona in valprojske kisline je potrebno meriti koncentracije proste in ne celokupne učinkovine v plazmi. Pri uporabi lamotrigina, katerega očistek se med nosečnostjo še posebej izrazito poveča, nekateri priporočajo kontrolo plazemske koncentracije enkrat na mesec (17, 18).

Eden od vzrokov teratogenosti antiepileptikov naj bi bil moten metabolizem folne kisline. Pri nosečnicah, ki jemljejo fenobarbiton ali fenitoin, so izmerili zmanjšane plazemske koncentracije folne kisline. Ker je folna kislina bistvena za normalen razvoj ploda, se pred zanositvijo in v prvem tromesečju nosečnosti priporoča sočasno jemanje 0,5 mg folne kisline. Bistveno višji odmerki folne kisline niso smiselni, saj lahko preko indukcije jetrnih encimov zmanjšajo koncentracije antiepileptikov v plazmi, hkrati pa ni dokazano, da bi zmanjšali tveganje za okvare nevrnalne cevi (10, 17, 19).

Fenobarbital, fenitoin in karbamazepin po prehodu placente inducirajo plodove mikrosomalne encime. To bi lahko pospešilo razgradnjo vitamina K in povzročilo krvavitve pri novorojenčku v prvem dnevu življenja. Rezultati raziskav niso potrdili večje nevarnosti krvavitev pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale omenjene antiepileptike, zato je preventivna peroralna aplikacije vitamina K v zadnjem mesecu nosečnosti smiselna le pri nosečnicah, ki jemljejo te antidepresive in jim grozi prezgodnji porod (19, 20).

5 Antihipertenzivi

Zaradi fiziološkega znižanja krvnega tlaka v prvem in drugem tromesečju nosečnosti je pri nosečnicah z blago obliko kronične hipertenzije možno opustiti zdravljenje z zdravili, seveda ob skrbni kontroli krvnega tlaka. Poleg tega so rezultati raziskav o koristi in tveganju uporabe antihipertenzivnih zdravil pri nosečnicah z blagim do zmernim povečanjem krvnega tlaka precej nasprotujoči. Pri nosečnicah s hudo kronično hipertenzijo je uporaba antihipertenzivnih zdravil nujna, saj visok krvni tlak predstavlja tveganje za nosečnico, hkrati pa je lahko tudi vzrok za perinatalne komplikacije kot so odločitev placente, povečana perinatalna smrtnost ter znotrajmaternični zastoj rasti (9, 21, 22).

Zaradi dolgoletnih pozitivnih izkušenj je zdravilo prvega izbora za zdravljenje kronične hipertenzije v nosečnosti centralno delujoči α -2 adrenergični agonist metildopa (9, 10, 21-25). Med nosečnostjo se uporabljajo zaviralci adrenergičnih receptorjev β z intrinzično simpatikomimetično aktivnostjo (npr. pindolol). Uporaba učinkovin brez simpatikomimetične aktivnosti, zlasti atenolola, v prvem in drugem tromesečju lahko preko vpliva na uteroplacentarni in plodov krvni obtok značilno zmanjša rast ploda in placentе. Pri uporabi v zadnjem tromesečju takšnih neželenih učinkov niso opazili. Uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev β je na splošno odsvetovana pri nosečnicah z astmo, kronično obstruktivno boleznijo pljuč ter kongestivnimi srčnimi obolenji. Labetalol, ki je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev α in β , se predpisuje nosečnicam, ki potrebujejo kombinirano zdravljenje z dvema ali več zdravili za znižanje krvnega tlaka (9, 11, 19, 21, 23, 24, 26). Izmed zaviralcev adrenergičnih receptorjev α se med nosečnostjo uporablja prazosin, katerega varnost in učinkovitost je potrjena zlasti v zadnjem tromesečju nosečnosti. Uporaba urapidila, terazosina in doksazosina je zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti med nosečnostjo odsvetovana (22, 23).

V zgodnji nosečnosti so večji odmerki nekaterih zaviralcev kalcijevih kanalčkov pri živalih povzročili smrt ali zastoj rasti ploda, kardiovaskularne malformacije ter okvare udov, predvsem kot posledica zmanjšane uteroplacentarne krvnega obtoka. Pri nosečnicah, ki so bile v prvem tromesečju izpostavljene zaviralcem kalcijevih kanalčkov, niso ugotovili povečanega tveganja za nastanek večjih malformacij. Kljub temu se zaviralci kalcijevih kanalčkov, zlasti nifedipin in nikardipin, predpisujejo le v drugem in tretjem tromesečju v oblikah s podaljšanim sproščanjem. V kombinaciji z magnezijevim sulfatom, ki se uporablja za preprečevanje krčev pri eklampsiji, lahko povzročijo hudo hipotenzijo in živčnomišično blokado. Nevarnost za te neželene učinke je večja pri kratko delujočih oblikah nifedipina (9, 11, 21-23).

Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antagonistov angiotenzina II je med nosečnostjo in pri ženskah, ki nameravajo zanositi, kontraindicirana. Njihova uporaba v drugem in tretjem tromesečju lahko vodi do premajhne količine plodovnice (oligohidramnij), ledvičnih okvar pri plodu in novorojenčku, zastoja plodove rasti, mrtvorojenosti, malformacij okostja, hipoplazije pljuč ter hude neonatalne hipotenzije. Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze v prvem tromesečju naj bi bila za plod manj nevarna, a je zaradi potencialnega tveganja za nastanek večjih prirojenih okvar kljub temu odsvetovana (10, 19, 21, 22, 25-28).

V nosečnosti se pri zdravljenju kronične hipertenzije izogibamo uporabi diuretikov, saj s povečano natriurezo in diurezo zmanjšajo volumen plazme. To zmanjša prekrvavitev maternice in placentе, kar lahko potencialno upočasnjuje rast ploda. Uporaba diuretikov je v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi smiselna le pri nosečnicah s srčnimi obolenji in pri redkih oblikah hipervolemične sekundarne hipertenzije, vendar je tudi v teh primerih odsvetovana uporaba spironolaktona, za katerega so v študijah na živalih potrdili antiandrogene učinke na plod. Uporaba diuretikov je kontraindicirana v primerih, ko je uteroplacentarni pretok krvi že zmanjšan, npr. pri preeklampsiji (19, 21-25).

Življenjsko nevarno povečanje krvnega tlaka se pojavi pri preeklampsiji in eklampsiji. Pri takšnih akutnih intervencijah je zdravilo izbora

dilatator arteriol hidralazin. Pri njegovi uporabi se poleg vrtočglavice, glavobola in palpitacij lahko pojavijo hipotenzija pri nosečnici, odločitev placentе ter neželeni učinki na plodov srčni utrip. Alternativa hidralazinu je neselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev labetalol. Tako hidralazin kot labetalol se uporabljata v obliki intravenjskih injekcij ali neprekinjene infuzije. Pri zdravljenju akutne hipertenzije je možna tudi peroralna aplikacija nifedipina, pri čemer je uporaba kratko delujočih oblik nifedipina zaradi številnih resnih neželenih učinkov močno upadla. V primerih, ko se preeklampsija pojavi relativno zgodaj v nosečnosti in labetalol oz. hidralazin nista učinkovita, je smiselna intravenska aplikacija nikardipina (11, 21-23, 25).

6 Antidepresivi

Nezdravljena depresija lahko negativno vpliva na nosečnico in plod. Novorojenčki mater z nezdravljeno depresijo med nosečnostjo so tri dni po rojstvu pretirano jokali in jih je bilo težko pomiriti. Prav tako so pri njih opazili manjšo motorično in možgansko aktivnost, več letargije (29). Včasih so se za zdravljenje depresije veliko predpisovali triciklični antidepresivi (neselektivni zaviralci prevzema monoaminov), danes pa je zaradi številnih neželenih učinkov njihova uporaba omejena in prevladuje uporaba selektivnih zaviralcev prevzema serotonina ter drugih antidepresivov kot sta venlafaksin, mirtazepin. Antidepresivi prehajajo placento (29).

Uporaba tricikličnih antidepresivov v prvem tromesečju je relativno varna, medtem ko se ob uporabi v zadnjem tromesečju pri novorojenčku lahko pojavi odtegnitveni simptom (razdražljivost, nespečnost, trebušni krči, tahikardija, cianoza) ali antiholinergični simptomi (zaprtje, zastajanje urina). Dolgoročno spremljanje otrok, ki so bili med nosečnostjo izpostavljeni tricikličnim antidepresivom, ni ugotovilo nobenih razlik v razvoju teh otrok v primerjavi z neizpostavljenimi otroki. Med nosečnostjo je odsvetovana uporaba klomipramina, saj naj bi povečal pojav prirojenih srčnih okvar ter prehodnih neželenih učinkov pri novorojenčku (29-32).

Rezultati raziskav o varnosti uporabe selektivnih zaviralcev prevzema serotonina so nasprotujoči, največ raziskav pa je narejenih s fluoksetinom. Rezultati metaanaliz kažejo, da uporaba teh učinkovin ne poveča tveganja za malformacije ploda, poveča pa se nevarnost spontanega splava. V nasprotju s tem so v nekaterih drugih raziskavah našli povezave med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina ter pojavom neželenih učinkov pri plodu. Uporaba fluoksetina v zadnjem tromesečju naj bi povečala tveganje za predčasen porod, vendar v drugih študijah tega niso potrdili. Zaradi povečane nevarnosti prirojenih srčnih okvar je med nosečnostjo in pri ženskah, ki nameravajo zanositi, odsvetovana uporaba paroksetina. Pri približno 30% novorojenčkov, katerih matere so v zadnjem tromesečju uporabljale selektivne zaviralce prevzema serotonina, se pojavi odtegnitveni simptom, ki zajema motnje hranjenja in spanja pri novorojenčku, povečan tonus, razdražljivost, pretiran jok. Nevarnost dihalne stiske pri novorojenčkih pa je bolj kot od obdobje nosečnosti, v katerem uporabljamo selektivne zaviralce prevzema serotonina, odvisna od celokupne dolžine zdravljenja (28-32).

Podatki o varnosti uporabe venlafaksina, mirtazepina in trazodona med nosečnostjo so skopi, a rezultati obstoječih študij kažejo, da učinkovine ne povečajo tveganja za prirojene okvare (29). Podatkov o

varnosti reboksetina med nosečnostjo ni (32). Zaviralci monoaminooksidaz so v nosečnosti kontraindicirani, saj so teratogeni. Prav tako lahko povzročijo hipertenzijo pri nosečnici ter hujše žilne okvare pri nosečnici in plodu (31).

7 Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij

Večina protimikrobnih učinkovin prehaja placento, vendar v različnem obsegu in z različno hitrostjo. Transplacentarni prehod protimikrobnih učinkovin lahko predstavlja tveganje za plod, hkrati pa je pomemben v primerih, ko zdravimo infekcije ploda, saj moramo v teh primerih zagotoviti farmakološko učinkovite koncentracije na plodovi strani (33).

Penicilini se rutinsko uporabljajo za zdravljenje infekcij pri nosečnicah in njihova uporaba tudi v prvem tromesečju ne poveča tveganja za prirojene okvare ploda. Tudi pri kombinaciji penicilinov s klavulansko kislino niso ugotovili neželenih učinkov na plod, medtem ko so podatki o varnosti drugega zaviralca laktamaz beta tazobaktama med nosečnostjo omejeni. V prvem tromesečju cefalosporini niso učinkovine prvega izbora. V eni izmed raziskav je namreč uporaba cefaleksina, cefaklora ali ceftriaksona v prvem tromesečju rahlo povečala tveganje za razvoj večjih malformacij pri plodu (8, 35).

Uporaba makrolidnega antibiotika eritromicina med nosečnostjo ne poveča nevarnosti za prirojene okvare ploda. Nekateri odsvetujejo uporabo eritromicinijevega estolate pri nosečnicah, saj naj bi v drugem tromesečju pri 10% nosečnic povzročil hepatotoksičnost. V eni izmed raziskav je uporaba klaritromicina med nosečnostjo povečala tveganje za spontani splav, medtem ko je bila verjetnost za nastanek večjih malformacij enaka kot pri kontrolni skupini. Aziromicin se uporablja pri nosečnicah, ki ne prenesejo neželenih učinkov eritromicina, medtem ko je spiramicin zdravilo izbora za zdravljenje toksoplazmoze med nosečnostjo. Podatkov o uporabi roksitromicina med nosečnostjo ni (8, 34, 35).

Zaradi potencialne ototoksičnosti je uporaba aminoglikozidnih antibiotikov smiselna v primerih, ko pričakovana korist za mater opravičuje tveganje za plod. Posamezni klinični primeri poročajo o okvarah sluha pri otrocih, katerih matere so se med nosečnostjo zdravile s streptomycinom, vendar raziskave večjega števila nosečnic, ki so uporabljale aminoglikozidne antibiotike, povečanega tveganja za nastanke večjih malformacij niso potrdile. Uporaba gentamicina ima prednost pred streptomycinom. Pri sočasni uporabi s cefalosporini se lahko poveča nefrotoksičnost aminoglikozidnih antibiotikov (8, 10, 19, 35).

Tetraciklini tvorijo kelate s kalcijem, ki se odlagajo v razvijajočih se zobeh in okostju ploda. Vpliv na okostje je minimalen, večji problem pa predstavlja hipoplazija sklenine ter trajna obarvanost mlečnih zob, lahko pa tudi stalnega zobovja. Uporaba tetraciklinov je zato po 4 mesecu nosečnosti, ko se začne mineralizacija mlečnih zob, odsvetovana. Podatki o pojavu ostalih malformacij pri uporabi tetraciklinov so nasprotujoči. Pri uporabi večjih odmerkov tetraciklinov je pri posameznih nosečnicah prišlo do hepatotoksičnosti (8, 10, 19, 35).

Pri živalskih mladičih je ciprofloksacin povzročil okvaro sklepnega hrustanca. V številnih raziskavah, kjer so nosečnice uporabljale

ciprofloksacin, norfloksacin ali ofloksacin, omenjenih neželenih učinkov na plod niso opazili, prav tako ne kakšnih drugih malformacij, a je kljub temu potrebna previdnost pri aplikaciji teh učinkovin nosečnicam (8, 10, 19, 35).

Sulfonamidi niso teratogeni. Njihova aplikacija ni smiselna v pozni nosečnosti, saj lahko zaradi izpodrivanja bilirubina iz vezavnih mest na plazemskih albuminih povzročijo hudo zlatenico ali kernikerus pri novorojenčku, pri plodu s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze pa lahko nastane tudi akutna hemolitična anemija. V nekaterih raziskavah je uporaba kombinacije sulfametoksazola in trimetoprima v zgodnji nosečnosti povečala verjetnost zlasti za kardiovaskularne okvare, najverjetneje zaradi motenega metabolizma folne kisline. Pri ženskah, ki so pred nosečnostjo jemale dodatek folne kisline, tveganje za omenjene okvare ni bilo povečano (8, 10, 19, 35).

Uporaba kloramfenikola je kontraindicirana v pozni nosečnosti zaradi možnosti nastanka sindroma sivega otroka. Zanj so značilni hitro in nepravilno dihanje novorojenčka, bruhanje, diareja, šibkost, hipotermija, pepelnato siva barva in kar 40% smrtnost. Sindrom se pojavi 2-9 dni po začetku terapije s kloramfenikolom in je posledica počasnejše presnove in izločanje kloramfenikola pri novorojenčku (10, 19).

Uporaba nitrofurantoina za zdravljenje infekcij sečil je pri nosečnicah varna. Pri pomanjkanju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze ali pomanjkanju reduciranega glutationa v eritrocitih lahko nitrofurantoin povzroči hemolitično anemijo. Zaradi pomanjkanju glutationa v eritrocitih novorojenčkov nekateri kliniki odsvetujejo uporabo nitrofurantoina v pozni nosečnosti, vendar v več desetletja dolgi klinični uporabi te učinkovine ni nobenega poročila o pojavu hemolitične anemije pri novorojenčku (8, 10, 19, 35).

Uporaba klindamicina med nosečnostjo naj bi bila varna (8, 35). Podatki o varnosti glikopeptidnega antibiotika vankomicina med nosečnostjo so skopi. Sprva je kazalo, da je vankomicin ototoksičen za plod, a nadaljnje raziskave ne poročajo o neželenih vplivih na plod (8, 19). Zaradi mutagenosti pri bakterijah ter karcinogenosti pri glodavcih uporaba metronidazola med nosečnostjo ni priporočljiva, kljub temu da raziskave na ljudeh povečanega tveganja za neželene učinke pri plodu niso odkrile (8, 10, 35).

8 Sklep

Uporaba zdravil med nosečnostjo postavlja na tehtnico potencialna teratogenost učinkovin in z njimi povzročene prirojene okvare ploda ter tveganje za mater in plod ob nezdravljeni bolezni. Velik problem predstavlja pomanjkanje zanesljivih informacij o varnosti uporabe zdravil pri nosečnicah, kar lahko posledično izzove okvare ploda, izogibanje potrebnih terapij ali celo nepotrebno predčasno prekinitev nosečnosti. Za večino učinkovin varnost njihove uporabe v obdobju nosečnosti ni dokazana, zato mora biti uporaba zdravil med nosečnostjo čim bolj omejena, priporočajo pa se zdravila, ki so že dlje časa na tržišču in jih niso povezali z okvarami ploda.

9 Literatura

1. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. Clin Pharmacokinet 2004; 43(8): 487-514.

2. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, et al. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004; 114: 397-407.
3. Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28(3): 235-269.
4. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy. *Drug Saf* 2000; 23 (3): 245-253.
5. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, et al. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf* 2004; 27(12): 899-908.
6. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338 (16): 1128-1137.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. *Pharmacology*, 5. izdaja, Churchill Livingstone, 2003: 724-737.
8. Einarson A, Shuhaiber S, Koren G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. *Paediatr Drugs* 2001; 3(11): 803-816.
9. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child; What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6): 419-436.
10. Paulus W. Welche Medikamente dürfen Sie verschreiben? *MMW Fortschr Med* 2005; 147(16): 37-40.
11. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004; 12(4): 201-221.
12. Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation. *Pediatr Drugs* 2002; 4 (11): 755-760.
13. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1390-1394.
14. Garcia-Bourmissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(4): 303-313.
15. Simmons D. The utility and efficacy of the new insulins in the management of diabetes and pregnancy. *Curr Diab Rep* 2002; 2(4): 331-336.
16. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003; 61(6 Suppl 2): 35-42.
17. Lowe SA. Anticonvulsants and drugs for neurological disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(6): 863-876.
18. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, et al. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007; 11(3): 263-269.
19. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs to avoid. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 971-986.
20. Rezvani M, Koren G. Does vitamin K prophylaxis prevent bleeding in neonates exposed to enzyme-inducing antiepileptic drugs in utero? *Can Fam Physician* 2006; 52: 721-722.
21. Magee LA. Antihypertensives. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (6): 827 -845.
22. Ghanem FA, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(1): 38-49.
23. Meglič Matoh V. Antihipertenzivna zdravila v nosečnosti. *Med Razgl* 2003; 42 (S3): 11-15.
24. Rosenthal T, Oparil S. The effect of antihypertensive drugs on the fetus. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 293-298.
25. Qasqas SA, McPherson C, Frishman WH, et al. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. *Cardiol Rev* 2004; 12(5): 240-261.
26. Sibai BM. Antihypertensive drugs during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25(3): 159-164.
27. Ratnapalan S, Koren G. Taking ACE inhibitors during pregnancy. Is it safe? *Can Fam Physician* 2002; 48: 1047-1049.
28. Jacqz-Aigrain E, Koren G. Effects of drugs on fetus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 139-147.
29. Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: a review. *Can J Psychiatry* 2007; 52(8): 489-498.
30. McGrath C, Buist A, Norman TR. Treatment of anxiety during pregnancy; Effects of psychotropic drug treatment on the developing fetus. *Drug Saf* 1999; 20 (2): 171-186.
31. Gjere NA. Psychopharmacology in pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 2001; 14 (4): 12-25.
32. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28(2): 137-152.
33. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(2): 57-63.
34. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sørensen HT, et al. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999; 13(6): 531-536.
35. Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003; 20(8): 405-414.

