

Zdravila v nosečnosti I: Prenos učinkovin skozi placento

Drugs in pregnancy I: Drug transport across the placenta

Matej Avanzo, Alenka Šavc, Mojca Kerec Kos

Povzetek: Placenta ali posteljica je visoko specializiran organ v nosečnosti, ki omogoča normalno rast in razvoj ploda. Predstavlja vez med materjo in plodom, hkrati pa deluje kot polprepustna membrana med njunima krvnima obtokoma. Skoraj vsaka učinkovina, ki je prisotna v krvnem obtoku matere, lahko skozi placento preide v krvni obtok ploda, vendar v različnem obsegu in različno hitro. Poznavanje mehanizmov prenosa učinkovin skozi placento pomaga pri odločitvah o odmerjanju zdravil nosečnicam z namenom zmanjšati izpostavljenost ploda potencialno toksičnim koncentracijam učinkovin. Po drugi strani je transplacentalni prenos učinkovin pomemben pri zagotovitvi terapevtskih koncentracij učinkovin v krvnem obtoku ploda.

Ključne besede: placenta, plod, placentalna membrana, prenos učinkovin

Abstract: Placenta is a highly specialized organ developed in pregnancy that supports normal growth and development of the fetus. It represents a connection between a mother and the fetus, but at the same time it acts as a semi permeable membrane between their blood circulations. Almost every active substance in maternal blood circulation can cross placenta and enter into fetal blood circulation, but in different extent and rate. The knowledge on mechanisms of active substance transfer across placenta enables making decisions about dosage regimes for pregnant women and minimizes fetal exposure to potentially toxic concentrations of active substances. On the other hand, the placental transfer of active substances into fetal blood circulation is decisive when therapeutic concentrations of the substances are necessary in fetal blood.

Keywords: placenta, fetus, placental membrane, drug transport

1 Uvod

Glavna naloga placente je prenos hranil in kisika iz krvnega obtoka matere v krvni obtok ploda ter odstranjevanje odpadnih produktov iz krvnega obtoka ploda. Placenta ima tudi pomembno vlogo pri sintezi hormonov, peptidov in steroidov, ki so ključni za uspešno nosečnost (1, 2, 3). Učinkovine, prisotne v materinem krvnem obtoku, lahko v različnem obsegu in različno hitro prehajajo placento. Nekatere učinkovine prehajajo placento hitro ter so prisotne v krvnem obtoku matere in ploda v signifikantnih koncentracijah (t.i. popolni prenos). Določene učinkovine ne prehajajo placente popolno, zato je njihova koncentracija večja v krvnem obtoku matere. Le omejeno število učinkovin doseže večjo koncentracijo v plodovem krvnem obtoku (4).

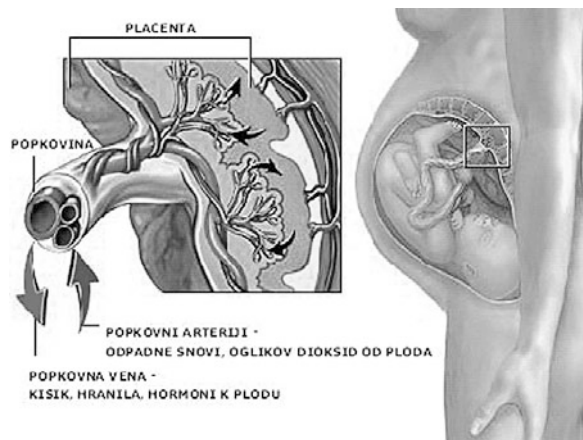
2 Anatomija placente

Placenta človeka je hemohorialni tip placente, pri kateri je tkivo ploda v direktnem stiku z materino krvjo (5). Placenta je sestavljena iz 20-40 osnovnih anatomskih enot, imenovanih kotiledoni, ki vsebujejo posamezne vaskularne enote - viluse. Vilus je razvejan pletež kapilar, skozi katerega prehajajo snovi iz materine krvi na plod in obratno. Materina kri priteče v kotiledone skozi arterije endometrija, kroži med razvejanimi vilusi in se vrne v materin krvožilni sistem po endometrijskih venah (3). Plodova kri priteče v placento skozi dve popkovni arteriji, ki preideta v arterije horionske plošče, arterije vilusov in kapi-

lare, ter se bogata s kisikom in drugimi snovmi vrne po popkovni veni v plod (slika 1) (5).

