

P R A C E P O G L Ą D O W E
położnictwoTransportery leków w łożysku
a farmakoterapia w okresie ciąży

Pharmacotherapeutic aspects of drug transporters in the placenta

Olga Motyl, Marek Drożdżik

Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej PUM Szczecin, Polska

Streszczenie

Farmakoterapia w okresie ciąży jest często nieunikniona. Liczba kobiet w ciąży wymagających podawania leków stale rośnie, częściowo z powodu zaawansowanej diagnostyki, częściowo ze względu na rosnący wskaźnik macierzyństwa u starszych kobiet. Jest oczywiste, że poznanie funkcji transporterów leków w łożysku umożliwia dokładniejszą charakterystykę przenikania leków (również innych ksenobiotyków) przez barierę łożyskową, a tym samym bezpieczniejszą farmakoterapię. W opracowaniu przedstawiono informacje dotyczące ekspresji transporterów leków w łożysku w kontekście stanów patologicznych towarzyszących ciąży, które wymagają długotrwałego leczenia matki i/lub płodu, takich jak zaburzenia rytmu serca płodu, cukrzyca ciążowa, padaczka, zakażenie HIV, stan przedrzucawkowy oraz stany chorobowe wymagające stosowania glikokortykosteroidów.

Słowa kluczowe: **ransportery leków / łożysko / farmakoterapia /**

Abstract

Drug treatment during pregnancy is often inevitable. The number of pregnant women in need of pharmacotherapy continues to grow, partly due to advanced diagnostic tests and partly due to advanced maternal age. Obviously, knowledge about the function of drug transporters in the placenta allows for a more accurate analysis of drug penetration (and other xenobiotics) through the placental barrier, and therefore safer pharmacotherapy. The paper provides information on the role of drug transporters in the pharmacotherapy of pregnancy-associated pathologies which require long-term treatment, e.g. cardiac arrhythmias, gestational diabetes, epilepsy, HIV infection, preeclampsia, and conditions which require the use of glucocorticoids.

Key words: **drug transporters / placenta / pharmacotherapy /**

Adres do korespondencji:

Marek Drożdżik
Pomorski Uniwersytet Medyczny
Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
al. Powstańców Wlkp. 72; 70-111 Szczecin, Polska
e-mail: farmakol@pum.edu.pl

Otrzymano: **04.12.2015**
Zaakceptowano do druku: **21.01.2016**

Wstęp

Łożysko jest organem regulującym wymianę między matką a płodem. Tradycyjnie opisywano je jako mechaniczną barierę, która jedynie w sposób bierny uczestniczy w zapewnieniu odpowiednich warunków rozwoju płodu. Jednakże w ostatnich latach dowiedziono, że w łożysku występują transportery błonowe, które w sposób aktywny mogą regulować przemieszczanie substancji przez łożysko.

Do tej pory najlepiej opisanymi transporterami leków zlokalizowanymi w łożysku są: glikoproteina P (ABCB1, MDR1) oraz białko oporności raka piersi (BCRP, ABCG2) należące do rodziny transporterów wiążących ATP (ABC, ang. *ATP-binding cassette transporters*). Glikoproteina P jest transporterem, który usuwa leki z komórki, natomiast w przypadku trofoblastu przyczynia się do zwrotnego transportu do krążenia matczynego. Białko oporności raka piersi jest również odpowiedzialne za powrotny transport leków do krążenia matczynego, odgrywając również rolę ochronną wobec płodu. Zidentyfikowanie kolejnych transporterów błonowych w barierze łożyskowej należących do rodziny transporterów związków rozpuszczalnych (SLC, ang. *solute carrier transporters*) dostarczyło nowego spojrzenia na kwestię matczyno-płodowego transportu substancji, w tym leków i innych ksenobiotyków. Do transporterów SLC opisanych w łożysku należą m. in. transportery organicznych anionów (OAT, ang. *organic cation transporters*) oraz kationów (OCT, ang. *organic cation transporters*). W związku z tym, wiele leków przenika przez barierę łożyskową zwiększając ryzyko narażenia płodu na ich działania niepożądane, wiedza o aktywności transporterów łożyskowych odgrywa kluczową rolę w kontekście stosowania farmakoterapii skutecznej i bezpiecznej dla płodu i matki.