Prirojene razvojne nepravilnosti

Inherent fetal anomalies

Ksenija Geršak, Blaž M. Geršak

Povzetek: Nastanek in razvoj prirojnih nepravilnosti ploda preučuje taratologija. Med razvojem se občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja. Razvojne nepravilnosti delimo na pomembnejše oz. večje in manjše. Več nepravilnosti lahko povežemo v vzorec, ki je sekvenca, sindrom ali asociacija. Po morfogenezi delimo nepravilnosti v malformacije, deformacije, disrupcije in displazije.

Gljučne besede: taratologija, embriogeneza, razvojne nepravilnosti

Abstract: Teratology is the study of environment-induced malformations. Susceptibility to a teratogenic agent varies with the developmental stage. Anomalies may occur as major or minor. If several anomalies are present, they may fall into a pattern, such as specific sequence, syndrome or association. According to abnormal morphogenesis, four types can be classified: malformation, deformation, disruption and dysplasia.

Keywords: teratology, embryogenesis, fetal anomalies

1 Uvod

V civilizacijah starega veka so prirojene razvojne nepravilnosti predstavljale čudež, drugačnim novorojenčkom pa so pripisovali magični ali simbolni pomen. Številne nepravilnosti so postale tudi del mitoloških zgodb (sirenomelija, kiklopja s holoproencefalijo). Kljub napredku v razumevanju naravnih pojavov in razvoju znanosti so nastanek nepravilnosti še v novem veku povezovali z nadnaravnimi silami.

Vse do 20. stoletja je veljalo prepričanje, da maternica zelo dobro ščiti plod pred vsemi zunanjimi vplivi. Avstralski zdravnik Gregg je leta 1941 prvi opisal značilne telesne napake pri otrocih tistih mater, ki so prebolele rdečke v prvem trimesečju nosečnosti (1). V 40-letih je postal zanimiv tudi vpliv pomanjkanja joda na razvoj otroka. Vendar so šele tragične posledice jemanja talidomida v šestdesetih letih privedle do večjega zanimanja in preučevanja škodljivega delovanja zdravil na plod.

Odkrite nepravilnosti nas spodbujajo in silijo k prepoznavanju motenj v embrionalnem razvoju človeka, k iskanju vzrokov nastanka in vrednotenju napovedi za kakovost življenja po rojstvu.

2 Teratologija

Nastanek in razvoj prirojnih nepravilnosti ploda preučuje taratologija. Okolje lahko škodljivo deluje na zarodek (embriotoksično delovanje) ali na plod (fetotoksično delovanje). Kadar je rezultat tega škodljivega delovanja prirojena telesna napaka ali spremenjeno delovanje organa, govorimo o teratogenem učinku (1, 2).

Ob rojstvu ima 2-5% otrok prirojene razvojne nepravilnosti. Vzrok njihovega nastanka ostane v 65-70% primerov nepojasnen, v 20% jih lahko povežemo z različnimi genetskimi dejavniki, v 2-3% najdemo

kromosomske nepravilnosti, v 2-3% je njihov vzrok okužba matere in v enakem odstotku so povezane s teratogeni (3).

Teratogeni iz našega okolja niso le zdravila, ampak tudi sevanja, strupi, kemikalije in povzročitelji okužb. Teratogeno lahko deluje tudi spremenjeni metabolizem in materine bolezni.

2.1 Razvojna stopnja zarodka in ploda

Med razvojem se občutljivost celic in tkiv na teratogene spreminja. Zato je teratogeno delovanje povezano z razvojno stopnjo zarodka oz. ploda. Glede na občutljivost tkiv ločimo tri obdobja (1, 4):

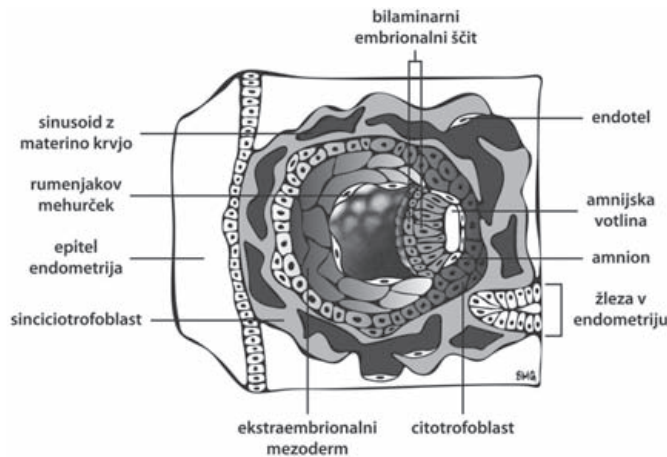
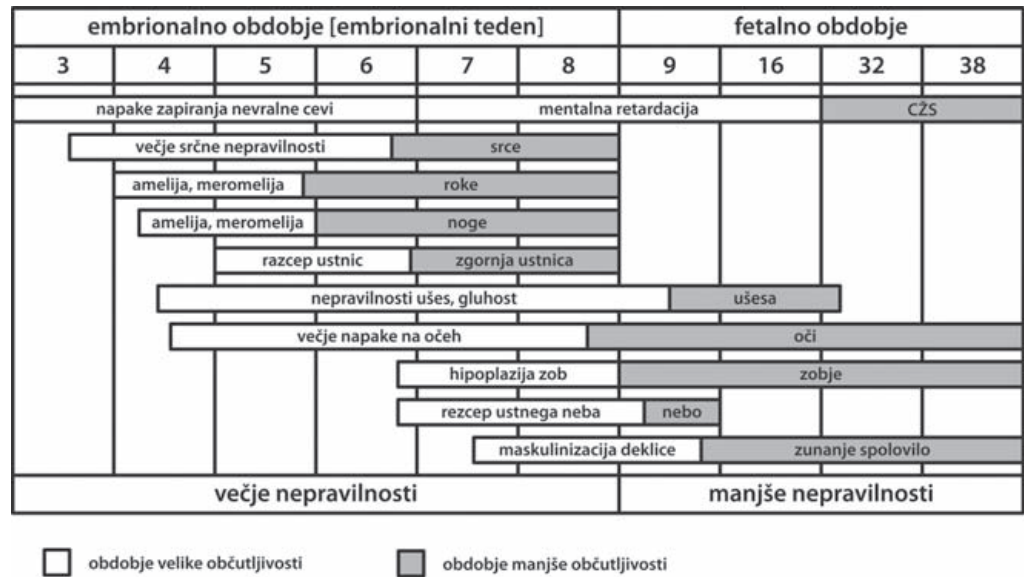
- obdobje oploditve in vgnezditev zarodka v maternično sluznico,
- embrionalno obdobje od 3. do 8. embrionalnega tedna (5. do 10. tedna nosečnosti) in
- fetalno obdobje od zaključenega 8. embrionalnega tedna do poroda (slika 1).

V obdobje oploditve in vgnezditev so prehranjevanje zarodka, izmenjava plinov in stik s teratogeni odvisni od difuzije. Na poti skozi jajcevod zarodek dodatno ščiti ovojnica zona pelucida. V dveh dneh po stiku z endometrijem ovojnica degenerira in izgine. Vgnezditev blastociste poteka peti do šesti dan po oploditvi, osmi do deseti dan pa je potopljena v endometrij (4). Močni teratogeni delujejo citotoksično in zarodek uničijo kot celoto. Če je poškodovanih le nekaj celic, zdrave totipotente celice nadomestijo propadle. Preživeli zarodek in kasneje plod ne kaže razvojnih nepravilnosti. Propad zarodka ali popolno regeneracijo opisujemo kot »reakcija vse ali nič«.

Vgnezdena blastocista je sestavljena iz embrioblasta in trofoblasta. Del trofoblasta se diferencira v notranjo plast citotrofoblast in zunanjo plast sinciotrofoblast (slika 2).

Slika 1: Obdobje razvoja in občutljivost tkiv na teratogene. (prilagojeno iz Moore KL, Persaud TVN (4)).

Figure 1: Critical periods of development and teratogenic influences. (adapted from Moore KL, Persaud TVN, (4))



Slika 2: Vgnezdena blastocista, 8.-9.dan po oploditvi. Figure 2: Implanted blastocyst of about 8-9 days.

Do konca drugega tedna razvoja se materine kapilare v okolici implantacijskega mesta razširijo v sinusoidne, ki so anastomoze napolnjene s krvjo med spiralnimi arterijami in endometrijskimi venami. Trofoblastne celice topijo celice sinusoidov in se brez prekinitev nadaljujejo v endotel sinusoidov (slika 2). Zaradi razlik med arterijskim in venskim tlakom se v sinusoidih in prostorih trabekularnega sinciotrofoblasta začne pretakati kri (5).

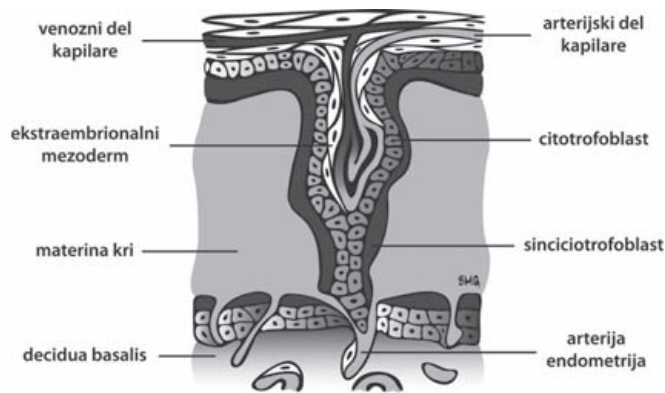
V **embrionalnem** obdobju se vzpostavi izmenjava snovi med materino krvjo in zarodkom. Kapilare v resicah nastajajoče placente se povežejo z žiljem zarodka. Ko se pojavi srčni utrip v 4. tednu

zarodkovega razvoja (6. teden nosečnosti po zadnji menstruaciji) je cirkulacijski sistem pripravljen na prenos snovi in kisika.

Histogenezi sledi nevrulacija in organogeneza. Na začetku tretjega embrionalnega tedna ima zarodek obliko okrogle plošče ali ščita. Ko ščit raste v dolžino, se ob robovih viha in dobi valjasto obliko. Na spremembo oblike vpliva nastanek nevrnalne cevi, razvoj mezoderma in nastanek črevesja. Konec četrtega embrionalnega tedna je trebušna stena zaprta, telo oblikujejo osemindvajset škržnih lokov in somitov. V drugem mesecu začnemo starost zarodka izražati v milimetrih, s sedno dolžino teme-trtica. V tem obdobju se oblikujejo zasnove za vse pomembnejše organe in organske sisteme. V času organogeneze nastane tudi večina razvojnih nepravilnosti (slika 1) (6, 7).

V **fetalnem obdobju** plod predvsem raste. Po intenzivni organogenezi se razvijajo naprej centralni živčni sistem, oči, ušesa, zobje in zunanje spolovilo (slika 1) (4). Hkrati posamezni organski sistemi tudi funkcionalno dozorevajo. Teratogeni motijo rast ploda kot celote ali pa vplivajo na delovanje posameznih organov. Prirojene razvojne napake so lahko povezane tudi z okvarami žilja in motnjami v prehranjevanju posameznih delov telesa, lahko so posledica nepravilnosti maternične votline ali pomanjkanja plodovnice.

Ko resice dokončno oblikujejo posteljico, postane prehajanje snovi odvisno še od transplacentarnega gradienta, starosti posteljice ter presnove in pretoka krvi v njej. Do četrtega meseca nosečnosti prestopajo snovi in plini skozi sinciotrofoblast, citotrofoblast, ekstraembrionalni mezoderm in endotel kapilar z njegovo bazalno membrano (slika 3). Po četrtem mesecu izgine del citotrofoblasta in del mezoderma. Bariero sestavljajo samo še sinciotrofoblast in endotel kapilar z bazalno membrano (5).



Slika 3: Placentina bariera.
Figure 3: Placental barrier.

2.2 Mehanizmi delovanja teratogena

Mehanizmi škodljivega delovanja so odvisni od lastnosti teratogena. Povzročijo kromosomske nepravilnosti, nastanek novih mutacij in motijo sintezo deoksiribonukleinske kisline. Spremenjeno je delovanje encimov, transport elektronov dihalne verige in zaloge celične energije. Delitev celic je upočasnjena zaradi pomanjkanje prekurzorjev in substratov ali prisotnosti antagonistov.

Posledice so pospešena ali nepravilna apoptoza, zmanjšana biosinteza, spremenjena celična migracija, mehanična disrupcija tkiv ali organov in karcinogeneza (8, 9).

3 Razvojne nepravilnosti

Klinično prepoznavanje razvojnih nepravilnosti, dismorfologijo, je razvil kot samostojno področje medicinske znanosti v sredini sedemdesetih let David Smith.

Njegovi monografiji Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation and Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation sta še danes temelj v obravnavi otrok z razvojnimi nepravilnostmi (10, 11).

3.1 Število in vrste ugotovljenih nepravilnosti

Izolirana nepravilnost je lahko omejena samo na en organ, organski sistem ali na določen del telesa. V populaciji so prisotne med 3–5%. Prevladujejo srčne napake, razcepi ustnic in/ali neba ter napake v zapiranju nevralne cevi.

Multiple razvojne nepravilnosti zajamejo več organov ali organskih sistemov.

Izolirane in multiple nepravilnosti delimo še na pomembnejše ali večje (major) in na manjše (minor) (slika 4) (6).

V splošni populaciji ima približno 2% novorojenčkov pomembnejše prirojene nepravilnosti in 4% ali manj manjše. Večje nepravilnosti so povezane z zahtevnejšo medicinsko in predvsem kirurško obravnavo otroka in imajo slabšo napoved. Manjše nepravilnosti praviloma niso pomembno povezane z delovanjem in izgledom organa ali dela telesa

(obrazne nepravilnosti, razvojne nepravilnosti ušes in nohtov, kožne spremembe, ingvinalna kila) (6).

IZOLIRANA / VELIKA / MAJHNA	VEČ NEPRAVILNOSTI NEPRAVILNOST	NEPRAVILNOSTI MORFOGENEZE	SPREMEMBA	VZROK NASTANKA
		malformacija	intrinzična	genetski teratogeni okolje
deformacija	ekstrinzična intrinzična	mehanska sila primarna malformacija		
disrupcija	destruktivna	žilne nepravilnosti teratogeni okužbe mehanska sila		
displazija	intrinzična	genetski		

Slika 4: Nepravilnosti morfogeneze in vzroki nastanka.
Figure 4: Abnormal morphogenesis and underlying causes.

3.2 Vzorec pojavljanja nepravilnosti

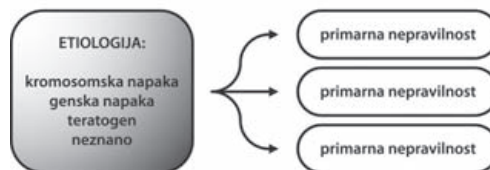
Razvojne nepravilnosti poskušamo povezati v vzorec (sekvence, sindromi in asociacije) (7, 8, 9, 10, 11).

Sekvenca je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki nastajajo v določenem zaporedju zaradi ene same začetne nepravilnosti (slika 5a). Najznačilnejši primer je sekvenca po Potterjevi. Primarna motnja v razvoju ledvic vodi v zmanjšano količino plodovnice. Zaradi pomanjkanja plodovnice pride do sekundarnih nepravilnosti (spremenjen obraz, hipoplazija pljuč, sklepne nepravilnosti z deformacijami udov).

A - sekvenca



B - sindrom



Slika 5: Sekvenca (A) in sindrom (B).
Figure 5: Sequence (A) and syndrome (B).

Sindrom je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki se pojavljajo skupaj kot prepoznaven vzorec (slika 5b). Znani vzrok (genetska nepravilnost, teratogen) povzroči več nepravilnosti, ki zajamejo

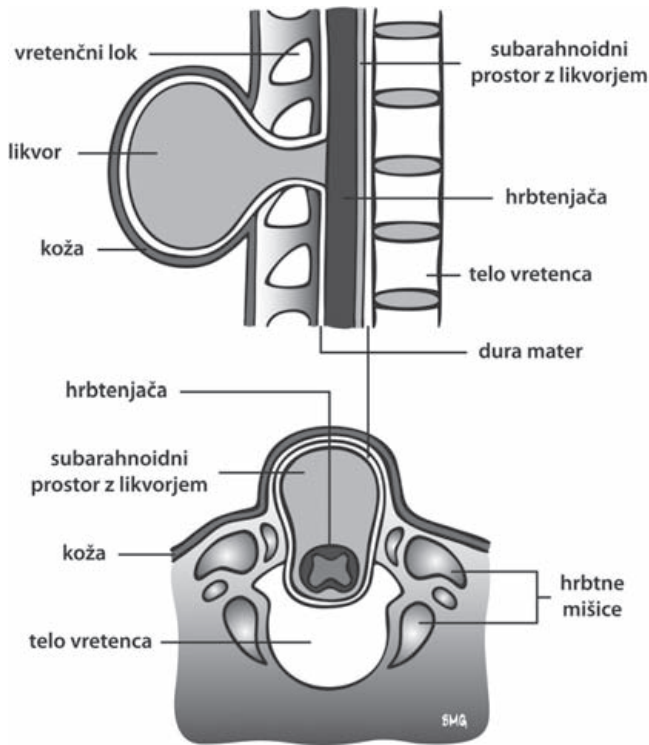
različne organe in organske sisteme. Primera sta Downov sindrom in alkoholni sindrom.

Asociacija je več različnih razvojnih nepravilnosti, ki se pojavljajo skupaj pogosteje kot posamezno. Imajo le delno prepoznaven vzorec, brez znanega vzroka nastanka. Primer asociacije je VATER (V – nepravilnosti vretenc, A – atrezija anusa, TE – traheo-ezofagealna fistula, R – nepravilnosti ledvic). Ko postane vzrok znan, se asociacija prevede v že znano skupino nepravilnosti oz. v nov sindrom ali sekvenco.

3.3 Nastanek razvojne nepravilnosti

Napake v morfogenezi delimo v štiri skupine (slika 4) (6, 7).

Malformacija je po obliki nepravilen razvoj organa ali dela organa. Motena je celična migracija, diferenciacija, proliferacija, apoptoza. Nastanejo v embrionalnem obdobju in med organogenezo zaradi različnih vzročnih dejavnikov (genetski vzroki, teratogeni, vplivi okolja). Primeri malformacij so napake v zapiranju nevalne cevi (slika 6), zajčja ustnica in srčne napake.