Slika 1: Lega placente v maternici. Preko placente se med materino in plodovo krvjo izmenjujejo hranila, odpadne snovi in plini (6).

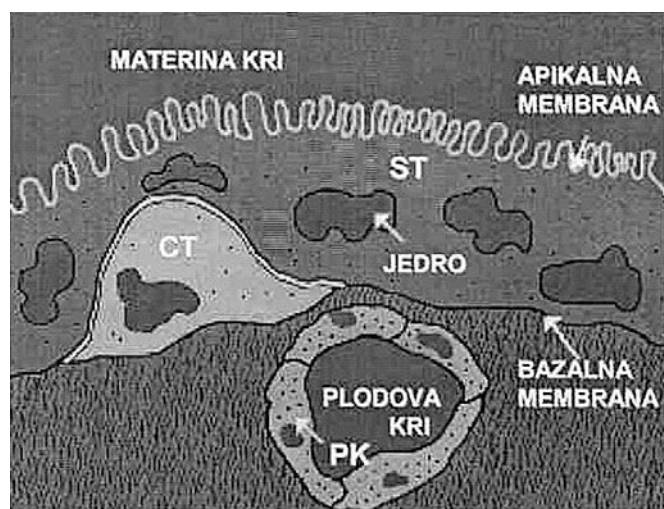
Figure 1: Location of the placenta in uterus. In the placenta nutrients, wastes, and gases are exchanged between the maternal and the fetal blood (6).



Kapilare vilusov, po katerih teče plodova kri, nudijo veliko površino, in tam se vrši glavni transplacentarni prenos med materjo (njena kri oblika viluse) in plodom (njegova kri teče po kapilarah vilusov). Na prečnem prerezu veje vilusa je vidna zgradba placentarne membrane (slika 2), ki predstavlja bariero za transplacentarni prenos. To sestavljajo sinciciotrofoblasti, citotrofoblasti in endotelij plodovih kapilar. Po približno 10. tednu nosečnosti se prepustnost placentarne membrane močno zveča predvsem kot posledica tanjšanja plasti sinciciotrofoblastov ter razpada citotrofoblastov (1).

Slika 2: Shematski prikaz placentarne membrane med krvjo matere in ploda. ST- sinciciotrofoblast; CT- citotrofoblast; PK - plodova kapilara (2).

Figure 2: Schematic presentation of placental membrane between maternal and fetal blood. ST-syncytiotrophoblast; CT- cytotrophoblast; PK - fetal capillary (2).



3 Mehanizem prenosa učinkovin

Učinkovine lahko prehajajo placento s pasivno difuzijo, olajšano difuzijo, aktivnim prenosom, fagocitozo in pinocitozo. Fagocitoza in pinocitoza nimata pomembnega vpliva pri prehodu učinkovin skozi placento, ker potekata prepočasi.

3.1 Pasivna difuzija

Pri pasivni difuziji poteka prenos učinkovin skozi placento v smeri koncentracijskega gradienta. Količina prenešene učinkovine je odvisna od koncentracije učinkovine v materinem obtoku, njenih fizikalno-kemijskih lastnosti in lastnosti placentarne membrane. Prenos hidrofilnih učinkovin je omejen s permeabilnostjo placente, medtem ko je pri lipofilnih učinkovinah ključnega pomena prekrvavljenost placente. Pasivna difuzija skozi placento je odvisna tudi od površine, kjer poteka prenos (3,4–12,6 m²), in debeline placentarne membrane (4–100 μm). Pri transplacentarnem prehodu ima pomembno vlogo tudi vezava učinkovin na plazemske proteine, saj učinkovine prehajajo membrano šele ob ločitvi od proteina. V nosečnosti lahko fiziološki ter nekateri patološki procesi spremenijo koncentracijo proteinov v plazmi (1, 4).