Istnieje wiele sytuacji klinicznych uzasadniających krótkotrwałe lub też długotrwałe podawanie leków. W większości przypadków są stosowane bez szczegółowych badań, a tym samym informacji dotyczących dawkowania oraz bezpieczeństwa płodu i matki. Oczywiście, nieodpowiednie dawkowanie może doprowadzić do niewłaściwego leczenia matki lub rozwoju działań niepożądanych wobec płodu.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono odmienne sytuacje kliniczne wymagające farmakoterapii podczas ciąży, tj. leczenie matki, gdzie płód pozostaje poza zasięgiem leków, a przejście przezłożyskowe nie jest uwzględniane oraz leczenie przezłożyskowe płodu, gdzie transport leków przez łożysko jest wymagany. Farmakoterapia przezłożyskowa chorób płodu jest stosunkowo nową dziedziną medycyny nieinwazyjnej, w której matce podaje się lek, który po transporcie przezłożyskowym dociera do krążenia płodowego, a następnie wywołuje pożądane działanie kliniczne. Nadal jednakże pozostaje wyzwaniem zwiększenie ekspozycji płodu na lek (a tym samym skuteczności leku) przy jednoczesnym ograniczeniu aktywności/toksyczności u matki.

Szczegółowa wiedza na temat farmakokinetyki przezłożyskowej oraz roli transporterów leków łożyskowych powinna pomóc w optymalizacji leczenia przezłożyskowego oraz wyborze odpowiednich leków i algorytmów dawkowania. Farmakologiczna regulacja aktywności transporterów łożyskowych stwarza potencjalne nowe możliwości farmakoterapii płodu.

Farmakoterapia przezłożyskowa zaburzeń rytmu serca płodu

Obecnie leczenie zaburzeń rytmu płodu obejmuje przezłożyskowe podawanie digoksyny jako leku pierwszego wyboru [1]. Jeśli digoksyna okaże się nieskuteczna, stosuje się sotolol, flekainid, amiodaron, werapamil lub inne leki antyarytmiczne. Chociaż modele *ex vivo* perfundowanego ludzkiego łożyska terminowego wskazują na przezłożyskowy transport digoksyny, flekainidu i amiodaronu [2], dane *in vivo* wskazują jednakże na dość mały stosunek stężenia leku w krążeniu płodowym do krwi matki, który ponadto charakteryzuje się dużą zmiennością międzyosobniczą; stosunek stężenia leku we krwi płód/matka waha się między 0,1-0,9 dla digoksyny, 0,5-0,9 dla flekainidu, 0,1-0,6 dla amiodaronu i 0,1-0,2 dla werapamilu. Można przypuszczać, że niskie stężenia leku w płodowych naczyniach pępowinowych mogą, przynajmniej częściowo, być spowodowane przez łożyskowe transportery leków. Wykazano, że większość leków stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia należy do substratów jednego lub więcej transporterów leków: digoksyna jest dobrze znanym substratem glikoproteiny P oraz niektórych izoform OATP, flekainid jest substratem i inhibitorem OCT1 (SCL22A1), OCT2 (SCL22A2) i OCT3 (SCL22A3), a amiodaron OCT1, OCT2, OCT3, MATE1 (SLC47A1) i MATE (SLC47A2). Podobnie transport werapamilu i chinidyny przez łożysko jest warunkowany przez transportery łożyskowe, co równocześnie jest przyczyną klinicznie ważnych interakcji farmakokinetycznych, głównie z digoksyną. Jest zatem możliwe założenie, że transportery leków w łożysku zmniejszają transport leków od matki do płodu oraz leżą u podłoża interakcji między lekami.

Obserwacje kliniczne wskazują, że w przypadku nieskuteczności digoksyny w leczeniu zaburzeń rytmu płodu, włączenie do terapii amiodaronu lub chinidyny skutkowało przywróceniem rytmu zatokowego [3]. Można przypuszczać, że skuteczność leczenia skojarzonego wynika nie tylko z działania farmakodynamicznego, ale również z interakcji na poziomie transporterów leków w łożysku, zapewniających wzrost stężenia digoksyny w krążeniu płodowym. W opisywanych przypadkach wzrost ten mógł być spowodowany hamującym wpływem amiodaronu lub chinidyny na aktywność glikoproteiny P, lub też konkurencją pomiędzy ww. lekami na poziomie transportera w narządach wydalnych matki (nerki, wątroba) oraz interakcją leków na poziomie transporterów łożyskowych zwiększających przenikanie leku do płodu. W powyższy sposób na stężenie digoksyny wpływa również werapamil: zwiększa stężenie w surowicy digoksyny poprzez hamowanie wydalania digoksyny za pośrednictwem glikoproteiny P w nerkach oraz może zwiększać transfer digoksyny do płodu przez blokowanie aktywności łożyskowej glikoproteiny P (która usuwa digoksynę z łożyska do krążenia matczynego).