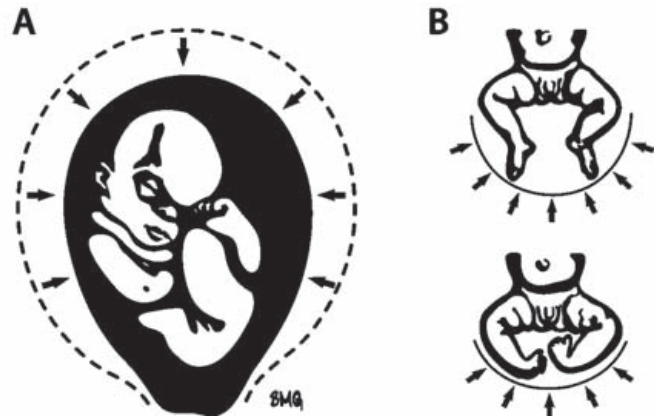


Slika 6: Spina bifida z meningocele.
Figure 6: Spina bifida with meningocele.

Deformacija je sprememba prvotne oblike ali strukture telesnih delov zaradi nepravilnega delovanja mehanskih sil (slika 7a). Nastanejo v fetalnem obdobju, na normalno zasnovanih tkivih, organih ali delih telesa. Med mehanske vzroke spadajo tudi nepravilnosti maternice, nepravilna lega ploda in večplodna nosečnost. Deformacije so lahko povezane tudi z nekaterimi malformacijami, ki imajo za posledico zmanjšano gibanje ploda (primer je spina bifida), z agenezijo ledvic

zaradi zmanjšane količine plodovnice (slika 7b), lahko pa so tudi posledica živčno-mišičnih boleznih ploda.

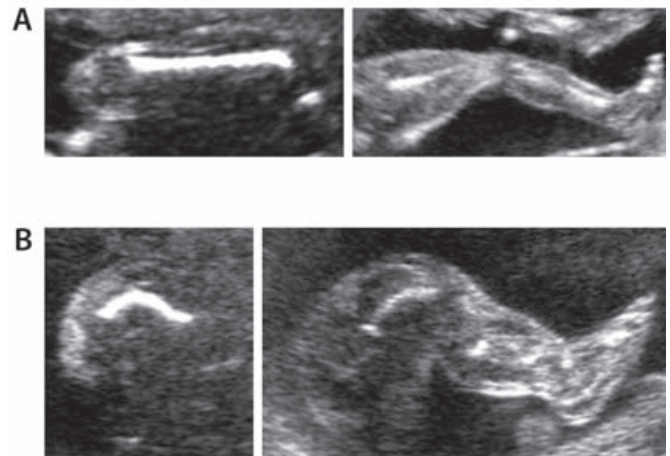
Disrupcija je uničenje naravne prvotne oblike ali strukture telesnih delov zaradi delovanja destruktivnih sil. Nastanejo v embrionalnem ali fetalnem obdobju na posameznih omejenih področjih telesa. Odmrtje normalno zasnovanih telesnih struktur lahko povzročijo žilne nepravilnosti, motnje prekrvavitve, anoksija, teratogeni, okužbe in tudi nepravilne mehanske sile ali amnijski trakovi. Primeri so manjkajoči prsti ali udi (slika 8).



Slika 7: Zmanjšana količina plodovnice (A) in deformacija stopal (B).
Figure 7: Oligohydramnion (A) and talipes (B).



Slika 8: Meromelija z manjkajočim delom roke.
Figure 8: Meromelia, absence of the hand.



Slika 9: Ultrazvočno vidna normalna (A) in displastično ukrivljena stegenica (B).
Figure 9: Ultrasound examination of normal and dysplastic femur.

Displazija je nepravilen razvoj, nepravilna velikost, oblika ali zgradba celic. Posledica je spremenjeno delovanje ali organizacija tkiv v organizmu, predvsem zaradi genetskih vzrokov. Nastanejo v embrionalnem ali fetalnem obdobju, nadaljujejo se tudi po rojstvu in zajamejo celotno telo. Največkrat so vzrok mutacije, ki vodijo v pomembnejše encimske motnje ali spremembe presnove, kot so nekatere skeletne nepravilnosti (slika 9), kopičenje razgradnih produktov v celicah in tkivih, ektodermalne displazije.

4 Zaključek

Odkrite nepravilnosti nas spodbujajo in silijo k prepoznavanju motenj v embrionalnem razvoju človeka, k iskanju vzrokov nastanka in vrednotenju napovedi za kakovost življenja po rojstvu. Kljub strahu in negativnemu odnosu do prirojenih telesnih nepravilnosti so zdravila le v mahnem odstotku vzrok njihovega nastanka.

5 Literatura

1. Simpson JL. Principles in teratology. In: Simpson JL, Golbus MS, eds. Genetics in Obstetrics & Gynecology. WB Saunders, 1992: 241-91.
2. Koren G. Maternal-fetal toxicology, a Clinician's Guide. Marcel Dekker, 2001.
3. Geršak K. Zdravila v nosečnosti. V: Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Pliva, 2005: 11.
4. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology, 6th ed. WB Saunders, 1998: 1-563.
5. Vraspir-Porenta O. Embrionalni razvoj človeka. V: Meden-Vrtovec H, ur. Neplodnost. Cankarjeva založba, 1989: 37-57.
6. Twining P, McHugo JM, Pilling DW. Textbook of foetal abnormalities. London: Churchill Livingstone, 2000: 1-572.
7. Cochard LR. Netter's atlas of human embryology. Icon Learning System, 2002: 1-50.
8. Nyhan WL. Structural abnormalities. A clinical approach to diagnosis. Clinical Symposia 1990; 42: 1-32.
9. Finnell RH. Teratology: General considerations and principles. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: S337-42.
10. Graham JM, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1-183.
11. Jones KL Jr, ed. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1-857.

Poporodno obdobje in laktacija

Puerperium and lactation

Ksenija Geršak, Borut Bratanič

Povzetek: Puerperij je obdobje, ki traja od poroda do izginotja anatomskih in fizioloških sprememb v nosečnosti. Vzporedno potekajo involucijski procesi, procesi celjenja in ponoven zagon delovanja jajčnikov. Maternica se krči, izteka čišča, ležišče placente pa ponovno epitelizira. Poveča se izločanje vode. Mehka porodna pot in organi male medenice se vrnejo v stanje pred nosečnostjo. Proti koncu puerperija se pojavi prva menstruacija. Najpogostejši zapleti poporodnega obdobja so pozne krvavitve, endometritis in okužbe sečil.

Laktogeneza poteka v dveh ali treh stopnjah. Med nosečnostjo pripravljajo dojke progesteron, prolaktin in placentalni laktogen. Po rojstvu je po znižanju progesterona potrebna za nastajanje mleka povečana raven prolaktina in oksitocina. Celični mehanizmi izločanja mleka potekajo na pet načinov z eksocitozo, nastajanjem in izločanjem maščob, s prenosom skozi apikalno membrano, s transcitozo in paracelularno. Žensko mleko je kompleksna raztopina različnih sestavin in celic. Eden resnejših zapletov je vnetje dojk, mastitis. Ob ustreznih podpornih ukrepih in antibiotičnem zdravljenju je napoved za nadaljevanje dojenja odlična.

Ključne besede: puerperij, involucija rodil, poporodni zapleti, laktogeneza, prolaktin, oksitocin, mastitis

Abstract: Puerperium is defined as the period from delivery to disappearance of anatomic and physiological changes present during pregnancy. Those changes include the involution processes, healing and reestablishment of ovarian function. Accompanying the changes are vaginal discharge and reepithelization of the placental site. Water loss is increased, cervix, lower uterine segment and other pelvic organs are in the process of returning to the pre-pregnant state. At the end of the puerperium, the first menstrual cycle begins. The most common complications present during that period are late bleeding, endometritis and urinary infections.

Lactogenesis occurs in two or three stages. During pregnancy progesterone, prolactin and placental lactogen prepare breasts for lactation. Postnatal descending levels of progesterone with high levels of prolactin and oxytocin are necessary for lactation. Cellular mechanisms for milk synthesis and secretion are carried out in five pathways: exocytosis, fat synthesis and secretion, secretion of ions and water across apical membrane, transcytosis and paracellular pathway. Human milk is a complex biological fluid containing different molecules and cells. Among serious complications is mastitis. With proper supportive measures and antibiotic treatment the prognosis for continuation of breastfeeding are excellent.

Keywords: puerperium, genital involution, puerperal abnormalities, lactogenesis, prolactin, oxytocin, mastitis

1 Uvod

Poporodno obdobje ali puerperij je obdobje, ki traja od poroda do izginotja anatomskih in fizioloških sprememb v nosečnosti. Običajno je to čas prvih šestih tednov, ko se v telesu ženske dogajajo velike fiziološke, socialne in emocionalne spremembe (1).

Puerperij se začne tri ure po rojstvu placente, po končani četrti porodni dobi. Za otročnico ali puerpero se prično procesi, ki vračajo njeno telo v stanje pred nosečnostjo. Vzporedno potekajo involucijski procesi, procesi celjenja, ponoven zagon delovanja jajčnikov in laktacija z dojenjem.

Razred sesalcev je med živalmi opredeljen, kot skupina, ki hrani mladiče z mlekom, ki je tekočina s katero samice popolnoma zadovoljijo vse potrebe mladičev za rast in razvoj. Pri vseh vrstah sesalcev so glavne stopnje razvoja in mehanizmi nastajanja mleka zelo podobni (2).

2 Involucijske spremembe reproduktivnih organov in celjenje

Involucijske spremembe zajamejo telo maternice, maternični vrat in nožnico, okolne ligamente in sečni mehur (3).

Po porodu se maternica krči in iztiska navzven krvne strdke ter manjše delce ostankov placente in decidue. Kontrakcije so v prvih urah po porodu spontane, kasneje lahko postanejo močnejše in boleče zaradi oksitocina, ki se izloča ob dojenju. Pri mnogorodnicah so bolečine močnejše, vendar izzvenijo v nekaj dneh.

Izcedek iz maternice se imenujemo **čišča ali lohija**. Njen videz in količina se s časom spreminja. V prvih dneh po porodu je po količini največja (250 do 300 ml/dan). V njej prevladuje kri, ki izteka predvsem iz ležišča placente, epiteljske celice, mekonij, lanugo in

koaguli. Zato jo imenujemo rdeča čišča. Izcedek je najmočnejši zjutraj in ob dojenju. Vonj je podoben kot pri menstruaciji.

Drugi dan po porodu pride do kontaminacije maternične votline z vaginalno floro, zato se v čišči pojavijo tudi mikroorganizmi.

Konec prvega tedna postane rjava zaradi zapiranja krvnih žil. Tvorijo se trombusi, ki se kasneje organizirajo. Krvne žile obliterirajo, hialinizirani ostanki se resorbirajo. Ostankom decidue se pridružijo limfa in serozni izcedek, kar imenujemo rjava čišča.

V drugem tednu se količina izcedka močno zmanjša, v njem prevladujejo levkociti, serozni eksudat, še vedno razgrajeni ostanki decidue, cervikalna sluz in mikroorganizmi, barva pa se spremeni v rumenkasto – rumena čišča.

Spremembe čišče so povezane tudi s **celjenjem maternične votline**. Endometrij in placenta se po porodu odluščita v bazalnem sluju. Vrhnji svoj bazalnega dela decidue (decidualno spremenjeni endometrij) nekrotizira in se izvoči z ostalimi ostanki in krvjo. Iz spodnjega dela bazalnega sloja se prične regeneracija endometrija, ki traja povprečno tri tedne po porodu. Celjenje ležišča placente je počasnejše in traja šest do sedem tednov (4).

Velikost same maternice se po porodu hitro manjša. Med krči se pretok krvi v miometriju zmanjša, kar sproži razgradnjo mišičnih vlaken. Večinoma upada velikost miocitov, manj njihovo število. V procesu avtolize se razgradijo tudi vezivna vlakna. Velikost celic se dodatno zmanjša zaradi izgube in resorpcije vode. Ponovno se oblikujeta maternični vrat in kanal, ki je 48 ur po porodu prehodni le še za en prst. Zunanje maternično ustje je dokončno oblikovano 4 do 5 tednov po porodu. Po prvem porodu spremeni obliko iz okroglega v prečno razavo. V prvem tednu se maternica zmanjša na polovico, po 6 tednih pa ima povprečno že normalno velikost in je ne moremo več zatipati skozi sprednjo trebušno steno (5).

Nožnica je po porodu edematozna, vendar mišična plast že v nekaj dneh pridobi osnovni tonus, epitelij pa ostane zadebeljen in krhek vsaj dva do tri tedna.

Normalni tonus ligamentov, ki vpenjajo notranje reproduktivne organe v prostor male medenice, se povrne šele po 6 tednih.

Poporodna hiperemija in edem zajameta vse organe male medenice. Stena sečnega mehurja, ki je bila med porodom stisnjena ob medenični obroč, je zadebeljena, manj občutljiva, lahko pride tudi do zastajanja urina, ki ga dodatno zadržuje edematozna zožena sečnica. V nekaj urah spremembe izzvenijo.

3 Fiziološke spremembe v telesu kot celoti

Zaradi velikih hormonskih sprememb po rojstvu placente, je najbolj očitno povečano izločanje vode iz telesa. Diureza naraste do 3 l/dan med drugim in četrtem dnevom po porodu. Volumen plazme se zmanjša in naraste hematokrit. Če je skupna izguba krvi po porodu normalna, se koncentracija hemoglobina v nekaj dneh vrne do vrednosti pred nosečnostjo.

Zvečano koagulabilnost krvi in blago levkocitozo opazujemo do dva tedna po porodu. V tem času ostane zvečana serumska koncentracija fibrinogena in z njim tudi sedimentacija krvi (3).

Pulz je po porodu normalen, enako velja tudi za krvni tlak. Minutni volumen srca ostane povečan 48 ur po porodu zaradi zvečanega venskega priliva. V prvih dveh tednih se spremembe vrnejo na normalne vrednosti.

Pospešeno izplavljanje vode omogočata že v nosečnosti zvečan pretok krvi skozi ledvice in zvečana glomerularna filtracija. V nekaj dneh adaptacija izgine, vračanje dilatiranih uretrov in renalnih pelvisov do normalne velikosti pa je počasnejše, dva do osem tednov po porodu.

Tonus mišic sprednje trebušne stene se počasi popravlja, mehka stena vrne trebuhu zunanjo obliko šele po nekaj tednih. Podobne spremembe se dogajajo tudi v mišicah medeničnega dna. Ohlapnost je lahko prisotna tudi nekaj mesecev in kljub vajah ostaneta premi mišici razmaknjeni in žensko spremlja inkontinenca.

Počasi se spreminja tudi koža. Strije, ki so rožnate, postanejo svetle v nekaj mesecih po porodu. Z enako dinamiko izginja kožna hiperpigmentacija.

Zaradi delovanja progesterona v nosečnosti na črevesje, je po porodu prisotna fiziološka obstipacija.

4 Menstruacijski cikel

Z rojstvom placente se v materini krvi zelo zmanjša koncentracija horionskega gonadotropina, ki izgine iz cirkulacije dva tedna po porodu. Koncentraciji FSH in LH sta majhni in počasi naraščata glede na trajanje dojenja. Stimulacija bradavic in visoke vrednosti prolaktina zavirata delovanja hipotalamusa in vzdržujeta zmanjšano izločanje gonadotropinov. Prva menstruacija se pojavi proti koncu puerperija, povprečno med 45. in 56. dnevom po porodu (3). Krvanitev ni nujno menstruacija, ampak prekinitvena krvavitev zaradi anovulatornega ciklusa.

Prvi ciklusi so navadno brez ovulacije, v kasnejših mesecih pa kljub laktaciji nastopi ovulacija, ki ji sledi menstruacija.

5 Zapleti v poporodnem obdobju

Najresnejši zaplet poporodnega obdobja je krvavitev, ki jo opredelimo kot zgodnja in pozna. Za zgodnjo krvavitev imamo vsako krvavitev iz genitalnega trakta, ki preseže 500 ml v prvih 24 urah po porodu. O pozni poporodni krvavitvi pa govorimo, kadar nastopi krvavitev po 24 urah po porodu (1).

Pozne krvavitve lahko nastopijo tudi doma, ko je otročnica že zapustila porodnišnico. Vzroki so lahko počasnejše involucijske spremembe maternice, vnetja, ostanki placente in krvavitve iz poškodb mehke porodne poti (spodnji del maternice, maternični vrat, nožnica, zunanje spolovilo in mišice medeničnega dna).

Če je maternica večja in mehkejša v primerjavi z velikostjo, ki ustreza času po porodu, govorimo o subinvoluciji maternice. Spremlja jo lahko tudi spremenjena količina in barva čišče. Pogosto pride tudi do zastoja čišče ali celo do lohometre, ker se cervikalni kanal zapre s

koaguli in ostanki ovojev. Vzrok subinvolucije je lahko dolgotrajni porod, preraztegnjenost miometrija (mnogoplodna nosečnost, velik plod, mnogorodnica, zvečana količina plodovnice), največkrat pa vnetje.

Endometritis je najpogostejša oblika poporodne okužbe in je omejena na sluznico. Pokaže se nekaj dni po porodu, z visoko telesno temperaturo, glavobolom in splošnim slabim počutjem. Maternica je boleča in čišča je povečana in spremenjena. Neprijeten vonj čišče je vedno znak vnetja z anaerobi, pri aerobih pa spremenjenega vonja ne zaznamo. Povzročitelji so običajno endogene bakterije, med eksogenimi pa stafilokoki in streptokoki. Že pri sumu na endometritis vzamemo cervikalni bris za določitev vrste povzročitelja. Ustrezna terapija je antibiotik: ampicilin ali cefalosporin, uporablja se tudi amoksicilin s klavulonsko kislino ali cefalosporin II. generacije (6).

Zelo pomembna je tudi anogenitalna nega in umivanje rok.

Sum na **ostanke placente** v maternični votlini preverimo z ultrazvočno preiskavo. Sledi ji kiretaža ali histeroskopska odstranitev zaostalega trofoblastnega tkiva.

Med **poškodbami mehke porodne poti** prevladujejo raztrganine presredka in nožnice, k ranam pa spada tudi epiziotomija. Epiziotomija, ki se celi per primam ne potrebuje nobenega zdravljenja, rana mora biti suha in čista. Edem zmanjšujemo s hlajenjem.

Pri nepravilnem celjenju poškodb mehke porodne poti lahko pride do okužb. Nekaj dni po porodu postane okolica rane edematozna, pojavi se bolečina in rdečina. Rana se prekrije z sivozeleno nekrotično maso. Lokalna antibiotična terapija in izpiranje ran z dezinfekcijskimi raztopinami prepreči širjenje, če pa se v rani nabira gnoj, je potrebno šive odstraniti in omogočiti drenažo rane.

Med pogostejše poporodne okužbe uvrščamo tudi **okužbe sečil**. Pojavijo se konec prvega tedna po porodu in so predvsem posledica poškodb, kateterizacije, staze in retence urina. Glavni povzročitelj so koliformne bakterije. Cistitis spremlja boleča mikcija, disurične težave in blago zvečana telesna temperatura. Če ne pričnemo takoj z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem, se okužba lahko razširi do ledničnega pelvisa, ki vodi v pielonefritis. Možnost vnetja se poveča, če urin zaostaja ali otročnica urinira prereditko. Močne bolečine zmanjšujemo z analgetiki (1).

6 Laktacija

Je tvorba mleka v dojkah. Poteka v dveh oz. treh stopnjah.