S pasivno difuzijo najlažje prehajajo lipofilne učinkovine z majhno molekulsko težo, ki so neionizirane. Molekule, ki imajo molekulsko

težo večjo od 500 Da, nepopolno prehajajo skozi placento, medtem ko molekule z molekulsko težo večjo od 1000 Da placente skoraj ne prehajajo. Večina učinkovin ima molekulsko težo manjšo od 500 Da. Pomemben faktor pri prehodu učinkovin skozi placento je tudi topnost v lipidih. V nasprotju s hidrofilnimi, lipofilne učinkovine hitreje prehajajo placento. Večina učinkovin je šibkih kislin ali baz in disociirajo pri fiziološkem pH. V ionizirani obliki učinkovine ne morejo prehajati membrane placente. V normalnih pogojih je pH krvi ploda za 0,1 enote nižji kot pri materi in ta majhna razlika nima pomembnega vpliva na ionizacijo učinkovine ter s tem na njen prehod skozi placento. V določenih primerih (npr. fizični napor) pa lahko pH plodove krvi znatno pade in posledica je zmanjšan prenos bazičnih učinkovin iz krvnega obtoka ploda v krvni obtok matere ter zvečanje koncentracije teh učinkovin v plodu (1, 4).

3.2 Olajšana difuzija

Olajšana difuzija poteka v smeri koncentracijskega gradienta ob prisotnosti prenašalca. Ta mehanizem naj bi bil pomemben za prenos ogljikovih hidratov, hormonov ter nukleozidov. Ima manjši pomen pri prenosu učinkovin skozi placento, saj je bila olajšana difuzija učinkovin v sinciciotrofoblaste opažena le pri cefaleksinu in glukokortikoidih (1, 4).

3.3 Aktivni prenos

Aktivni prenos skozi placento poteka ob hidrolizi ATP ali z energijo shranjeno v transmembranskem elektrokemijskem gradientu Na⁺, Cl⁻ in H⁺ ionov. Prenos poteka z ustreznimi prenašalci, ki se nahajajo na materini (apikalni) ali plodovi bazolateralni (bazalni) strani placentarne membrane in so odgovorni za prehod učinkovin v ali iz sinciciotrofoblasta (preglednica 1).

4 Presnova v placenti

Med prehodom skozi placento se učinkovina lahko tudi presnavlja, kar vpliva na količino učinkovine, ki se pojavi v plodovi krvi (1). Število encimov in njihova substratna specifičnost je v placenti v primerjavi z encimi jeter zelo omejena. Dozorela jetra ploda lahko presnavljajo substance boljše kakor placenta (5, 7). Med encimi faze I prevladujejo v placenti encimi citokrom P450 (CYP). Njihova ekspresija je v placenti regulirana drugače kakor v jetrih (1, 7). Vrsta in količina encima je odvisna od fiziološkega stanja matere in trajanja nosečnosti. V splošnem je ekspresija CYP največja v prvem trimesečju nosečnosti, ko je plod najbolj občutljiv na učinke teratogenov, CYP1A1 pa se npr. aktivira ob kajenju v prvem trimesečju nosečnosti (1). Izmed encimov metabolne faze II najdemo v placenti glutation-S-transferazo, ki je aktivna skozi celotno obdobje nosečnosti, epoksid hidrolazo in sulfoniltransferazo (1, 7).

5 Tehnike spremljanja prenosa skozi placento

Jemanje zdravil med nosečnostjo lahko deluje škodljivo na plod, zato so zelo pomembne raziskave prehoda učinkovin skozi placento. Ker so »in vivo« spokusni na nosečnicah zaradi potencialne nevarnosti za plod etično sporni, razen v primerih direktne koristi za plod, so razvili »in vitro« metode za proučevanje transplacentarnega prehoda spojin. Te metode odstranijo vprašanje etičnosti, s katerim se srečamo pri »in vivo« študijah na nosečnicah, a ne upoštevajo vseh fizioloških in

Preglednica 1: Pomembnejši placentarni prenašalci, njihova funkcija, lokalizacija in substrati (1).