Sotalol jest natomiast związkiem o ograniczonym powinowactwie do transporterów leków (sugeruje się, że jest on substratem glikoproteiny P o niskim powinowactwie i o wątpliwym znaczeniu klinicznym transportu przez glikoproteinę P) [4]. Ten fakt, wraz z jego niskim wiązaniem z białkami, może być powodem dla którego sotalol bardzo dobrze przenika przez łożysko do płodu, osiągając porównywalne stężenia we krwi matki i płodu w stanie stacjonarnym. Mając na uwadze farmakokinetykę przezłożyskową, sotalol jest dobrym kandydatem dla leczenia przezłożyskowego arytmii płodowych, ponieważ jego przenikanie przez łożysko jest dość przewidywalne [5].

Leczenie infekcji HIV u ciężarnych kobiet

Zakażenie kobiet ciężarnych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) jest sytuacją swoistą, w której zarówno matka jak i jej płód są celem farmakoterapii. Obecne podejście do zapobiegania transmisji HIV na drodze matka-dziecko obejmuje wysoce aktywną terapię antyretrowirusową (HAART), która jest połączeniem przynajmniej dwóch nukleozydowych/nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI/NNRTI) z inhibitorem proteazy (PI), które wpływają na różne etapy replikacji wirusa. Wykazano, że HAART skutecznie zmniejsza częstość występowania zakażeń dziecka z 20-45% do mniej niż 1% [6].

Wiele z NRTI/NNRTI należy do substratów transporterów zarówno ABC, jak i SLC. Niemniej jednak, większość z tych leków przechodzi przez barierę łożyskową stosunkowo łatwo osiągając stężenia we krwi płodu podobne do stężeń u matki [7, 8]. Rola transporterów łożyskowych w ekspozycji płodu na inhibitory odwrotnej transkryptazy pozostaje tym samym klinicznie wątpliwa. Natomiast przejście przez łożyskowe inhibitory proteazy jest zazwyczaj bardzo ograniczone, stosunek stężeń krew pępowinowa/krew matki wynosi około 0-0,2 dla rytonawiru, 0-0,1 dla lopinawiru, oraz mniej niż 0,3 dla nelfinawiru, sakwinawiru i indynawiru. Powyższa różnica stężeń może przynajmniej częściowo, zostać wyjaśniona przez powinowactwo inhibitorów proteazy do łożyskowych transporterów ABC i/lub SLC [9].

Kilka leków antyretrowirusowych wpływa również na aktywności transporterów ABC i/lub SLC w łożysku. Na przykład NRTI: efawirenz, newirapina, abakawir i tenofowir być może hamują glikoproteinę P; abakawir, newirapina i efawirenz posiadają zdolność hamowania BCRP, emtrycytabina, abakawir, zydowodyna i tenofowir charakteryzują się również hamowaniem OCT1, OCT2 i OCT3. Inhibitory proteazy wydają się być bardzo silnymi inhibitorami transporterów leków: nelfinawir, rytonawir, lopinawir, sakwinawir, amprenawir, indinawir i atazanawir są silnymi inhibitorami glikoproteiny P; lopinawir, nelfinawir, sakwinawir, atazanawir i amprenawir zmniejszają aktywność BCRP; rytonawir, sakwinawir, indynawir i lopinawir hamują OCT1 oraz OCT2. Funkcje transportowe OATP1A2 (ang. *organic anion transporting polypeptide*; SLCO1A2) i/lub OATP2B1 mogą być hamowane przez lopinawir, rytonawir, sakwinawir, indinawir i nelfinawir. Można się spodziewać, że wiele innych interakcji między lekami antyretrowirusowymi oraz transporterami leków (transport/hamowanie) pozostaje nadal do ustalenia.