6.1 Laktogeneza I

Laktogeneza I prične v sredini nosečnosti, ko mlečni žlezi začneta tvoriti manjše količine izločka (mleziva ali kolostruma). V času nosečnosti je izločanje mleka zavrtlo zaradi visokih plazemskih koncentracij progesterona (7) in verjetno (pri ljudeh) tudi estrogena. Študije nakazujejo, da so za razvoj mlečnih alveolov potrebni in za kasnejše uspešno dojenje pomembni progesteron (8), prolaktin (9) in verjetno tudi placentalni laktogen.

Za nastop laktogeneze II. stopnje je potreben razvit epitelij mlečnih žlez, stalna raven prolaktina v krvi blizu 200 ng/ml in omenjeno

zmanjšanje ravni progesterona. Kolostrum, ki nastaja med nosečnostjo in nekaj dni po porodu vsebuje relativno visoke koncentracije natrija in klorida, zaščitnih molekul, kot so imunoglobulini in laktoferin, nizka pa je koncentracija laktoze, odsoten je kazein (10).

6.2 Laktogeneza II

Laktogeneza II. stopnje nastopi ob začetku obilnega izločanja mleka iz dojk v prvih 4 dneh po rojstvu, ko pride do postopnega znižanja progesterona v krvi. Prvo znatno povečanje izločanja mleka nastane po 30 do 40 urah po rojstvu, ko »pride mleko« v dojke.

Laktacija ali laktogeneza III. stopnje (galaktopoeza) se nadaljuje dokler se mleko redno odstranjuje iz dojk (sesanje otroka, umetno izbrizgavanje). Odvisna je tudi od dobro delujoče hipotalamo-hipofizne osi, ki uravnava prolaktin in oksitocin, ter od ustrezne pripravljenosti žleznega tkiva dojk.

Senzorni živčni končiči, ki so v bradavicah in v kolobarjih dojk, se ob sesanju vzdražijo. Po aferentni živčni poti dražljaji prehajajo po hrbtenjači v mezencefalon, od tam v hipotalamus, ki spodbudi tvorbo in izločanje prolaktina iz adenohipofize z zavoro PIF (**p**rolactin-inhibiting **f**actor) – dejavnika zavore izločanja prolaktina. Prolaktin, ki je hormon sestavljen iz 198 aminskih kislin, z molekularno težo 23.000, nato v dojkah spodbuja nastajanje in izločanje mleka. (11).

Tako novorojenček 5. dan po rojstvu v povprečju prejme od 500 do 750ml mleka, kar je v primerjavi s količino in sestavo kolostruma (od 50 do 100ml/dan) znatna količinska in kakovostna sprememba (12). Hitrejša sprememba v sestavi nastajajo v prvih 4 dneh iz kolostruma v prehodno mleko, ki se nato po 14 dneh laktacije postopoma spremeni v zrelo mleko. Počasnejše spremembe se nato dogajajo pri sestavinah zrelega mleka v celotnem poteku laktacije (10).

V prvih 4 dneh po porodu poteka sinteza mleka neodvisno od stimulacije dojk. V tem času so ravni prolaktina v krvi pri doječih in ne doječih otročnicah enake (13). Za nadaljevanje in vzdrževanje laktacije je ob ustreznih tvorbi in sproščanju mleka v alveole ter žlezna izvodila nujno redno praznjenje dojk. Zmanjšano sesanje dojk pomeni manjšo stimulacijo za izločanje prolaktina iz adenohipofize. Ustrezne osnovne ravni prolaktina v krvi doječe matere pa so v prvem tednu dojenja nujne za tvorbo mleka in se prav ob pogostem sesanju povečujejo. Drugi pomemben hormon za dojenje je oksitocin, ki se izloča iz nevrohipofize in brez katerega otročnica ne bo mogla dojeti, ker ne bo prisoten refleks iztiskanja mleka (let-down refleks).

Iztekanje mleka iz dojk omogoča krčenje mioepitelijskih celic, ki s svojimi podaljški, kot košare ovijajo mlečne alveole, skladišča mleka, ki stalno nastaja. Ko začne otrok sesati dojko (stimulacija živčnih končičev v bradavici in kolobarju) ali že ob njegovem joku, ali celo ob materini pripravi na dojenje, se iz nevrohipofize doječe matere izloča nonapeptid oksitocin, ki ga kri prinese do dojk. Tam se veže na specifične receptorje mioepitelijskih celic, povzroči njihovo krčenje ter s tem potiskanje mleka v izvodila. V mlečnih izvodilih oksitocin pospešuje prehod mleka s krčenjem longitudinalno položenih podaljškov mioepitelijskih celic, ki skrajšujejo in širijo svetline za lažji pretok proti bradavicam. Proces pri katerem se mleko iztiska iz dojk imenujejo »let-down« refleks ali refleks iztiskanja mleka (2). Že dolgo je tudi znano, da bolečina ali psihološki stres zmanjšujeta izločanje mleka (14). Fiziološka podlaga temu je zavora izločanja oksitocina

(15). Močan inhibitor izločanja oksitocina je etilni alkohol, ki odvisno od odmerka zavira iztiskanje mleka (16). Pri eksperimentalnih živalih so dokazali možganske vplive oksitocina, ki naj bi imel vlogo pri spodbujanju materinskega vedenja (17).

Količino izločenega mleka uravnava ob ostalih že omenjenih, tudi dva lokalna dejavnika. V mleku sesalcev so našli beljakovino, ki so jo poimenovali »FIL« (feedback inhibitor of lactation). Kadar v dojki mleko zastaja, se povečuje koncentracija lokalnega beljakovinskega zaviralca, ki zmanjša tvorbo mleka (18). Drugi dejavnik lokalnega nadzora nad tvorbo in izločanjem mleka pa bi lahko bilo tudi raztegotanje alveolarnih celic, ko bi prenapolnjenost alveolov povzročila zmanjšanje nastajanja mleka (19).

7 Celični mehanizmi nastajanja in izločanja mlečnih sestavin

V stenah mlečnih alveolov so epiteljske celice, ki jih imenujejo laktociti. To so kuboidne celice v katerih nastajajo in ob ali skozi katere na 5 načinov lahko prehajajo molekule iz krvi, se izločajo v svetline alveolov ter tvorijo mleko. Vseh pet načinov poteka hkrati in pretvarja predstopnje iz krvi ali intersticija dojk v sestavine mleka. Nekatere od teh poti, kot sta eksocitoza mehurčkov z beljakovinami in transcitoza imunoglobulinov, so podobne prehajanju molekul skozi epitelije mnogih tkiv. Nasprotno pa je mehanizem izločanja maščob specifičen za epitelij dojk.

Ob paracelularni poti nastopajo še 4 mehanizmi izločanja sestavin mleka: eksocitoza, sinteza in izločanje maščob, prenos molekul preko apikalne membrane in transcitoza intersticijskih molekul (2).

7.1 Eksocitoza

Tako se izloča večina sestavin vodnega dela mleka. Izločanje začne v celičnem jedru s sintezo mRNA (informacijska ribonukleinska kislina), ki je model za beljakovinsko sintezo. Nastale beljakovine prehajajo v endoplazmatski retikulum, kjer se zvijejo, preoblikujejo in nato prenesejo skozi Golgijev aparat, kjer sodelujejo pri nastanku mehurčkov (veziklov). Sekretorni mehurčki (vezikli) se pomikajo skozi celice do plazemske opne, kjer z eksocitozo vsebino izpraznijo v alveolarno svetlino (mleko).

7.2 Sinteza in izločanje maščob

V gladkem endoplazmatskem retikulumu epitelnih celic dojk iz maščobnih kislin in glicerola nastajajo kapljice triacilglicerolov. Združujejo se v kapljice, ki se prenašajo na alveolarni del epitelnih celic. Maščobne kapljice izbočijo apikalno membrano in se postopoma z njo ovijejo. Brstijo in se ločijo od celic kot mlečno-maščobni globuli, ki vsebujejo ob maščobah tudi fosfolipidni membranski ovoj ter občasno tudi manjše dele citoplazme (20). Tako se v mleku lahko nahaja katera koli sestavina citoplazme laktocitov.

Membrana, ki obdaja mlečno-maščobne globule ima dvojno funkcijo: je osnovni dietni vir fosfolipidov in hkrati preprečuje zlivanje maščobnih kapljic v velike kaplje, ki bi se težko izločale.

7.3 Prenos skozi apikalno membrano

Za razliko od ostalih poti izločanja mleka je ta način manj raziskan. Na živalskih modelih so ugotovili, da bi se v mleko tako lahko prenašali

natrij, kalij, klorid, monosaharidi in voda (21). Preko membrane niso prehajali kalcij, fosfat in citrat. Sklepajo, da ta način prehoda za nekatere manjše molekule ni možen.

7.4 Transcitoza intersticijskih molekul

Beljakovinske molekule iz intersticijskega prostora lahko prehajajo v mleko preko žleznega epitelija na dva načina – s transcitozo in po paracelčni poti. Med laktacijo je paracelčna pot zaprta z medceličnimi povezavami (tight junctions), zato ostaja za prehod beljakovin iz intersticija v mleko samo transcitoza. Največ raziskav transcitoze je bilo povezanih s prehodom molekul slgA (sekretorni imunoglobulini razreda A), ki jih tvorijo plazmatke v intersticiju mlečnih žlez ali nastajajo drugod v telesu. Molekule IgA se vežejo na receptorje na bazalni površini žleznih epitelnih celic. Celotni kompleks IgA+receptor z endocitozo vstopa v celice in se prenese do apikalne opne, kjer se zunanji del receptorja in IgA odcepita ter izločita v mleko kot slgA. Odcepljeni del receptorja se imenuje sekretorna komponenta in izločena molekula je slgA (22). Po tej ali podobnih poteh prehajajo iz plazme v mleko številne beljakovine, hormoni in rastni dejavniki, kot so serumski albumin, inzulin, prolaktin in inzulinu podoben rastni faktor-1.

7.5 Paracelčna pot izločanja

Paracelularna ali obcelična pot je prehod molekul v mleko med celicami. Ob polni laktaciji je oviran obcelični prehod celo za molekule z majhno molekularno težo, zaradi tesnilom podobnih struktur, ki jih imenujejo »tesni stiki« (tight junctions) in povezujejo sosednje epitelne celice med seboj (23). Čeprav za imunske celice kaže, da lahko z diapedezo prehajajo med epiteljskimi celicami v mleko, pa se tesni stiki za njimi ponovno zaprejo (24). Ob mastitisu ali po involuciji žleznega epitela pričnejo povezave med celicami puščati in omogočajo sestavinam iz intersticija neoviran prehod v mleko. Ob odprtih med celičnih tesnih stikih so v izločku mlečnih žlez visoke koncentracije natrija in klora, kar je lahko koristno za diagnosticiranje problemov v dojkah (25).

8 Sestava ženskega mleka

Žensko mleko je kompleksna tekočina z različnimi fazami, ki jih je mogoče ločiti med seboj s fizikalnimi metodami (1).

Kadar žensko mleko nekaj ur stoji ali ga kratek čas centrifugiramo z majhnimi obrati, se mlečno-maščobni globuli, ki jih sestavljajo pretežno trigliceridi, ločijo v zgornjo plast – smetane, pod njo ostane plazemska faza mleka. Mlečne maščobe sestavljajo še holesterol, fosfolipidi in steroidni hormoni.

Celični elementi v ženskem mleku so pretežno odlučene epiteljske celice, makrofagi, nevtrofilni granulociti in limfociti, ki pa zasedajo majhen volumski del mleka.

Kazeinski miceli sestavljajo posebno fazo, ki jo je mogoče ločiti ob centrifugiranju s hitrimi obrati ali ob zakisanju mleka. Te molekule dajejo mleku značilno belo barvo.

Vodni del mleka, ki ga imenujejo tudi sirotka, je tekočina, ki ostane po izločitvi kazeina in maščob iz mleka. To je raztopina specifičnega mlečnega sladkorja (disaharida laktoze), mlečnih beljakovin (razen

kazeina), kot so laktoferin in slgA, monovalentnih ionov (natrij, kalij, klorid, citrat, kalcij, prosti fosfat) in večine ostalih manjših vodotopnih sestavin mleka.

Sestava zrelega ženskega mleka, ki se prične tvoriti po prvih 14 dneh dojenja, je relativno stalna. Z materino dieto pa se lahko spreminja vsebnost maščobnih kislin v njenem kolostrumu in mleku (26). Na splošno je malo sestavin mleka kritično odvisnih od materine prehrane. Taki sta vitamin B₁₂ pri strogih vegetarijankah (27) in selen (28).

Koncentracije prehranskih snovi v mleku so dokaj neodvisne od materine presnove. Za večino mlečnih sestavin so sekretorni mehanizmi ločeni od mehanizmov, ki pri materah nadzirajo pretok hranil. Zato je dojenim otrokom na voljo zadostna količina materinega mleka primerne sestave tudi ob nepopolni prehrani doječih mater.

Med mnogimi snovmi v majhnih koncentracijah nastopajo različni encimi, vitamini, oligosaharidi, elementi v sledovih ter rastni dejavniki, katerih izločanje in delovanje še ni dokončno pojasnjeno (2).

9 Mastitis

Mastitis je vnetje mlečnih žlez oz. dojk zaradi okužbe, ki jo povzročijo bakterije kot so *Staphylococcus aureus*, *Echerichia coli* in redkeje *Streptococcus*. Mesto vstopa povzročitelja v dojko je lahko skozi mlečna izvodila, skozi razpoke na bradavici (fisure) v limfatične vode dojke ali razširitev okužbe preko krvi.

Klinični znaki mastitisa so nenaden dvig telesne temperature nad 38,5 stopinj Celzija ali več, mrzlica in splošno slabo počutje z občasnim bruhanjem. Na prizadeti dojki je rožnato rdeč, občutljiv, topel in otekel trikoten predel.

Dejavniki, ki lahko privedejo do nastanka mastitisa so: slabo praznjenje dojk, prisotnost bakterij in zmanjšana materina odpornost zaradi utrujenosti ali stresa. Ovirano praznjenje dojk je lahko tudi posledica pretesnih oblačil, ki pritiskajo na dojko, kar povzroči zamašitev izvodil. Če je stanje dovolj zgodaj ugotovljeno lahko z lokalno masažo, toplimi oblogami in počitkom preprečimo napredovanje v polno izražen mastitis. Izpuščanje obrokov dojenja lahko povzroči prenapetost dojk, zamašitev izvodil in nato mastitis. Razpokane ali boleče bradavice lahko napovedujejo problem bolj zaradi tega ker se matere izogibajo temeljitemu praznjenju dojk (10).

Ocene pogostnosti mastitisa v prvih 6 mesecih dojenja se gibljejo med 3 in 33% (29).

Med zaplete v poteku mastitisa sodi ponovitev vnetja v dojki ali napredovanje v absces dojke, kar lahko po oceni avstralskih avtorjev nastane v 3%. V isti kohorti doječih mater so imeli 17% žensk z mastitisom (30).

Ukrepanje ob mastitisu se prične s preprečevanjem zastajanja mleka v dojkah s pogostim in učinkovitim odstranjevanjem mleka. V pomoč je masaža prizadete dojke od predela z zastojem proti bradavici. Za zdravega, donošenega otroka med mastitisom matere ni nobene ovire za nadaljevanje dojenja.

Ibuprofen je učinkovit, kot proti vnetno in proti bolečinsko sredstvo in se ob uporabi običajnih odmerkov ne izloča z materinim mlekom.

Dokler so simptomi mastitisa blagi in trajajo manj kot 24 ur običajno zadostujejo opisani konzervativni ukrepi. Kadar se med 12 in 24 urami simptomi ne izboljšajo, ali je ženska akutno bolna, je priporočljivo ustrezno antibiotično zdravljenje. Glede na možne povzročitelje priporočajo na penicilinazo odporne peniciline, kot so dikloksa ali flukloksacilin. Pri alergiji na penicilin so primerni cefalosporini prve generacije ali klindamicin. Mnogi strokovnjaki priporočajo od 10 do 14 dnevno zdravljenje, kar pa ni bilo preverjeno s kontroliranimi raziskavami (31).

10 Zaključek

O fizioloških in psihičnih spremembah pri zdravih otročnicah malo razmišljamo, naša pozornost je predvsem usmerjena v nosečnost. Spremembe so precej hitrejše kot prilagoditve na nosečnost in zavedamo se jih šele, ko nastopijo zapleti. Maternalna umrljivost je eden najpomembnejših kazalcev vitalne statistike ter indikator razvitosti in uspešnosti varovanja reproduktivnega zdravja nekega okolja. Znanje in razumevanje poporodnega obdobja je tudi osnova vodenja puerperija pri otročnicah s kroničnimi boleznimi.

Dojenje je po priporočilih mnogih strokovnih teles najboljša naravna začetna prehrana za novorojenčke. Izključno dojenje naj traja do 6. meseca otrokove starosti in nato ob ustreznih dopolnilni prehrani do drugega leta ali po želji še dalj (32). Pomen, ki ga ima ta način hranjenja za rast in razvoj v prvih in tudi kasnejših letih življenja tako za otroka, kot za doječo mati, odsevajo in utrjujejo številne raziskave in ugotovljena dejstva o fiziologiji laktacije.

11 Literatura

1. Pajtar M. Puerperij – poporodno obdobje. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, ur. Nosečnost in vodenje poroda. Cankarjeva založba, 1994; 236-40.
2. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. In: Schanler KJ, ed. Breastfeeding 2001. Part I. The evidence for breastfeeding. *Ped Clin N Am* 2001; 48 (1): 13-34.
3. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. The Puerperium. In: Williams Obstetrics, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005: 695-710.
4. Blaustein A. Placentation. In: Pathology of the female genital tract. Springer Verlag, 1977: 638-645.
5. Šajina Stritar B. Fiziološka involucija maternice po porodu – ultrazvočno spremljanje. V: Novak-Antolič Ž, ur. VIII. Novakovi dnevi, Poporodno obdobje: (mati in otrok). Zdrženje za perinatalno medicino, 2007: 29-39.
6. Ogrizek Pelkič K. Genitalni infekti po porodu. Definicije, diferencialna diagnoza. V: Novak Antolič Ž, ur. VIII. Novakovi dnevi, Poporodno obdobje: (mati in otrok). Zdrženje za perinatalno medicino, 2007: 124-129.
7. Kuhn NJ. Progesterone withdrawal as the lactogenic trigger in the rat. *J Endocrinol* 1969; 44: 39-54.
8. Humphreys RC, Lydon J, O'Malley BW, Rosen JM. Use of PRKO mice to study the role of progesterone in mammary gland development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 343-54.