Table 1: Major placental transporters, their function, localization and substrates (1).

AKTIVNI PRENAŠALEC	FIZIOLOŠKA FUNKCIJA V PLACENTI	LOKALIZACIJA V PLACENTI	SUBSTRATI
P-glikoprotein (PGP)	prenos hidrofobnih kationskih spojin od ploda do matere	apikalni sinciotrofoblast	digoksin, ciklosporin, sakvinavir, vinkristin, vinblastin, paklitaksel, deksametazon, terfenadin, loperamid ondansetron
Multidrug resistance protein 1 (MRP1)	prenos glutationa, sulfatov in konjugatov glukoronida od ploda do matere	kapilarne endotelijske celice, bazalni sinciotrofoblast	metotreksat, etopozid, vinkristin, vinblastin, cisplatin,
Multidrug resistance protein 2 (MRP2)	prenos glutationa, sulfatov in konjugatov glukoronida od ploda do matere	apikalni sinciotrofoblast	etopozid, cisplatin, ampicilin, doksorubicin, vinkristin, vinblastin, metotreksat,
Multidrug resistance protein 3 (MRP3)	prenos anionskih konjugatov od ploda do matere	kapilarne endotelijske celice, bazalni sinciotrofoblast	metotreksat, etopozid
Breast cancer resistant protein (BCRP)	neznana	verjetno apikalna membrana	topotekan, mitoksantron, doksorubicin
Serotoninski prenašalec (SERT) in noradrenalinski prenašalec (NET)	prenos serotonina in dopamina	apikalni sinciotrofoblast	amfetamini
Ekstraneuralni monoaminski prenašalec (OCT3)	prenos serotonina, dopamina, noradrenalina in histamina	verjetno bazalni sinciotrofoblast	amfetamini, cimetidin
Monokarboksilatni prenašalec (MCT)	prenos laktata in piruvata od ploda do matere	apikalni in verjetno tudi bazalni sinciotrofoblast	valprojska kislina
Dikarboksilatni prenašalec (NaDC3)	prenos sukcinata in α -ketoglutarata od matere do ploda	apikalni sinciotrofoblast	niso znani
Natrijev / multivitaminski prenašalec (SMVT)	prenos biotina in pantotenata od matere do ploda	apikalni sinciotrofoblast	karbamazepin

biokemičnih parametrov matere, ploda in placente. Pri teh metodah lahko preučujemo transplacentarni prenos snovi s pomočjo prečiščenih, po porodu pridobljenih placent. Za študij prenosa substance iz materine krvi v sinciotrofoblastne celice in za študij metabolizma v placenti se lahko uporabijo tudi rezine placente, secirano sinciotrofoblastno tkivo, membranski vezikli vilusov ali subcelične frakcije (mikrosomi) (1, 5). Za nekatere raziskave so bolj primerne tkivne in celične kulture, s katerimi lahko proučujejo vplive snovi na regulacijo receptorjev placente. Za ta namen se uporablja primarne trofoblastne kulture in trajne celične linije (BeWo, JAr, JEG) pridobljene iz človeškega horiokarcinoma (5).

Veliko podatkov o učinkih zdravil med nosečnostjo izhaja iz »in vivo« študij na živalih. Placentarni prenos se v teh študijah ugotavlja iz razmerja koncentracij učinkovine v plodovi in materini krvi ter s pomočjo očistkov mater/plod in plod/mater. Ti se izračunajo iz istočasno vzetih vzorcev krvi matere in ploda, vzete iz popkovnih žil takoj po porodu (5, 8). Druge dostopne informacije so še koncentracijsko razmerje tekočin plod/amnijska tekočina in mater/amnijska tekočina, iz vzorca placente po porodu pa še razmerja plod/placenta in mater/placenta (1). Omenjena razmerja kažejo na skladiščenje in kopičenje učinkovine v amnijski tekočini, kar nakazuje transplacentarni prenos učinkovine in plodovo eliminacijo v amnijsko tekočino (5). Zaradi anatomskih in funkcionalnih razlik med sesalskimi placentami rezultati teh študij pogosto niso direktno prenosljivi na človeka, a so v nekaterih primerih dobili dobro korelacijo med rezultati »in vitro« metod ter »in vivo« testi na primatih.