9. Ormandy CJ, Binart N, Kelly PA. Mammary gland development in prolactin receptor knock out mice. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997; 2: 355-63.
10. Allen JC, Keller RP, Archer PC, Neville MC. Studies in human lactation: 6. Milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 69-80.
11. Lawrence RA, Lawrence RM. Physiology of lactation. In: Lawrence RA, Lawrence RM eds. *Breastfeeding. A guide for the medical profession*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p. 65-104.
12. Neville MC, Keller RP, Seacut J, Lutes V, Neifert M, Casey C, et al. Studies in human lactation: Milk volumes in lactating women during the onset of lactation and full lactation. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1375-86.
13. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V, Cinquerui E, Proto S, Montoneri C. Spontaneous fluctuations of human placental lactogen during normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 506-9.
14. Newton M, Newton NR. The let-down reflex in human lactation. *J Pediatr* 1948; 33: 698-704.
15. Ueda T, Yokoyama Y, Irahara M, Aono T. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 259-62.
16. Cobo E. Effect of different doses of ethanol on the milk-ejecting reflex in lactating women. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 817-21.
17. Keverne EB, Kendrick KM. Maternal behaviour in sheep and its neuroendocrine regulation. *Acta Paediatr* 1994; 397(suppl): 47-56.
18. Wilde CJ, Addey CV, Bryson JM, Finch LM, Knight CH, Peaker M. Autocrine regulation of milk secretion. *Biochem Soc Symp* 1998; 63: 81-90.
19. Millar ID, Barber MC, Lomax MA, Travers MT, Shennan DB. Mammary protein synthesis is acutely regulated by the cellular hydration state. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230: 351-5.
20. Houston GE, Patton S. Factors related to the formation of cytoplasmic crescents on milk fat globules. *J Dairy Sci* 1990; 73: 2061-6.
21. Linzell JL, Peaker M. Mechanism of milk secretion. *Physiol Rev* 1971; 51: 564-97.
22. Monks J, Neville MC. Albumin transcytosis across the epithelium of the lactating mouse mammary gland. *J Physiol* 2004; 560: 267-80.
23. Nguyen DAD, Neville MC. Tight junction regulation in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3:233-46.
24. Lin Y, Xia L, Turner JD, Zhao X. Morphologic observation of neutrophil diapedesis across bovine mammary gland epithelium in vitro. *Am J Vet Res* 1995; 56: 203-7.
25. Morton JA. The clinical usefulness of breast milk sodium in the assessment of lactogenesis. *Pediatrics* 1994; 93: 802-6.
26. Fidler N, Koletzko B. The fatty acid composition of human colostrum. *Eur J Nutr* 2000; 39 (1): 31-7.
27. Specker BL, Black A, Allen L, Morrow F. Vitamin B-12: low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 1073-6.
28. Mannan S, Picciano MF. Influence of maternal selenium status on human milk selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 95-100.
29. Buescher ES. Human milk and infectious diseases. In: Hale WT, Hartmann P, eds. *Textbook of human lactation*. Amarillo, Texas: Hale Publishing; 2007. p. 193-212.
30. Amir LH, Forster D, McLachlan H, Lumley J. Incidence of breast abscess in lactating women: a report from Australian cohort. *BJOG* 2004; 111: 1378-81.
31. Neifert MR. Clinical aspects of lactation: promoting breast-feeding success. *Clin Perinatol* 1999; 26: 281-306.
32. Protection, promotion and support of breastfeeding in Europe: a blueprint for action. Final Draft. Dublin: Unit for Health Services Research and International Health, IRCCS Burlo Garofolo; June 2004.

Zdravila med dojenjem

Drugs in lactation

Nataša Nagelj Kovačič, Aleš Mrhar

Povzetek: Dojenje je najbolj naraven način hranjenja otroka v prvih mesecih življenja in ima mnogo prednosti tako za dojenčka kot za mater. Veliko mater mora po porodu uporabljati zdravila. Večina učinkovin prehaja v materino mleko, kar lahko predstavlja tveganje za dojenčka. Tveganje za dojenčka je odvisno od odmerka zaužitega zdravila preko mleka, stopnje razvitosti organov, odgovornih za farmakokinetične procese pri dojenčku in učinka zdravila na dojenčka ter laktacijo. Če je le mogoče, izberemo učinkovino, ki je na dojenčkih dobro proučena in se pri doječih materah že dolgo uporablja.

Ključne besede: zdravila med dojenjem, dojenček, sladkorna bolezen, hipertenzija, epilepsija, depresija, akutna infekcija

Abstract: Lactation is natural way of feeding and has many benefits for mother and her suckling infant. Many mothers are required to use drugs during breastfeeding. Almost all drugs transfer into breast milk and this may carry a risk for breastfed infant. Factors such as the dose received via breast milk, and the pharmacokinetics and the effect of the drug in the infant need to be taken into consideration. When possible well known and commonly used drugs should be used during lactation.

Key words: drugs in lactation, suckling infant, diabetes, hypertension, epilepsy, depression, acute infection

1 Uvod

Dojenje je nesporno najboljša odločitev matere in ima mnogo prednosti tako za dojenčka kot za mater. Za dojenčka predstavlja najprimernejšo prehrano v prvih mesecih življenja, pa tudi zaščito pred bakterijskimi, virusnimi in parazitskimi črevesnimi infekcijami ter zmanjšuje pogostost razvoja alergijskih bolezni, sistemskih infekcij in kroničnih otroških bolezni (1, 2). Kljub vsemu pa obstaja tudi nekaj kontraindikacij za dojenje. To so hude materine bolezni, tudi okužba s HIV, zasvojenost z drogami in galaktozemija pri dojenčku (1).

Dojenja med zdravljenjem matere ni nujno prekinjati, še manj se sme ukinjati zdravljenje matere (2). Čeprav večina učinkovin prehaja v materino mleko, je količina učinkovine, ki jo dojenček zaužije majhna in navadno ne predstavlja tveganja zanj. Kljub temu pa obstaja nekaj učinkovin, ki so med dojenjem absolutno kontraindicirane. Te učinkovine so amiodaron, citostatiki, kloramfenikol, ergot alkaloidi, jodidi, litij, radiofarmaceutiki, retinoidi in kronična uporaba tetraciklinov (1).

Ameriška akademija za pediatrijo (American Academy of Pediatrics – AAP) že od leta 1983 vsakih nekaj let obnovi seznam farmakoloških in kemičnih snovi, ki prehajajo v materino mleko in opredelijo njihov vpliv na dojenčka ali laktacijo. Ti sezname dandanes predstavljajo osnovo pri predpisovanju zdravil doječim materam (3).

Glavna skrb matere med uporabo zdravil ob dojenju je namenjena izpostavljenosti dojenčka zdravilom in njihovim kratkotrajnim ter dolgotrajnim vplivom na zdravje in razvoj dojenčka. Poleg direktnih neželenih učinkov se pri odločitvi o primernosti učinkovine za uporabo pri doječih materah upošteva tudi njihov morebitni vpliv na zmanjšano tvorbo mleka (2). Zaradi raznolikosti medicinskih stanj doječih mater, ki potrebujejo zdravljenje in spremenljivosti izločanja učinkovin v

materino mleko glede na fizikalno-kemijske lastnosti učinkovin je potrebno ovrednotiti varnost dojenja za dojenčka na osnovi tehtanja med koristjo in tveganjem na individualnem primeru (1).

V uvodnem delu prispevka bomo na kratko predstavili dejavnike, ki vplivajo na izpostavljenost dojenčka materinim zdravilom in farmakokinetiko pri novorojenčku. V drugem delu prispevka pa se bomo osredotočili na varnost dojenja ob zdravljenju nekaterih kroničnih bolezni matere (sladkorna bolezen, hipertenzija, epilepsija, depresija) in zdravljenju akutnih infekcij.

2 Izpostavljenost dojenčka učinkovinam iz materinega mleka

Transportni mehanizmi izločanja učinkovin v materino mleko

Učinkovine se v glavnem izločajo v materino mleko s pasivno difuzijo. Celokupni obseg in hitrost izločanja učinkovin v materino mleko sta odvisna od stopnje laktacije (zgodnja ali zrela tvorba mleka), fizikalno-kemijskih lastnosti učinkovine (pKa, topnost v lipidih, molekulska masa), karakteristik bolnika (koncentracija učinkovine v materinem mleku, vezava na proteine) in sestave mleka (vodeno, bogato na lipidih, bogato na proteinih, pH mleka). V času produkcije kolostruma so alveolne celice razmaknjene in med njimi lahko prosto difundirajo proteini. Gre za t.i. paracelularno difuzijo, ko koncentracija učinkovine v materini plazmi določa hitrost difuzije. Ko se razmiki med alveolnimi celicami zaprejo, poteka difuzija učinkovin v mleko transcelularno (1).

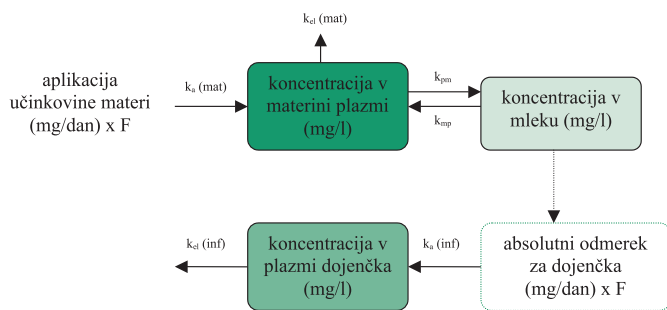
V mleko se izloča prosta (nevezana) in neionizirana učinkovina. Koncentracija učinkovine v materinem mleku je odvisna od materine

plazemske koncentracije. Materina plazemska koncentracija je nižja pri učinkovinah z velikim volumnom distribucije in je spremenljiva pri učinkovinah s kratko biološko razpolovno dobo. Retrogradna difuzija učinkovine (difuzija učinkovine iz mleka nazaj v kri) je mogoča tudi, če si mati ne izčrpa mleka. Učinkovine, ki imajo veliko afiniteto za vezavo na proteine, imajo veliko molekulska maso ali so vodotopne, navadno ne prehajajo v mleko v klinično pomembnih količinah (4).

Ravnotežno porazdeljevanje učinkovine med materino plazmo in mlekom vrednotimo z razmerjem M/P, t.j. razmerje med koncentracijo učinkovine v mleku in materini plazmi. Čeprav je transport mnogih učinkovin v materino mleko pojasnjen s pasivno difuzijo, je za nekatere učinkovine potreben aktiven transport (1).

Dejavniki, ki vplivajo na izpostavljenost dojenčka učinkovinom iz materinega mleka

Slika 1 prikazuje porazdeljevanje učinkovine pri materi in dojenčku. Razmerje hitrostnih konstant porazdeljevanja učinkovine iz materine plazme v mleko in obratno (k_{pm}/k_{mp}) je definirano kot razmerje M/P (1).



Slika 1: Shema prenosa učinkovine z matere na dojenčka preko mleka (1)

Figure 1: Scheme for drug transfer from mother to infant via milk (1)

Izpostavljenost otroka učinkovini iz materinega mleka je odvisna od koncentracije učinkovine v materinem mleku in količine zaužitega mleka. Farmakološka aktivnost učinkovine pri dojenčku pa je odvisna tudi od stopnje razvitosti organov, ki so relevantni za farmakokinetične procese (4).

Koncentracija učinkovine v materini plazmi in mleku je odvisna od dnevnega materinega odmerka in materine hitrostne konstante eliminacije ($k_{el}(mat)$). Absolutni dnevni odmerek za dojenčka je določen s koncentracijo učinkovine v mleku. Veliko učinkovin zapade predsystemskega metabolizmu, ki zmanjšuje količino učinkovine, ki doseže sistemski krvni obtok. Pogosto predpostavljamo, da ima učinkovina z nizko biološko uporabnostjo pri odraslem, tudi nizko biološko uporabnost pri dojenčku. Po absorpciji učinkovine pri dojenčku se koncentracija učinkovine v plazmi dojenčka znižuje z dojenčkovo hitrostno konstanto eliminacije ($k_{el}(inf)$). Hitrost eliminacijskih procesov pri dojenčku je odvisna od gestacijske starosti, ki vpliva na aktivnost jetrnih metabolnih encimov in ledvičnih ekskrecijskih mehanizmov (1).

Absolutni dnevni odmerek dojenčka se navadno izračuna po enačbi 1. Izračun upošteva materino plazemsko koncentracijo učinkovine (C_{mat}), M/P razmerje in volumen zaužitega mleka (V_{inf}). Za volumen

zaužitega mleka se upošteva ocena 0,15 L/kg/dan. Odmerek učinkovine, ki ga prejme dojenček preko materinega mleka, se pogosto prikazuje tudi kot relativni dnevni odmerek dojenčka. Relativni dnevni odmerek dojenčka (enačba 2) je najbolj primeren parameter za vrednotenje varnosti učinkovine med dojenjem. Za učinkovine z relativnim dnevnim odmerkom dojenčka manj kot 10% se predpostavlja varna uporaba med dojenjem, saj je izpostavljenost dojenčka učinkovini preko materinega mleka majhna (1).

Enačba 1: Absolutni dnevni odmerek dojenčka (1)

Equation 1: Absolute infant dose (1)

$$D_{inf}(mg / kg / dan) = C_{mat}(mg / L) \times M / P \times V_{inf}(L / kg / dan)$$

Enačba 2: Relativni dnevni odmerek dojenčka (1)

Equation 2: Relative infant dose (1)

$$\text{relativni odmerek dojenčka (\%)} = \frac{D_{inf}(mg / kg / dan)}{D_{mat}(mg / kg / dan)} \times 100$$

Farmakokinetični procesi pri novorojenčku

Za zdravljenje novorojenčkov je značilna velika raznolikost v farmakodinamskem odzivu, odmerku in farmakokinetičnih procesih. S prilagajanjem odmerka novorojenčku dosežemo optimalno učinkovitost in/ali varnost zdravljenja novorojenčka (5).

Številni dejavniki rasti in razvoja vplivajo na farmakokinetične procese dojenčka (absorpcija, distribucija, eliminacija, metabolizem) in posledično na farmakokinetične profile [maksimalna koncentracija (C_{max}), čas za doseg maksimalne koncentracije (t_{max})] in posledično na parametre, izračunane iz teh profilov [očistek, biološki razpolovni čas, volumen distribucije] (6). Razvojne spremembe pri dojenčkih, ki lahko vplivajo na absorpcijo učinkovine so kislost želodca, hitrost praznjenja želodca in črevesja, absorpcijska površina, zrelost encimskih sistemov v gastrointestinalnem traktu, pomembnih za učinkovine, ki aktivno prehajajo skozi sluznico, permeabilnost gastrointestinalne sluznice ter žolčna funkcija. Na spremenjeno distribucijo učinkovine pri otrocih lahko vplivajo različnost v telesni sestavi, različnost v razmerju med količino vode in maščob v telesu ter različna vezava učinkovine na plazemske in tkivne proteine. Krvno-možganska pregrada še ni popolnoma dozorela in zato endogene snovi lažje prehajajo v centralni živčni sistem. Dozorevanje ledvic, pljuč in drugih poti eliminacije (žolč) so glavni vzrok spremenjene hitrosti eliminacije. Zaradi dozorevanja encimskih sistemov v jetrih, kjer poteka glavnina metabolnih procesov, je tudi hitrost encimsko kataliziranih reakcij pri otrocih drugačna kot pri odraslih. Mehanizmi ledvičnega in jetrnega čiščenja so še nezreli in se hitro spreminjajo (5, 6).

3 Klinični vidiki uporabe zdravil med dojenjem

Splošna priporočila za predpisovanje zdravil doječim materam so usmerjena v zmanjševanje tveganja za dojenčka. Splošni pristopi so ugotoviti, ali se je terapiji mogoče izogniti in kadar je le mogoče uporabiti lokalno zdravljenje. Pri izbiri učinkovine se moramo zavedati,

da učinkovina, ki se lahko varno uporablja v nosečnosti ni vedno primerna za doječe matere. Najprimernejše učinkovine med dojenjem so tiste s kratko biološko razpolovno dobo, visoko afiniteto za vezavo na proteine, nizko biološko uporabnostjo po peroralni aplikaciji in vodotopne učinkovine. Če je le mogoče, izberemo učinkovino, ki je na dojenčkih dobro proučena in se pri doječih materah že dolgo uporablja (3, 4).

Preglednica 1 prikazuje razvrstitev zdravil glede na tveganje za dojenega otroka.

Preglednica 1: Razvrstitev zdravil glede na tveganje za dojenega otroka (7)

Table 1: Drug classification concerning the safety of suckling infant (7)

Skupina	Opredelevitev
L1	Najvarnejša zdravila, brez dokazanih učinkov na dojenega otroka.
L2	Na splošno varna zdravila, z majhnim tveganjem za dojenega otroka.
L3	Dokaj varna zdravila, ni kontroliranih raziskav, možni so zelo majhni, malo nevarni učinki na dojenem otroku.
L4	Tvegana zdravila z dokazanim neugodnim učinkom na laktacijo ali dojenega otroka, indicirana le s posebno pozornostjo.
L5	Običajno kontraindicirana zdravila, raziskave kažejo značilno in znatno tveganje za dojenega otroka.

V preglednici 2 so predstavljene najprimernejše učinkovine in nekatere alternative za zdravljenje alergijskega rinitisa, astme,

Preglednica 2: Pogosto predpisana zdravila v času dojenja (4)

Table 2: Commonly prescribed medications for maternal ailments in lactation (4)

Stanje	Priporočena terapija	Alternativna terapija	PREVIDNO!
Alergijski rinitis	beklometazon, flutikazon, kromolin	cetirizin, loratadin, sedirajoči antihistaminiki, dekongestivi	
Astma	kromolin, nedokromil	flutikazon, beklometazon	
Sladkorna bolezen	inzulin, tolbutamid, gliburid, glipizid	akarboza	metformin, tiazolidindioni
Kardiovaskularne bolezni	hidroklortiazid, metoprolol tartrat, propranolol, labetalol	nifedipin, verapamil, hidralazin, kaptopril, enalapril	atenolol, nadolol, sotalol, diltiazem
Epilepsija	fenitoin, karbamazepin	etosuksimid, valproat	fenobarbiton, primidon
Depresija	sertralin, paroksetin	nortriptilin, dezipramin	fluoksetin
Bolečina	paracetamol, ibuprofen, morfin		naproksen, meperidin
Kontracepcija	mehanska zaščita	gestageni	estrogeni

sladkorne bolezni, kardiovaskularnih bolezni, epilepsijo, depresijo, bolečino in kontracepcijo med dojenjem.

Peroralni antidiabetiki

O uporabi peroralnih antidiabetikov pri doječih materah in njihovem izločanju v materino mleko je le malo kliničnih podatkov (8).

Uporaba **sulfonilsečnin** prve generacije (tolbutamid, klorpropamid) med dojenjem je za doječega otroka varna, kljub prehajanju učinkovin v materino mleko. Sulfonilsečnine druge generacije (glibenklamid, glipizid, gliburid) se zaradi velike vezave na proteine le v majhnem deležu izločajo v materino mleko (4, 9). Ob zdravljenju matere s sulfonilsečnino je potrebno spremljanje neželenih učinkov pri dojenčku (npr. hipoglikemija, zaspanost, zmedenost) (4).

Metformin je med peroralnimi antidiabetiki v času dojenja najmanj zaželen in lahko pri doječemu otroku povzroča resne neželene učinke (laktoacidoza) (4, 9). Ker ima nizko molekularno maso in nizko afiniteto za vezavo na proteine, v velikem deležu prehaja v materino mleko (8).

Akarboza je najboljša izbira za uravnavanje glukoze v krvi pri doječih materah (8). Zaradi slabe absorpcije iz gastrointestinalnega trakta (manj kot 2%), velike molekularne mase in vodotopnosti v materino mleko ne prehaja v klinično pomembni količini (4).

Troglitazon bi teoretično bil primerno zdravilo med dojenjem, saj ima veliko afiniteto za vezavo na proteine in velik volumen distribucije v materinem prostoru ter le v majhnem deležu prehaja v materino mleko (8). Zaradi povezave med zdravljenjem s troglitazonom in jetrnimi odpovedmi s smrtnim izidom, je bilo zdravilo umaknjeno s tržišča. Uporaba drugih **tiazolidindionov** (rozigitazon, pioglitazon) pri doječih materah še ni bilo raziskano (8, 9).

Antihipertenzivi

Doječim materam se pogosto predpisuje zdravila za zniževanje krvnega tlaka. Ta zdravila lahko povzročijo bradikardijo in hipotenzijo pri dojenčku, kar se pri dojenčku kaže kot cianoza (1).

Uporaba **inhibitorjev angiotenzin konvertaze** med nosečnostjo je kontraindicirana. Enalapril, kaptopril in kvinapril imajo zelo nizke relativne odmerke dojenčka (< 2%) in pri dojenčkih ni nobenih poročil o neželenih učinkih (1, 10, 11). Kljub temu je potrebna posebna previdnost pri nedonošenčkih in majhnih dojenčkih. **Antagonisti angiotenzinskih receptorjev** so med nosečnostjo kontraindicirani, med dojenjem pa se jih navadno ne uporablja zaradi pomanjkanja podatkov o neželenih učinkih pri dojenčku (1).

Antagonisti kalcijevih kanalov imajo vsi zelo nizke relativne odmerke dojenčka (nifedipin: 1-2,4%; verapamil: 0,1-1% in diltiazem: 1%). Predpostavljajo, da je njihova uporaba med dojenjem varna (1, 11, 12).

Med uporabo nekaterih **β-lokatorjev** med dojenjem so pri dojenčkih poročali o cianozi in bradikardiji. Zato imajo β-blokatorji z nizkim relativnim odmerkom dojenčka (propranolol: 0,2%; metoprolol: 1,5%) prednost pred tistimi z visokim relativnim odmerkom dojenčka (atenolol: 6,6-19%). Labetalol, ki se uporablja za nosečniško hipertenzijo, ima prav tako nizek relativni odmerek dojenčka (0,6%) (1, 11). V splošnem velja, da med dojenjem raje predpišemo β-blokator z visoko afiniteto za vezavo na proteine, ki slabo prehajajo v materino mleko (11).

Diuretiki se med dojenjem navadno ne uporabljajo, ker zavirajo laktacijo. Kljub temi jih AAP uvršča na listo zdravil, katerih uporaba je med dojenjem varna (10, 11).

Antiepileptiki

Predpisovanje antiepileptika doječi materi je izredno kompleksno in klinično pomembno. Pri nekaterih antiepileptikih podatkov o varnosti za dojenčka primanjkuje, za druge so dostopni podatki iz študij z enkratnim odmerkom ali kratkotrajnih študij. Omejeno je tudi poznavanje praktičnega vpliva koncentracije antiepileptika v materinem mleku na dojenčka kot tudi povezovanje s pojavom neželenih učinkov pri dojenčku (13). Neželeni učinki, ki se pojavijo pri dojenčku so lahko kratkotrajni in tudi dolgotrajni kot posledica delovanja antiepileptikov na razvijajoče se možgane (14).

Kljub izločanju večine antiepileptikov v materino mleko, dojenja v večini primerov ni potrebno prekiniti. Zdravljenje matere s karbamazepinom, valproatom in fenitoinom je z dojenjem združljivo. Uporaba etosuksimida, fenobarbitona in primidona med dojenjem je potencialno nevarno za dojenčka. Navadno je potrebno skrbno spremljati dojenčkove klinične znake. Občasno ali kratkotrajno zdravljenje z benzodiazepini (klobazam, klonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam) med dojenjem je varno, dolgotrajno pa pri dojenčkih povzroča sedacijo in posledično slabo sesanje. O varnosti dojenja med zdravljenjem z novjšimi antikonvulzivi (felbammat, gabapentin, lamotrigin, vigabatrin) je na voljo le malo podatkov in ni izdelanih priporočil o uporabi le-teh med dojenjem. Tako velja, da dojenja ni potrebno prekiniti, a je nujno spremljanje morebitnih neželenih učinkov pri dojenčku (13, 14).

Varnost uporabe antiepileptikov med dojenjem za dojenčka je povzeta v preglednici 3.

V splošnem velja, da mater zdravimo z najnižjim učinkovitim odmerkom, ki je določen s spremljanjem materine plazemske koncentracije. Z izogibanjem dojenja v času najvišje koncentracije antiepileptika v materinem mleku, se zmanjša izpostavljenost dojenčka učinkovini (13).

Preglednica 3: Varnost uporabe antiepileptikov med dojenjem (1)
Table 3: Safety of selected antiepileptic drugs in lactation (1)

Antiepileptik	Relativni odmerek za dojenčka (%)	Komentar
karbamazepin	2,3 – 4,4	Varen med dojenjem. Malo ga prehaja v mleko. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (sedacija).
fenitoin	7,7	Varen med dojenjem. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (sedacija).
valproat	1,6 – 2,6	Varen med dojenjem. Malo ga prehaja v mleko. Spremljati neželene učinke pri dojenčku (hepatotoksičnost, trombociti).
lamotrigin	18,2 – 22,7	Veliko ga prehaja v mleko. Pred uporabo premisliti o alternativnih možnostih, drugače spremljati neželene učinke pri dojenčku.
gabapentin	3,7 – 6,5	malo podatkov
topiramam	15,1	malo podatkov

Antidepresivi

Depresivna stanja imajo dokazano neugodne učinke na starševstvo in razvoj novorojenčka (4, 15). Zaradi velike pogostosti depresije po porodu (13%) so antidepresivi najpogosteje predpisana zdravila med dojenjem. Uporaba le-teh med dojenjem ima signifikantne prednosti za mater in dojenčka (15). Na zdravljenje poporodne depresije ugodno vplivajo antidepresivi, estrogeni, individualna psihoterapija, obiski patronažnih sester na domu in tudi skupinska terapija (16). Dolgotrajna uporaba antidepresivov med dojenjem doslej ni bila proučevana. Uporaba tricikličnih antidepresivov, fluoksetina in citaloprama med nosečnostjo ni povzročila sprememb v kognitivnem razvoju otrok do starosti 5 let (1).

Triciklični antidepresivi se v materino mleko izločajo v zelo nizkih koncentracijah. Za večino tricikličnih antidepresivov (amitriptilin, klomipramin, dezipramin, imipramin, nortriptilin) ni poročil o neželenih učinkih na dojenčka. Med dojenjem se odsvetuje uporaba doksepina zaradi počasne eliminacije njegovega aktivnega metabolita (17). Enkratni dnevni odmerek pred spanjem zmanjša izpostavljenost dojenčka antidepresivom (1, 18, 19).

Selektivni inhibitorji privzema serotonina so med dojenjem zdravilo prvega izbora za zdravljenje depresije. Smiselno je izbrati zdravilo z najnižjo plazemsko koncentracijo pri dojenčku, na primer sertralini ali

Preglednica 4: Varnost uporabe antidepresivov med dojenjem (1)

Table 4: Safety of selected antidepressants in lactation (1)

Antidepresiv/metabolit	Relativni odmerek za dojenčka (%)	Komentar
bupropion	0,7	Varen med dojenjem; razen za matere z epileptičnimi napadi.
citalopram/ demetilcitalopram	0,7-5,9 0,7-1,9	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
escitalopram/ lutni	4,5	Varen med dojenjem. Uporabiti namesto citaloprama, ker je abso-
demilescitalopram	1,7	odmerek S-enantiomera za dojenčka nižji.
fluoksetin/ norfluoksetin	2,6-6,5 2,6-3,4	Varen med dojenjem. Poročajo tudi o neželenih učinkih (kolike, zmedenost, zaspanost, razdražljivost in epileptični napadi).
fluvoksamin	0,2-1,6	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
paroksetin	1,2	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
sertralin/ N-demetilsertalin	0,3-1,0 0,3-1,4	Varen med dojenjem. O neželenih učinkih ni poročil.
venlafaksin/ O-demetilvenlafaksin	3,2 3,2	V mleko prehaja v visokih koncentracijah. Ob skrbnem spremljanju pojava neželenih učinkov se lahko uporablja med dojenjem.

Preglednica 5: Varnost uporabe protimikrobnih učinkovin med dojenjem (ND-pod limito detekcije) (1)

Table 5: Safety of selected antibacterial, antifungal and antiviral drugs in lactation (ND-not detected) (1)

	Rel. odmerek za dojenčka (%)	Komentar
Makrolidi		
eritromicin	1,4	Varen med dojenjem. Poročali so o primeru pojava hipertropične pilorične stenoze pri dojenčku. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
azitromicin	5,8	Varen med dojenjem. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
Kinoloni		
ciprofloksacin	2,6	V mleko prehaja v nizkih koncentracijah. Zaradi možnosti artropatije, hujših psevdomembranoznih kolitisoov izbrati alternativno zdravljenje. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
norfloksacin	ND	Če je mogoče, izbrati alternativno zdravljenje, čeprav je koncentracija v mleku pod limito detekcije.
Drugi		
klindamicin	1,6	Varen med dojenjem. Poročali so o primeru psevdomembranoznega kolitisa pri dojenčku. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
doksiciklin	4	Varen pri kratkotrajni uporabi.
gentamicin	2,1	V mleko prehaja v nizkih koncentracijah. Slaba peroralna absorpcija iz mleka.
metronidazol	9,9-13	Ni poročil o neželenih učinkih na dojenčku, kljub velikemu izločanju v mleko. Odmerek v mleku je signifikantno nižji od terapevtskega. Grenak okus mleka. Ob dojenju le med kratkotrajno uporabo v nizkih odmerkih.
vankomicin	6,6	Nizka biološka uporabnost per os. Varen med dojenjem. Spremljati spremembe dojenčkove črevesne flore.
trimetoprim/ sulfometoksazol		Varen med dojenjem pri dojenčkih starejših od 2 mesecev zaradi povišanja koncentracije bilirubina.
Antimikotiki		
nistatin	ND	V materinem mleku pod limito detekcije.
amfotericin	ND	Zelo nizka biološka uporabnost per os. Odmerek v mleku je signifikantno nižji od terapevtskega.
flukonazol	16,1	Kljub velikemu izločanju v mleko, dojenček prejme le 12% terapevtskega odmerka za profilakso pred glivično kolonizacijo pri nedonošenčkih.
Protivirusne		
aciklovir	1,1	Varen med dojenjem.

paroksetin. Strokovnjaki so mnenja, da je pri dojenčku potrebno spremljanje plazemskih koncentracij selektivnih inhibitorjev serotonina in metabolitov vsaj 2-6 tednov po porodu, da se ovrednoti akumulacija učinkovine v dojenčku (1, 4, 15, 17, 20).

Uporaba fluoksetina med dojenjem je dobro proučena in veliko mater ga dobi tudi med porodom. Kljub temu pa je varnost uporabe med dojenjem vprašljiva. Fluoksetin oziroma njegov aktivni metabolit norfluoksetin ima dolgo biološko razpolovno dobo in se akumulira v materinem mleku. Zato se priporoča izogibanje fluoksetina med dojenjem. Poleg tega se ob povišanih plazemskih koncentracijah fluoksetina in metabolitov pri dojenčku pojavljajo kolike, zmedenost, zaspanost, razdražljivost in epileptični napadi (1, 4, 15, 17, 20).

Varnost uporabe nekaterih antidepresivnih učinkovin med dojenjem je prikazana v preglednici 4.

Protimikrobne učinkovine

Protimikrobne učinkovine so kmalu po porodu in med dojenjem pogosto potrebne za zdravljenje endometritisa, infekcij porodnih ran, mastitisa in drugih akutnih infekcij. Čeprav večina protimikrobnih učinkovin prehaja v materino mleko v majhnih količinah, obstaja velika verjetnost, da uničijo črevesno floro dojenčka in povzročajo hude gastrointestinalne motnje, najpogosteje diarejo (1). Ostaja pa tudi možnost razvoja alergijskih reakcij na nekatere protimikrobne učinkovine pri dojenemu otroku (4).

Dolgotrajna uporaba **penicilinov in cefalosporinov** omogoča dobro poznavanje učinkov teh zdravil tudi pri doječih materah in njihovih otrocih. V glavnem se te učinkovine izločajo v materino mleko le v sledovih. Zato je njihova uporaba med dojenjem varna (1, 21, 22, 23). Klavulanska kislina, inhibitor β -laktamaze, ki je pogosto dodan amoksicilinu za razširitev spektra delovanja, prav tako prehaja v materino mleko. Ker ni nobenih poročil o neželenih učinkov kombinacije amoksicilina in klavulanske kisline, se tudi kombinacija pogosto uporablja med dojenjem (1, 21, 23).

Varnost uporabe drugih protimikrobnih učinkovin med dojenjem je prikazana v preglednici 5.

4 Sklep

Ob skrbno vodeni nosečnosti in upoštevanju navodil zdravnikov v poporodnem obdobju lahko mati v večini primerov doji svojega otroka kljub uporabi zdravil. Večina zdravil prehaja v materino mleko le v nizki koncentraciji in pri dojenčku navadno ne povzroča neželenih učinkov. Pri politerapiji je potrebna večja previdnost zaradi medsebojnih učinkov učinkovin, ki lahko zvišajo koncentracijo uporabljenega zdravila in povišajo količino odmerka, ki ga zaužije dojenček. Pomembno vlogo pa imajo tudi farmacevti v lekarnah, kjer mnoge doječe matere iščejo nasvete za samozdravljenje.

5 Literatura

1. Drug use and breastfeeding. Expert Opin Drug Saf. 2005 Jul;4(4):745-68.
2. Drug excretion into breast milk – overview. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Apr 29;55(5):617-27.
3. American Academy of Pediatrics – Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. Pediatrics. 2001 Sep; 108(3):776-789.
4. Medications in the breast-feeding mother. Am Fam Physician. 2001 Jul 1;64(1):119-26.
5. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Apr 29;55(5):667-86.
6. FDA Guidance for Industry: General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products (DRAFT), 1998.
7. Geršak K, Bratanič B. Zdravila v nosečnosti in med dojenjem. Ljubljana: Pliva, maj 2005.
8. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. Paediatr Drugs. 2002;4(11):755-60.
9. Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift? Ann Pharmacother. 2007 Jul;41(7):1174-80. Epub 2007 May 29.
10. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. Cardiovasc Ther. 2008 Spring;26(1):38-49.
11. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. Hypertens Pregnancy. 2002;21(1):85-95.
12. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. Cardiol Rev. 2004 Jul-Aug;12(4):201-21.
13. Anticonvulsant use during lactation. Drug Saf. 2000 Jun;22(6):425-40.
14. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Epilepsy Behav. 2007 Nov;11(3):263-9.
15. Berle JŠ, Spigset O. Maternal Antidepressant Use and Breastfeeding. Current Medicine Literature: Psychiatry. 2008; 19(2): 33-37.
16. The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressant drugs on nursing infants. J Am Board Fam Pract. 2003 Sep-Oct;16(5):372-82.
17. Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. Drug Saf. 2002;25(13):903-11.
18. The use of psychotropic medications during breast-feeding. Am J Psychiatry. 2001 Jul;158(7):1001-9.
19. Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. J Psychopharmacol. 1999;13(1):64-80.
20. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. Drug Saf. 2007;30(2):107-21.
21. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. Drug Saf. 2003;26(13):925-35.
22. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol. 2006 May;107(5):1120-38.
23. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. Am J Perinatol. 2003 Nov;20(8):405-14.

Samozdravljenje v nosečnosti in med dojenjem

Self-medication in pregnancy and lactation

Mojca Turčin

Povzetek: V prispevku so predstavljena nekatera pogosta stanja v nosečnosti in med dojenjem, ko ženske iščejo pomoč v lekarni, ter ustrezni nefarmakološki ukrepi in zdravila brez recepta, ki so na voljo za njihovo lajšanje.

Gljučne besede: nosečnost, dojenje, samozdravljenje, zdravila brez recepta

Abstract: The article reviews some of the common ailments in pregnant and breastfeeding women that lead them to seek help in pharmacy, the appropriate nonpharmacologic therapy and suitable OTC medications.

Key words: pregnancy, lactation, self-medication, OTC drugs

Uvod

Nosečnost in obdobje dojenja sta čas, ko ženske pogosto prihajajo v lekarno po nasvet, izdelke ali oboje. Farmacevt na osnovi svojega strokovnega znanja in etičnih načel pomaga posameznicam pri odpravljanju manjših zdravstvenih težav, jim predlaga ustrezne nefarmakološke ukrepe ter jih pouči o uporabi zdravil (1).

Tako med nosečnicami in doječimi materami, kot tudi med zdravstvenimi delavci, je precej razširjen strah pred uporabo zdravil v nosečnosti in med dojenjem, ne glede na to, da je na voljo veliko varnih zdravil brez recepta, ki so zelo učinkovita v lajšanju širokega spektra nadležnih simptomov, vključujoč glavobole, bolečine v križu, zaprtje, drisko, znake prehlada idr. Nosečnice in doječe matere tako velikokrat po nepotrebnem trpijo bolečine in prenašajo druge zdravstvene tegobe, ki morda niso dovolj resne, da bi zaradi njih poiskale zdravniško pomoč, so pa dovolj moteče, da vplivajo na delovno učinkovitost, medosebne odnose in vsakodnevne aktivnosti (2). Zdravila so namreč le v dveh do treh odstotkih vzrok za prirojene telesne nepravilnosti (3).

Farmacevt mora zagotavljati ustrezno svetovanje ter imeti dostopne potrebne reference in vire (2). V kolikor namreč strokovnjaki ne nudijo uravnoteženih, z dokazi podprtih informacij o možnostih zdravljenja, so bolnice prepuščene lastni presoji, pri čemer obstaja tveganje neprimerne izbire zdravil. Poleg tega bi se moral vzpostaviti sistem za beleženje uporabe zdravil brez recepta, saj bi bilo tako nedvomno lažje ugotoviti morebitno povezavo s specifičnimi prirojenimi okvarami (4). V Sloveniji so informacije o stopnji tveganja pri uporabi zdravil med nosečnostjo dostopne v Registru zdravil Republike Slovenije, v 24-urni informacijsko svetovalni službi Centra za zastrupitve Kliničnega centra v Ljubljani in kot sestavni del genetskega svetovanja Službe za medicinsko genetiko Ginekološke klinike v Ljubljani (3).

Samozdravljenje in vloga farmacevta

Prvi nasvet farmacevta naj bo vsekakor nefarmakološke narave. V kolikor namreč lahko na tak način zadovoljivo omilimo težavo, se izognemo morebitnemu tveganju, povezanemu z uporabo zdravil (4).

Tako za nosečnice kot tudi za doječe matere velja, naj se izogibajo nepotrebnemu uživanju zdravil in prehranskih dopolnil. Vedno je potrebno pretehtati korist zdravljenja in tveganje, povezano z uporabo posameznega zdravila, tako z vidika matere, kot tudi ploda oziroma otroka. Uporaba zdravil in zdravljenje nosečnice je upravičeno, če korist za njeno zdravje presega tveganje za škodljiv učinek na plod (5).

Za samozdravljenje, ki je omejeno na preprečevanje, lajšanje in odpravljanje simptomov in zdravstvenih težav, ki ne zahtevajo posvetovanja z zdravnikom, je na voljo veliko sredstev. Vsekakor moramo pri svetovanju, še zlasti če gre za nosečnice ali doječe matere, dati prednost zdravilom z dovoljenjem za promet pred drugimi izdelki. Le pri teh je namreč zagotovljeno, da imajo navedena ustrezna navodila, opozorila in previdnostne ukrepe, kar je v primerjavi z npr. prehranskimi dopolnili nedvomno prednost v smislu zagotavljanja kakovosti, varnosti in učinkovitosti (6).