Pomemben vir informacij o varnosti uporabe zdravil med nosečnostjo so tudi poročila o neželenih učinkih pri posameznih nosečnicah (*case reports*). Problem pri teh poročilih je le, da je težko direktno povezati neko učinkovino z neželenim učinkom. Vendar če se za posamezno učinkovino pojavi več takšnih poročil, to nakazuje na njeno škodljivost za plod (9). Ameriška agencija za hrano in zdravila *Food and drug administration* (FDA) in pa Evropska agencija za zdravila *European Medicines Agency* (EMA) skušata uvesti tudi bolj organizirano poročanje neželenih učinkov pri nosečnicah in pa spodbujata industrijo k oblikovanju registrov nosečnic, kjer se identificira nosečnice, ki jemljejo določeno zdravilo in potem se pri njih opazuje izid nosečnosti (9, 10).

6 Uporaba zdravil v nosečnosti

Na splošno velja, da se v nosečnosti skušamo čim bolj izogniti zdravljenju z zdravili, vendar lahko noseče ženske akutno zbolijo (npr. dobijo pljučnico) ali pa imajo neko kronično obolenje (npr. astmo, hipertenzijo, epilepsijo, od inzulina odvisno sladkorno bolezen, motnjo delovanja ščitnice), ki lahko brez zdravljenja predstavlja preveliko tveganje za zdravje in v teh primerih je smiselna uporaba zdravil. V raziskavi (11), ki so jo izvedli v Franciji, Italiji, Veliki Britaniji in na Nizozemskem, so 1134 mater, ki so rodile zdrave otroke, vprašali o uporabi zdravil v prvem trimesečju nosečnosti. V povprečju je 36,2% mater v tem obdobju uporabilo vsaj eno zdravilo, brez upoštevanja vitaminov in mineralov. V večini primerov so bila zdravila namenjena akutnemu zdravljenju, najpogosteje pa so bila uporabljena zdravila za sistemsko zdravljenje bak-

terijskih infekcij ter antiemetiki. V Franciji pa so v raziskavi (12), ki je zajela 1000 nosečnic, ugotovili, da je 99% nosečnic v celotnem obdobju nosečnosti prejelo vsaj eno zdravilo na recept in v povprečju so zdravniki predpisali 13,6 zdravil na nosečnico. Upoštevali so vsa zdravila, ki se v Franciji lahko predpišejo na recept, tudi vitamine, minerale in homeopatske pripravke. Poraba zdravil je najmanjša v prvem trimesečju nosečnosti in narašča s starostjo nosečnice (10, 12).

7 Sklep

Placenta ni učinkovita bariera za zaščito ploda pred ksenobiotiki. Skoraj vse učinkovine prehajajo placento, vendar v zelo različnem obsegu in različno hitro. Tako rezultati »in vitro« metod kot tudi »in vivo« preizkušanj na živalih dajejo informacije o prehodu učinkovin skozi placento, vendar je to področje še vedno slabo raziskano in pridobljene informacije so pogosto težko prenosljive na človeka. Pomanjkanje

Preglednica 2: FDA razvrstitev učinkovin glede varnosti uporabe v nosečnosti (10).

Table 2: FDA drug classification regarding safety in pregnancy (10).

KATEGORIJA	DEFINICIJA
A	Kontrolirane študije pri nosečnicah niso dokazale povečane nevarnosti za abnormalnosti ploda.
B	Študije na živalih niso dokazale škodljivosti za plod, vendar kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene. ALI Študije na živalih so dokazale škodljivost za plod, vendar kontrolirane raziskave na nosečnicah škodljivosti za plod niso potrdile.
C	Študije na živalih so dokazale škodljivost za plod, kontrolirane raziskave na nosečnicah pa niso bile opravljene. ALI Študije na živalih in kontrolirane raziskave na nosečnicah niso bile opravljene.
D	Kontrolirane ali opazovalne študije na nosečnicah so potrdile škodljivost za plod, vendar lahko korist terapije pretehta potencialno nevarnost.
X	Kontrolirane ali opazovalne študije na živalih ali nosečnicah so potrdile škodljivost za plod. Uporaba učinkovin je kontraindicirana pri ženskah, ki so ali lahko postanejo noseče.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti uporabe zdravil med nosečnostjo, se nosečnicam navadno predpisujejo zdravila, ki so že daljše obdobje prisotna na tržišču in jih v tem času niso povezali z resnimi zapleti pri nosečnicah. Pojavlja se tudi problem pri odmerjanju zdravil. Fiziološke spremembe telesa, ki se pojavijo v posameznem trimesečju nosečnosti, vplivajo tudi na farmakokinetične procese. Nosečnice imajo povečan volumen plazme, kar vpliva na delovanje srca in ledvic. Posledično je povečana renalna eliminacija učinkovin. Zdravniki nosečnicam pogosto zmanjšajo odmerke zdravil, z namenom zaščititi plod, vendar lahko nosečnice potrebujejo celo večje odmerke zdravil (10).

Nekatere države razvrščajo učinkovine glede na njihovo varnost uporabe v nosečnosti. FDA deli učinkovine v pet skupin glede na njihovo sposobnost povzročanja poškodb ploda ter glede na vpliv na reprodukcijo in nosečnost (preglednica 2). Pri delitvi učinkovin v skupine gre za razmerje med koristjo in tveganjem terapije in tako ni nujno, da so učinkovine v skupini X bolj toksične kot učinkovine v skupini C ali D. Hormonski sistemski kontraceptivi sodijo v skupino X le zato, ker njihova uporaba v nosečnosti ni smiselna. Nekatere učinkovine pa so lahko v skupini C samo zato, ker študij na živali ni bilo opravljenih. FDA se zato zavzema za vpeljavo nove klasifikacije, ki bi črkovne kategorije zamenjal z bolj podrobnimi opisnimi informacijami, vključujoč podatke o vplivu učinkovin na plodnost in dojenje (10). Mednarodno se uporabljata še dva klasifikacijska sistema in sicer klasifikacijski sistem ADEC (*Australian Drug Evaluation Committee*) ter FASS klasifikacijski sistem (*Swedish Catalogue of Approved Drugs*). Oba sistema imata podobne črkovne kategorije kot FDA sistem, le da FASS sistem nima kategorije X. Od 236 učinkovin, ki jih najdemo v vseh treh klasifikacijskih sistemih, jih je le 26% razvrščenih v isto kategorijo. To omejuje uporabnost in zaupanje v klasifikacijske sisteme (13).

znanja otežuje varnejše in učinkovitejše zdravljenja nosečnice in/ali ploda. Ker za nobeno učinkovino ne moremo z zagotovostjo trditi, da je njena uporaba med nosečnostjo varna, se zdravila v nosečnosti jemljejo le v primerih, ko pričakovana korist opravičuje tveganje za plod.

8 Literatura

- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (8): 487–514.
- Ganapathy V, Prasad PD, Ganapathy ME et al. Placental transporters relevant to drug distribution across the maternal-fetal interface. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 413–420.
- Gude NM, Roberts CT, Kalionis B et al. Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 2004; 114: 397–407.
- Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (3): 235–269.
- Sastry BVR. Techniques to study human placental transport. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 38: 17–39.
- Adam Health Encyclopedia.
- St-Pierre MV, Ugele B, Gambiling L et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta – A workshop report. *Placenta* 2002, 23, Supplement A. *Trophobl Res* 16: 159–164.
- Unadkat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental drug transporters. *Curr Drug Metab* 2004; 5: 125–131.
- Note for guidance on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data, EMEA, 2004
- Meadows M. Pregnancy and the drug dilemma. *FDA Consumer magazine* 2001; 35 (3) (<http://www.fda.gov/fdac/>)
- De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S et al. Therapeutic drug use during pregnancy: A comparison in four European countries. *J Clin Epidemiol* 1999; 52 (10): 977–982.
- Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356: 1735–1736.
- Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy. *Drug Saf* 2000; 23 (3): 245–253.