Podatki o varnosti uporabe zdravil brez recepta med nosečnostjo so skopi, saj so zaradi etičnih načel večinoma pridobljeni iz postmarketinških poročil in retrospektivnih študij (7, 8). Pri svetovanju je vedno potrebno upoštevati dejavnike, kot so trajanje nosečnosti in s tem povezana stopnja razvoja zarodka, varnost zdravilne učinkovine, način jemanja, odmerjanje in seveda morebitna druga zdravila, ki jih nosečnica uživa. Smiselno in priporočljivo je svetovati uporabo samo ene ali dveh zdravilnih učinkovin hkrati, pri čemer naj ima prednost potencialno manj škodljiva, in svetovati uporabo najmanjšega

učinkovitega odmerka najkrajši potreben čas (4, 5). Zdravljenje z več zdravili oziroma zdravilnimi učinkovinami povečuje tveganje, posebej v primeru, če se stranski učinki (npr. omotičnost) seštevajo (2, 9). Dolgo delujoči pripravki in taki s podaljšanim sproščanjem niso priporočljivi, prav tako ne pripravki, ki vsebujejo alkohol (7). Uporabi novih zdravil se je zaradi pomanjkanja podatkov treba izogibati, posebno če obstaja širše uporabljena terapevtsko ekvivalentna alternativa (5).

Večina zdravil, ki jih zaužijejo doječe matere, otrokom ne povzročajo težav (5, 10). Toda čeprav so zdravila združljiva z dojenjem, jih doječe matere pogosto ne želijo jemati, ali pa zaradi jemanja zdravil po nepotrebnem prekinejo dojenje (5). Doječim materam svetujemo režim jemanja, ki omogoča kar najmanjšo izpostavljenost otroka zdravilu. Tveganje za izpostavljenost zdravilom preko materinega mleka je večje pri novorojenčkih in še posebej pri nedonošenčkih zaradi zmanjšane sposobnosti eliminacije, kar lahko vodi v akumulacijo zdravila. Otroke, ki so izpostavljeni zdravilom preko materinega mleka, je potrebno opazovati zaradi morebitnih nenavadnih znakov ali simptomov, na katere moramo mater opozoriti (5, 11, 12).

V kolikor farmacevt presodi, da težave presegajo meje samozdravljenja, naj žensko napoti k zdravniku. Med znake in simptome, ki pri nosečnici nakazujejo na to, sodijo vaginalne krvavitve, otekanje plodovnice pred predvidenim rokom poroda, nenadno zatekanje obraza, rok ali nog, omotičnost, omedlevica, izguba zavesti, močen ali dalj časa trajajoč glavobol, motnje vida (npr. zamegljenost, dvojni vid), bolečine v trebuhu ali v prsnem košu, boleče ali pekoče odvajanje urina, visoka vročina, mrzlica, celodnevna slabost ali bruhanje, odsotnost ali znaten upad v številu plodovih gibov po 24. tednu nosečnosti, znaki prezgodnjega poroda (popadki, otekanje plodovnice), izpostavljenost nalezljivim boleznim, kot so rdečke, norice, hepatitis B ter spolno prenosljive bolezni, zlatenica ali temno obarvan urin (9).

V poporodnem obdobju zdravniško obravnavo vsekakor zahtevajo težko dihanje ali bolečine v prsnem košu, močno krvavenje iz nožnice (popolnoma napit močno vpojen vložek v dveh urah), ki se ne upočasnijo ali poneha, vaginalna krvavitev z obilo strdki ali takšna, ki se stopnjuje v intenzivnosti, neprijeten vonj iz nožnice, otečene boleče noge, boleče uriniranje, rdeče in boleče dojke (9).

Bolečine

Med relativno pogoste bolečine med nosečnostjo in po porodu sodijo glavobol in bolečine v križu oziroma hrbtu. Bolečine v križu so običajno posledica pritiska in teže rastoče maternice ter razrahljanih ligamentov. Slaba drža in debelost stanje poslabšujeta. Priporočljivo je, da se nosečnica ne zredi pretirano, da nosi primerno obutev ter redno telovadi. V času dojenja lahko bolečine povzročajo neprimerna drža telesa, ne gre zanemariti tudi utrujenosti. Ženska naj veliko počiva in se poskusi sprostiti, pomaga lahko masaža, tudi uporaba protibolečinskih mazil (9).

Glavobol je lahko posledica z nosečnostjo povezane nabrekliosti nosne sluznice in kongestije, lahko pa ga povzročita utrujenost in stres, v poporodnem obdobju tudi pomanjkanje spanja. Omilimo ga lahko s sprostitivjo, počitkom, redno prehrano ter izmenjujočimi hladnimi in toplimi obkladki, lahko pomagajo tudi mrzli obkladki na zatilju.

Če glavobol spremlja povišana telesna temperatura, motnje vida ali otekanje glave ali obraza, je treba bolnico napotiti k zdravniku (9).

Bolnico moramo pred samozdravljenjem bolečine napotiti k zdravniku tudi, če ima ledvično ali jetrno disfunkcijo, tvegano nosečnost, če se pojavi glavobol v zadnjem trimesečju (lahko znak povišanega krvnega pritiska in eklampsije), je bolečina večja od 6 na skali od 1 do 10, je prisotna povišana telesna temperatura ali drugi znaki okužbe, ali če je bolečina posledica poškodbe (7).

Kadar nefarmakološki ukrepi niso dovolj učinkoviti, je paracetamol zdravilo izbora za lajšanje bolečin v nosečnosti in med dojenjem. Uporabljati se sme v vseh obdobjih nosečnosti v običajnih terapevtskih odmerkih, prav tako v času dojenja (7, 8, 9, 13).

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se smejo uporabljati tudi nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDS) za lajšanje bolečin (ibuprofen, naproksen), vendar samo, če paracetamol ne pomaga, in ne več kot 48 ur brez posveta z zdravnikom (4, 7). Pred uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil se morajo z zdravnikom posvetovati bolnice s težavami s krvnim pritiskom, predhodnimi gastrointestinalnimi razjedami ali z astmo v povezavi z NSAIDs. Njihova uporaba v zadnjem trimesečju lahko povzroči oligohidramnijo, prezgodnje zapiranje Botallovega voda in zaplete pri novorojenčku, kot so pljučna hipertenzija, nefrotoksičnost, periventrikularna krvavitev (7, 13). Poleg tega lahko zavirajo krčenje maternice ter podaljšujejo nosečnost in porod (7, 13, 14). Rezultati majhne epidemiološke raziskave so pokazali, da obstaja možnost povečanega tveganja za splav, če ženska jemlje nesteroidna protivnetna zdravila v obdobju, ko zanosi. V skladu s tem bi lahko ženskam, ki načrtujejo nosečnost, odsvetovali njihovo uporabo v tem času. Tudi rezultati raziskav na več živalskih modelih so namreč nakazali, da lahko ta zdravila negativno vplivajo na vgnezditev blastociste (13). Med dojenjem ženska lahko jemlje ibuprofen, ki v mleku dosega zanemarljive koncentracije (5, 9, 11, 12). Naproksen je zaradi dolge razpolovne dobe manj primeren (5, 11).

Acetilsalicilna kislina v nosečnosti ni primerna za samozdravljenje, saj so salicilati povezani s povečano perinatalno umrljivostjo, neonatalnimi krvavitvami, nižjo porodno težo, podaljšanjem nosečnosti in poroda ter možnimi prirojenimi okvarami (7, 8, 13). Tudi med dojenjem uporaba kljub majhnemu prehodu v mleko ni priporočljiva zaradi teoretične možnosti razvoja Reyevega sindroma pri otroku (12).

Če bolečina ne mine po dveh ali treh dneh jemanja ustreznih odmerkov omenjenih zdravil, je treba bolnico napotiti k zdravniku.

Prehlad

Samozdravljenje ni primerno, če je bolnica imunokompromitirana (bolnice z AIDSom, ostarele bolnice, bolnice z rakom, bolnice s kroničnim zdravljenjem s steroidi), ima povečano tveganje za srčne ali dihalne težave zaradi bolezni (astma, bronhitis, emfizem, srčno popuščanje), so prisotne s srcem ali dihanjem povezane težave (kratka sapa, bolečina v prsih) ali če ima bolnica močno povišano telesno temperaturo (7).

Nosna kongestija

Nefarmakološki ukrepi, ki lahko olajšajo simptome, vključujejo povečan vnos tekočine v telo, vlaženje zraka, dvignjeno vzglavje ter fiziološko raztopino v kapljicah ali pršilu za izpiranje nosu (4, 14).

Uporabo kapljic ali pršila z oksimetazolinom, nosnim dekongestivom izbire, omejimo na tri dni, da ne bi prišlo do reaktivne hiperemije nosne sluznice, kar bi lahko vodilo v prekomerno uporabo zdravila in povzročilo morebitne še neznane teratogene učinke (4, 7). Prehajanje oksimetazolina v mleko ni znano, a je njegova koncentracija v mleku zaradi lokalnega delovanja in minimalne sistemske absorpcije nizka, zato je kratkotrajna uporaba med dojenjem v priporočenih odmerkih dovoljena (11). Dekongestivi v nosnih pršilih imajo prednost pred peroralnimi dekongestivi, saj ob takem načinu aplikacije krvni obtok doseže le 5-10 % zdravilne učinkovine in je tveganje za sistemske učinke minimalno (16).

Psevdoefedrin je peroralni dekongestiv izbire, ki ga je priporočljivo uporabljati v nizko-odmernih kratko delujočih pripravkih (4). Zaradi možne povezave z gastroshizo se je uporabi peroralnih dekongestivov v prvem trimesečju nosečnosti priporočljivo izogibati (7, 8). So vazokonstriktorji, ki aktivirajo alfa-adrenergične receptorje ter povišajo krvni tlak, zaradi vazokonstrikcije uterinih arterij pa lahko zmanjšajo dotok krvi do ploda, čeprav je to v običajnih odmerkih malo verjetno (8). Ne smejo jih uporabljati bolnice z nenadzorovano hipertenzijo in akutnim miokardnim infarktom, zaradi njihovih simpatomimetičnih lastnosti pa se lahko poslabšata tudi sladkorna bolezen in hipertiroidizem (7). Pri psevdoefedrinu je tveganje za povzročitev hipertenzije nosečnice najmanjše, saj aktivira tako alfa- kot beta-adrenergične receptorje, zato posamezni odmerki ne vplivajo bistveno na krvni obtok (16). Med dojenjem velja kratkotrajna uporaba psevdoefedrini za neproblematično, kljub temu dajemo prednost uporabi pršil in kapljic z oksimetazolinom, saj je zaradi lokalne uporabe izpostavljenost otroka manjša (12). Psevdoefedrin se izloča v mleko in lahko povzroči razdražljivost dojenega otroka. Poleg tega zmanjšuje nastajanje mleka (nekoliko zniža serumsko koncentracijo prolaktina), zato morajo biti pri njegovi uporabi še posebej previdne doječe matere, ki imajo težave z zadostno količino mleka (11, 13).

Če kongestija traja več kot sedem dni ali se na zdravljenje ne odziva, je potreben posvet z zdravnikom (7).

Boleče žrelo, grlo, kašelj

Svetujemo povečan vnos tekočine v telo, vlaženje zraka, grgranje tople slane vode, pastile brez mentola (4, 7).

Bolnico moramo v primeru kašlja napotiti k zdravniku, če je kašelj produktiven, ima bolnica telesno temperaturo višjo od 38.5 °C, je kašelj posledica astme, bronhitisa, cistične fibroze, emfizema, srčnega popuščanja ali uporabe tobaka, če simptomi nakazujejo na tuberkulozo ali raka (nenamerna izguba telesne teže, nočno znojenje), če je kašelj posledica reverzibilnega vzroka (zdravilo, pogoltnjen tujek), če se kašelj stopnjuje ali se po izboljšanju ponovi, ali pa če traja več kot sedem dni (7).

Literaturna priporočila o uporabi zdravil v primeru kašlja niso enotna. Kot zdravila izbora pri produktivnem kašlju v nosečnosti in med dojenjem se omenjajo acetilcistein, ambroksol in bromheksin (14). Podatki o uporabi acetilcisteina v nosečnosti so sicer vezani le na njegovo uporabo kot antidot pri predoziranju paracetamola, a kažejo, da ni teratogen ali embriotoksičen. Z ozirom na to, da celo neposredna pareneteralna aplikacija pri nedonošenčkih ni povzročila toksičnih učinkov, lahko sklepamo, da do le-teh tudi pri izpostavljenosti otroka

preko dojenja ne pride, saj gre v tem primeru za veliko manjše odmerke (13). Gvaifenezin je zaradi pomanjkanja podatkov manj primeren (11, 14). Ob njegovi uporabi v prvem trimesečju nosečnosti v prisotnosti povišane telesne temperature obstaja celo povečano tveganje za okvare nevralne cevi (8).

Od zaviralcev kašlja, ki naj se uporabljajo le v primeru intenzivnega neproduktivnega kašlja, ki bistveno zmanjšuje kakovost življenja in pri katerem nefarmakološki ukrepi ne zaležejo, se najpogosteje omenja dekstromorfan. Je široko uporabljan antitusik, zabeležena incidenca prirojnih okvar pa je nizka (13). V posameznih odmerkih se sme dekstromorfan uporabljati tudi med dojenjem, v primeru ponavljajočih se odmerkov pa je potrebno biti pozoren na morebitno večjo zaspanost (14).

Ker je učinkovitost omenjenih učinkovin za kašelj, povezan s prehladom, vprašljiva, velja pred svetovanjem uporabe dobro pretehtati koristi in morebitna tveganja. Nefarmakološki ukrepi se namreč lahko izkažejo za bolj učinkovite in hkrati manj tvegane (7).

Prebavne težave

Gastroezofagealna refluksna bolezen je med nosečnostjo relativno pogosta, k čemur v veliki meri prispevata povišani ravni progesterona in estrogena. Motiliteta gastrointestinalnega trakta in prebava se upočasnita, spremeni se peristaltika, tonus spodnje mišice zapiralke požiralnika se zmanjša, kar omogoča refluks kisle želodčne vsebine. Stanje še poslabša povečan pritisk v trebušni votlini, ki je posledica rastoče maternice (9, 15). Simptomi se običajno pojavijo že v prvem trimesečju in se skozi nosečnost stopnjujejo (9).

Težave lahko nosečnica omili z uživanjem večjega števila manjših obrokov, z izogibanjem kofeinu, gaziranim pijačam, čokoladi, pomarančnemu soku ter kisli in močno začinjeni hrani, z izogibanjem uživanju hrane neposredno pred spanjem, z dvignjenim vzglavjem, z ohlapnimi oblačili (4, 9, 15). V kolikor nefarmakološki ukrepi ne zaležejo, lahko nosečnici svetujemo uporabo antacidov kot so hidrotalcit, pripravki z aluminijevim hidroksidom, magnezijevim karbonatom ali hidroksidom in kalcijevim karbonatom (9). Natrijevi pripravki niso priporočljivi zaradi morebitnega vpliva na elektrolitsko ravnovesje in povečanega zadrževanja vode v telesu (4, 15). V zadnjem trimesečju nekateri strokovnjaki odsvetujejo vse pripravke, ki vsebujejo magnezij, saj le-ta lahko negativno vpliva na krčenje maternice (15). Antiacidi z aluminijem lahko povzročijo zaprtje, tisti z magnezijem pa delujejo odvajalno (14). Uporaba antacidov s kalcijem, aluminijem in magnezijem med dojenjem velja za varno (11).

Antagonist receptorjev H₂ ranitidin zlahka prehaja placento, a velja za varnega, saj se v raziskavah na živalih ni izkazal za teratogenega ali toksičnega, tudi podatki o uporabi med nosečnostjo kažejo na to (8, 13, 15). Kljub temu naj ga nosečnica zaužije le po predhodnem posvetu z zdravnikom (9). Ranitidin se koncentrira v materinem mleku, a so odmerki nižji od terapevtskih, zaradi česar je uporaba pri doječih materah varna (11).

Vetrovi

Simetikon se praktično ne absorbira in se lahko uporablja tako v nosečnosti kot med dojenjem (8, 11). Svetujemo lahko tudi uporabo

čaja iz janeža, kumine in poprove mete, pri čemer pa je potrebno vedeti, da se lahko spremeni okus mleka, kar lahko privede do (začasnega) zavračanja dojenja (14).

Zaprtje pesti kar približno tretjino nosečnic. Najverjetneje ga povzročajo s progesteronom povezano zmanjšanje motilitete črevesja ter povečana absorpcija vode in elektrolitov (9, 14). K zaprtju prispeva tudi zmanjšana telesna dejavnost, ter pozneje v nosečnosti pritisk rastoče maternice na črevesje (9). Ker pa igra nezanemarljivo vlogo tudi subjektivni občutek polnosti nosečnice zaradi povečane maternice, je pred svetovanjem uporabe odvajal potrebno ugotoviti, ali dejansko gre za zaprtje, za kar je značilno trdo blato ter boleče odvajanje manj kot trikrat tedensko (14).

Priporočljiv je povečan vnos prehranskih vlaknin in tekočine ter redna telesna dejavnost (4, 9). Na voljo je več vrst odvajal, ki se smejo uporabljati tudi v nosečnosti in med dojenjem.

Droge s sluzmi (npr. laneno seme, seme indijskega trpotca) sodijo med mehanska odvajala. V prisotnosti tekočine nabreknejo in spodbujajo peristaltiko. Osmozna odvajala (laktuloza, laktitol) in soli (natrijev sulfat, magnezijev sulfat) pritegnejo vodo v črevo, ki se raztegne, kar spodbudi peristaltiko. Glicerinske svečke sodijo med mehčalce blata. Bisakodil spodbuja peristaltiko kolona ter zbiranje vode in elektrolitov v svetlini kolona. V aktivni metabolit se pretvori v gastrointestinalnem traktu in deluje predvsem v debelem črevesu. V krvni obtok se absorbirajo minimalne količine (5 %), zato je tveganje za zarodek oz. plod najverjetneje zanemarljivo, prav tako za dojenega otroka (13). Med dojenjem je dovoljena uporaba tudi ostalih zgoraj navedenih odvajal (11).

Ricinusovo olje draži črevesno sluznico, lahko pa spodbudi tudi krčenje maternice, zaradi česar ga v nosečnosti ne priporočamo (14, 17). Njegovo uporabo odsvetujemo tudi med dojenjem, saj zmanjšuje absorpcijo v maščobi topnih vitaminov (14). Poleg tega se njegova glavna sestavina ricinolenska kislina sistemsko absorbira in bi lahko prehajala v mleko, kar bi lahko povzročilo drisko pri dojenem otroku (13).

Uporaba čajnih mešanic in pripravkov z drogami ali izvlečki drog z antrakinonskimi glikozidi (krhlika, sena, kitajska rabarbara, aloja) v nosečnosti in med dojenjem ni priporočljiva. V debelem črevesu iz antrakinonskih glikozidov nastajajo antroni, ki dražijo črevesno sluznico in tako pospešijo peristaltiko, hkrati pa preprečujejo absorpcijo soli in vode iz kolona. Povzročijo lahko tudi refleksno razširitev žil v abdominalnem predelu, zlasti v maternici. Zaradi omenjenih učinkov obstaja tveganje za izgubo ploda, zato sme uporabo odvajal z antrakinonskimi glikozidi svetovati le zdravnik. V tem primeru je dovoljena uporaba pripravkov z natančno določeno vsebnostjo antrakinonskih glikozidov, in ne čajnih mešanic, kjer koncentracija učinkovin ni poznana (18).

Slabost in bruhanje

Slabost, ki jo lahko spremlja tudi bruhanje, se v nosečnosti pojavi pri 75-80 % žensk in večinoma izzveni po 14. tednu nosečnosti (9). Najbolj intenzivna je običajno od 8. do 12. tedna nosečnosti (10). Lahko nastopi ob kateremkoli delu dneva, najpogosteje se to zgodi zjutraj, ko je koncentracija sladkorjev v krvi nizka. Za preprečevanje in

lajšanje slabosti in bruhanja lahko svetujemo večje število manjših obrokov, primerno razporejenih preko celega dne, prehrano, bogato z beljakovinami in sestavljenimi ogljikovimi hidrati, zadosten vnos tekočine v telo, počitek, izogibanje hrani, ki povzroča slabost, mastnim ali ocvrtim ter močno začinjenim jedem, močnim vonjavam in cigaretnemu dimu. Vstajanje iz postelje naj bo počasno, brez nenadnih gibov, po možnosti naj se še v postelji zaužije košček kruha ali kak kreker. Pomaga lahko tudi vitamin B6 (piridoksin) v odmerku 10-25 mg 3x/dan (9, 13). Zdravljenje začnemo s 40 mg/dan, odmerek lahko povečujemo do največ 80 mg/dan (14).

Če so simptomi močno izraženi in so prisotni tudi znaki dehidracije (posturalna hipotenzija, temen urin, nenehna žeja, suha koža), je potrebno nosečnico napotiti k zdravniku (9).

Alergije

Tako antihistaminiki prve kot antihistaminiki druge generacije se lahko uporabljajo v nosečnosti in med dojenjem. V prvem trimesečju nosečnosti so zdravilo izbora antihistaminiki prve generacije, tisti druge generacije so manj primerni (13). Antihistaminiki sicer prehajajo v materino mleko, a se nizka koncentracija smatra za varno. Pri dolgotrajnem zdravljenju obstaja možnost pojava blage sedacije (11, 12, 13, 14).

Hemeroidi

Hemeroidi se pojavijo kot posledica pritiska maternice na medenične vene ter nezdravljenega zaprtja, stanje pa še poslabša zmanjšana telesna dejavnost. Bolnicam svetujemo redno telesno aktivnost in skrb za redno odvajanje. S hladnimi obkladki lahko omilijo zatekanje, s Keglovimi vajami pa spodbujajo pretok skozi vene. Spanje na levem boku namesto na hrbtu zmanjša pritisk na rektalne vene, odsvetuje se tudi dolgotrajnejše stanje ali sedenje (9). Dovoljena je uporaba običajnih mazil in svečk proti hemeroidom, četudi vsebujejo manjšo količino lidokaina (14).

Če navedeni ukrepi ne pomagajo ali če je prisotna rektalna krvavitev, bolnico napotimo k zdravniku (9).

Glivične infekcije nožnice

Pomemben ukrep pri preprečevanju in zdravljenju vaginalnih infekcij je zagotavljanje ustrezne pH vrednosti nožnice (intimna mila, pripravki s kislim pH), pomagajo tudi ustrezna oblačila (bombažna, ohlapna).

Klotrimazol in mikonazol se topikalno in vaginalno uporabljena slabo absorbirata in veljata za varna tako v nosečnosti kot tudi med dojenjem (4, 8, 11, 13).

Boleče dojke in bradavice

Blaga bolečina v bradavicah ob dojenju je v prvih dneh po porodu običajna. Najpogosteje je vzrok zanjo nepravilno pristavljen otrok. V kolikor se pojavijo ragade, priporočamo mazanje bradavic z materinim mlekom ali lanolinom, za lajšanje bolečin lahko doječa mati jemlje paracetamol ali ibuprofen (9).

Naval mleka

V prvih dneh po porodu pride do navala mleka. Običajno je, da so prsi zatečene a kljub temu mehke na dotik. Svetujemo tuširanje s toplo vodo ali tople obkladke minuto ali dve pred dojenjem, da mleko lažje steče. Podoji morajo biti redni in ustrezno dolgi. Če dojke postanejo zelo trde, je priporočljivo iztisniti malo mleka, da otroka lažje pristavimo. Med podoji lahko s hladnimi obkladki zmanjšujemo otekline (9).

Za lajšanje bolečin lahko doječa mati jemlje paracetamol ali ibuprofen (9).

V ljudskem zdravilstvu je priljubljena uporaba obkladkov iz zeljnih listov pri zastojnem vnetju dojk (mastitisu), a klinične raziskave učinka niso potrdile (17).

Napotitev k zdravniku je potrebna, če je telesna temperatura višja od 38,3 °C, če se pojavi nenadna bolečina v dojkah, če zatrdlina v dojki po 24 urah ne izgine ali če se kljub ustreznemu postopanju otekline dojk ne zmanjša po treh dneh (9).

Količina mleka

Ženske pogosto pridejo v lekarno po nasvet za povečanje količine mleka. Glavni razlog za pomanjkanje mleka je nezadostna stimulacija in / ali praznjenje dojk. Svetujemo pogosto dojenje in uživanje zadostne količine tekočine (voda, čaji za dojenje, ki se tradicionalno uporabljajo za povečanje laktacije), ter seveda počitek (9).

Vitamini in minerali

Ženski, ki namerava zanositi, in nosečnici svetujemo uživanje zadostne količine sadja in zelenjave, ki naj bo po možnosti biološko pridelano, saj na ta način ob redni, uravnoteženi prehrani lahko skoraj v celoti zadosti potrebam organizma po vitaminih in mineralih. Znanstveno dokazana je potreba po dodatku folne kisline (19). Njeno pomanjkanje lahko povzroči okvare živčne cevi in druge prirojene napake ter tudi spontani splav ali zastoj v rasti, zato se rutinsko priporoča uživanje 0,4 mg folne kisline dnevno vsaj 1 mesec pred zanositvijo in tudi prvih osem tednov nosečnosti (13, 14, 19). V primeru, da je ženska že rodila otroka z okvaro živčne cevi, naj bo dnevni odmerek folne kisline 4-5 mg, prav tako v primeru od inzulina odvisne sladkorne bolezni, epilepsije, uporabe valprojske kisline, karbamazepina ali antagonistov folne kisline, npr. sulfonamidov (10, 14).

V kolikor se nosečnica odloči za uživanje multivitaminskih pripravkov, jo je potrebno opozoriti, da priporočenih dnevnih odmerkov ne sme presehati, saj sta vitamina A in D v visokih odmerkih lahko embriotoksična. Velika vsebnost vitamina A je tudi v jetrih, zaradi česar je priporočljiva previdnost pri njihovem uživanju med nosečnostjo. β -karoten, imenovan tudi pro-vitamin A, se v organizmu po potrebi pretvori v vitamin A (retinol), zato tudi v visokih odmerkih ne poviša serumske koncentracije retinola in ni nevarnosti teratogenega delovanja (14).

Ob uravnoteženi prehrani dodatki folne kisline in drugih vitaminov med dojenjem niso potrebni, se pa v priporočenih količinah smejo uporabljati (13).

Zdravila za bolezni kože in podkožnega tkiva

Zdravila za lokalno zdravljenje kože in podkožnega tkiva se večinoma absorbirajo v manjši meri, odvisno od koncentracije zdravilne učinkovine, površine kože, na katero zdravilo nanese, debeline kože na zdravljenem področju in trajanja zdravljenja (4, 14). V kolikor gre za zdravljenje velike površine kože skozi daljše časovno obdobje ne gre zanemariti absorpcije in možnih sistemskih učinkov zdravilne učinkovine (14).

Če kreme nanašamo na prsi, je potrebno le-te očistiti pred dojenjem (14).

Topikalna uporaba pripravkov za zdravljenje hemeroidov in glivičnih infekcij je omenjena v predhodnih poglavjih.

Permetrin se lahko uporablja za uničevanje uši in njihovih jajčec tako v nosečnosti kot med dojenjem, čeprav gre za uporabo na večji površini kože, saj se hitro metabolizira (13, 14). Tudi uporaba krotamitona za zdravljenje garij ni sporna (14).

Pripravki z escinom in heparinom za zdravljenje ven se po nasvetu zdravnika lahko uporabljajo tako v nosečnosti kot med dojenjem (13, 14).

Uporaba zdravilnih rastlin med nosečnostjo in dojenjem

Uporaba izdelkov z izvlečki zdravilnih rastlin v nosečnosti in med dojenjem je varna le, če so jim priložena natančna navodila o uporabi in njeni varnosti med nosečnostjo in dojenjem. Načelno velja, da se je treba uporabiti zdravil v tem obdobju izogibati, enaka previdnost velja tudi za uporabo zdravilnih rastlin in pripravkov iz njih. Večina podatkov o domnevni in dejanski nevarnosti uživanja rastlinskih zdravilnih pripravkov med nosečnostjo in dojenjem temelji na študijah pri živalih ter objavljenih poročilih o poškodbah in opisih zastrupitev pri nosečnicah (18).

Četudi klinične študije niso bile izvedene, nekateri zeliščni čaji (npr. poprova meta, regrat, kamilica, listi koprive) veljajo za varne, saj njihova dolgoletna tradicionalna uporaba ni pokazala škodljivih učinkov. Zaužita količina naj kljub temu ne presega dveh skodelic dnevno (14).

Akutno toksičnih zdravilnih rastlin, ki jih običajno označimo za strupene in jih v fitoterapiji ne uporabljamo, seveda ne smemo uporabljati niti v nosečnosti in med dojenjem. Med takšne sodijo npr. volčja češnja, jesenski podlesek, tisa, vrtni mak, bela čmerika (18). Med nosečnostjo je odsvetovana tudi uporaba (14, 18):

- drog z delovanjem na maternico (žajbelj, pelin, polaj, peteršilj, brin, vratič, rman, angelika, komarček, materina dušica, glog, koruzni laski, bela omela, šentjanževka, srčnica, ognjič, vednozeleni gornik)
- drog s pirolizidinskimi alkaloidi (gabez, lapuh, repuh, boreč)
- odvajal z antrakinonskimi glikozidi (sena, krhlika, rabarbara, aloja)
- drog z učinkom na hormonski sistem (sladki koren, cimicifuga, konopljika, eleverokok, žen-šen)

Preglednica 1: Tveganje pri jemanju nekaterih zdravil, ki se izdajajo brez recepta v nosečnosti in med dojenjem (3, 13, 14, 20)
 Table 1: Classification of selected drugs in pregnancy and lactation (3, 13, 14, 20)

Zdravilna učinkovina	Uporaba v nosečnosti				Uporaba med dojenjem			
	FDA klasifikacija ¹	Baza podatkov o zdravilih (BPZ)	Briggs et al	Schaeffer et al ²	Tveganje za dojenega otroka ³	Baza podatkov o zdravilih (BPZ)	Briggs et al	Schaeffer et al ²
Paracetamol	B	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	1	L1	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	1
Ibuprofen	B, III/3 D	Po nasvetu zdravnika, ne v III/3	Tveganje v I/3 in III/3	I/3 1, T/S	L1	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	1
Naproxen	B/C, III/3 D	Po nasvetu zdravnika, ne v III/3	Tveganje v I/3 in III/3		L3, L4 kronična uporaba	Ob uporabi dojenje odsvetovano	Omejeni podatki za ljudi, verjetno združljiv	1
Acetilsalicilna kislina	C, III/3 D	Po nasvetu zdravnika, ne v III/3	Tveganje v I/3 in III/3	I/3 2/S, T/S	L3	Po nasvetu zdravnika	Omejeni podatki za ljudi, potencialna toksičnost	2/S
Oksimetazolin	C	Uporaba odsvetovana	Omejeni podatki za ljudi, ni relevantnih podatkov za živali			Uporaba odsvetovana	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiv	
Pseudoefedrin		Uporaba odsvetovana	Tveganje			Uporaba odsvetovana	Omejeni podatki za ljudi, verjetno združljiv	
Acetilcistein	B	Uporaba odsvetovana	Združljiv	1		Uporaba odsvetovana	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiv	1
Ambroksol	C	Uporaba ni priporočljiva		1		Uporaba ni priporočljiva		1
Bromheksin		Varnost ni dokazana		1		Uporaba ni priporočljiva		1
Gvafenezin		Uporaba ni dovoljena	Združljiv			Uporaba ni dovoljena	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiv	
Dekstromorfan	C	Po navodilu zdravnika	Združljiv		L1	Uporaba odsvetovana	Združljiv	
Ranitidin	B	Po navodilu zdravnika	Združljiv	1	L2	Dojenje odsvetovano	Omejeni podatki za ljudi, verjetno združljiv	1
Laktuloza	B	Po nasvetu zdravnika	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiva		L3	Po nasvetu zdravnika	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiva	

Loratadin	B	Uporaba ni priporočljiva	Omejeni podatki za ljudi, nizko tveganje iz podatkov za živali	1	L1	Uporaba ni priporočljiva	Omejeni podatki za ljudi, verjetno združljiv	1
Cetirizin	I/3 D, B	Uporaba ni priporočljiva	Omejeni podatki za ljudi, nizko tveganje iz podatkov za živali	2	L2	Uporaba odsvetovana	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiv	1
Klotrimazol	B/C	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	I/3 2, 1	L1	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	1
Mikonazol	C	Po nasvetu zdravnika	Združljiv	2	L2	Po nasvetu zdravnika	Ni podatkov za ljudi, verjetno združljiv	2

I/3 – prvo trimesečje nosečnosti

II/3 – drugo trimesečje nosečnosti

III/3 – tretje trimesečje nosečnosti

- 1 B kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale škodljivosti, vendar kontroliranih raziskav na ljudeh niso opravili ali so raziskave na živalih pokazale škodljivosti, ki jih kontrolirane raziskave pri ljudeh niso potrdile
- C raziskave so pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni ali ni raziskav niti za ljudi niti za živali; uporaba priporočljiva samo, če dobrobit odtehta tveganje
- D obstaja pozitiven dokaz za škodljivost za plod, vendar dobrobit za mater lahko vseeno odtehta tveganje v določenih primerih
- 2 1 zdravila prve izbire: v splošnem primerna za uporabo v nosečnosti in med dojenjem, vseeno pretehtati potrebo po farmakološkem zdravljenju
 2 zdravila druge izbire: uporabiti samo, če bolje preizkušene alternative ne pomagajo, pogosto premalo podatkov o uporabi v nosečnosti in med dojenjem
- S posamezen odmerek: posamezni in/ali nizki odmerki verjetno sprejemljivi
- T potencialna teratogenost/toksičnost
- 3 L1 najvarnejša zdravila, brez dokazanih učinkov na dojenega otroka
 L2 na splošno varna zdravila, z majhnim tveganjem za dojenega otroka
 L3 dokaj varna zdravila, ni kontroliranih raziskav, možni so zelo majhni, malo nevarni učinki na dojenem otroku
 L4 tvegana zdravila z dokazanim neugodnim učinkom na laktacijo ali dojenega otroka, indicirana le s posebno pozornostjo

Sklep

Ob upoštevanju nefarmakoloških ukrepov se lahko uporabi zdravil za samozdravljenje pogosto izognemo. V kolikor pa to ni mogoče, je pomembno, da izberemo zdravilo, ki bo najbolj učinkovito za nosečnico oziroma doječo mater in hkrati najmanj škodljivo za plod oziroma dojenega otroka. Svetovanje farmacevta v lekarni je pri tem velikega pomena.

Literatura

1. Schrempp S, Ryan-Haddad A, Galt KA. Pharmacist Counselling of Pregnant or Lactating Women. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41 (6): 875-886.
2. Peck TM. *The Pregnant Woman's Pill Book: A Guide to the Most Frequently Used Over-the-Counter Medications*. Florida: Frederick Fell Publishers, Inc, 2003.
3. Geršak K, Bratanič B. *Zdravila v nosečnosti in med dojenjem*. Ljubljana: Pliva, 2005.
4. Weaver KE, Howell HR. Safety of OTC Medications in Pregnant Women. *Pharmacy Times, OTC Supplement* 2008; 54-58.
5. *Drugs in Lactation Guidance*: <http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/>.
6. Razingar Mihovec B. Uvodne besede za register zdravil rastlinskega izvora in zdravil, ki se izdajajo BRp v lekarnah in specializiranih prodajalnah. V: *Register zdravil rastlinskega izvora in zdravil, ki se izdajajo brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah IX A*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 2005.
7. Wigle PR, McNeal SM, Tibbs K. Pregnancy and OTC Cough, Cold and Analgesic Preparations. *US Pharm* 2006; 3; 33-47.
8. Black RA, Ashley Hill D. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 67; 2517-24.
9. Ferreira E. Nutrition and Over-the-Counter Treatment of Common Ailments During and After Pregnancy: <http://www.cpha.learning.medresource.com>
10. Koren G. *Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding: The Evidence-Based, A-to-Z Clinician's Pocket Guide*. 1st ed. McGraw-Hill, 2007.
11. Masters KP, Trompeter J. Breast-feeding and OTC Medications. *US Pharm* 2007; 32 (7): 8-12.
12. Gardiner S, Begg E. Drug Safety in Lactation. May 2001; *Prescriber Update* No. 21: 10-23.: <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm>.
13. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
14. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. 2nd ed. Academic Press, 2007.
15. Wright WL, Berard RR. Heartburn in Pregnancy – Is There Any Relief?: <http://www.heartburnalliance.org>.
16. Koehn R, Ormond K, Pergament E. Over the Counter Medications in Pregnancy. *ITIS Risk Newsletter* 1998; 2 (7): <http://www.fetal-exposure.org/OTC.html>.
17. Kreft S. Uporaba zdravilnih rastlin med nosečnostjo, dojenjem in pri dojenčkih. V: *Zdravila, nosečnost in dojenček*. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 2000.
18. Mlinarič A. Nevarnost uporabe zdravilnih rastlin med nosečnostjo in dojenjem. V: *Zdravila, nosečnost in dojenček*. Ljubljana: Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, 2000.
19. Gobec S. Vitamini kot zdravila in prehranska dopolnila. V: *Prehranska dopolnila – zdravila ali hrana*. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2001.

milupa

NeoVin+

DHA

Prehransko dopolnilo
za nosečnice in
doječe mamice

- + folna kislina
- + jod
- + železo
- + vitamini in minerali
- + **DHA** Ω 3 nenasičene maščobne kisline



MODRA ŠTEVILKA

080 15 36

www.milupa.si

ZMAGA ZA VAŠE GRLO.

Septolete in Septolete D z antiseptičnim delovanjem temeljito počistijo z viri bolečine in vnetja v vašem grlu. Septolete plus pa s protibolečinskim in protimikrobnim delovanjem hitro pomagajo pri močno bolečem in vnetem grlu. Tudi novi člani družine Septolete, NeoSeptolete s prijetnimi okusi zelenega jabolka, limone in divje češnje, bodo z aktivnim delovanjem poskrbeli, da bo z vašim grlom vse v redu.

Septolete®. In vaše grlo spet deluje.



KRKA

*Naša inovativnost in znanje
za učinkovite in varne
izdelke vrhunske kakovosti.*

Pred uporabo natančno preberite navodilo!
O tveganju in neželenih učinkih se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.