Interakcje leków antywirusowych z transporterami leków stanowią zatem ważny czynnik wpływający na farmakokinetykę leków oraz efekty farmakodynamiczne HAART, np. rytonawir jest często jednym z leków stosowanych w ramach HAART nie tylko ze względu na jego aktywność antywirusową, ale również jego zdolność do hamowania niektórych transporterów ABC oraz metabolizmu leków przez izoenzymy cytochromu P450. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum leków antyretrowirusowych oraz ich interakcje z różnymi transporterami leków, uzasadnione jest przewidywanie, że wiele kolejnych interakcji leków będących składowymi HAART, korzystnych albo niekorzystnych, zostanie zdefiniowanych w niedalekiej przyszłości. Znajomość tych aspektów farmakologicznych powinna umożliwić lekarzom zwiększenie skuteczności terapii przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych.

Leczenie padaczki u kobiet w ciąży

Padaczka jest stosunkowo częstą chorobą u kobiet w ciąży, występuje u 0,3-0,5% ciężarnych [10]. W USA aż 1,1 mln kobiet z padaczką jest w wieku rozrodczym, a każdego roku rodzi ponad 20 000 dzieci, których ciężarne matki otrzymywały leki przeciwdrgawkowe. Padaczka ciężarnych niewystarczająco kontrolowana może doprowadzić do urazu matki, naruszenia łożyska lub niedotlenienia, stwarzając potencjalne zagrożenie zarówno dla matki jak i płodu. Dlatego też, kobiety z padaczką w okresie ciąży wymagają podawania leków przeciwpadaczkowych (AED), co ogranicza liczbę napadów, ale jednocześnie stwarza zagrożenie dla prawidłowego rozwoju płodu, szczególnie podczas stosowania ich w terapii wielolekowej. Tak więc, ostatecznym celem leczenia padaczki podczas ciąży jest monoterapia umożliwiająca kontrolę choroby przy ograniczeniu ryzyka uszkodzenia płodu. Niemniej jednak, do dzisiaj nie znaleziono takiego leku przeciwpadaczkowego ani sposobu leczenia.

Wiele AED to substraty transporterów wpływu leków, co pozwala przypuszczać że odgrywają one istotną rolę w przenikaniu tych leków przez łożysko. Należy pamiętać, że leczenie chorób ośrodkowego układu nerwowego, w tym padaczki, wymaga przenikania leków przez barierę krew-mózg (BBB). Jednakże leki zdolne do przekraczania bariery krew-mózg będą łatwo przenikały również przez łożysko. Na ogół nie oczekuje się, że transportery wpływu leków będą miały znaczący wpływ na transport łożyskowy leków penetrujących przez BBB, ponieważ ich wysoka rozpuszczalność w tłuszczach oraz dyfuzja bierna w większym stopniu determinują ich farmakokinetykę. Badania perfundowanego łożyska wykazały, że większość AED, niezależnie od ich powinowactwa do glikoproteiny P, przechodzi przez łożysko w znacznych ilościach oraz wskazują, że stężenia w krążeniu płodowym są równe lub wyższe niż te w krążeniu matczynym. Jedynym wyjątkiem tutaj jest kwas walproinowy, kwas o niskiej masie cząsteczkowej, który jest całkowicie zjonizowany w fizjologicznym pH. Oczywistym jest, że związek polarny nie może przekraczać błon biologicznych na drodze dyfuzji biernej, tym niemniej dobrze przenika on przez łożysko. Mechanizm przejścia kwasu walproinowego przez łożysko do tej pory nie został wyjaśniony w sposób zadowalający.

Lamotrygina należy do AED trzeciej generacji i jest jednym z najbezpieczniejszych leków przeciwpadaczkowych stosowanych podczas ciąży, z powodu małego prawdopodobieństwa działań niepożądanych (wad rozwojowych) u płodu oraz w okresie poporodowym. W związku z tym, uważa się ją za lek pierwszego wyboru dla kobiet planujących ciążę. Lamotrygina szybko przenika przez łożysko ludzkie, osiągając podobne wartości stężeń w krwioobiegu matki i płodu [11-13]. Podczas podawania w monoterapii, stosunek stężenia lamotryginy między krwią noworodka i matki waha się od 0,40 do 1,38, wskazując na dużą zmienność międzyosobniczą, najprawdopodobniej związana z aktywnością enzymów II fazy metabolizmu leków w łożysku i/lub genetycznym polimorfizmem glukuronylotransferazy UGT2B7.

Biorąc pod uwagę aktualną wiedzę na temat dystrybucji oraz specyfiki substratów transporterów leków, logicznym się wydaje, że substrat transportera wychwyty, ukierunkowującego przemieszczanie leków przez barierę krew-mózg lub też płód-matka (np. niektóre OAT, OCT, OATP) może pośredniczyć w zwiększonym transporcie leków przeciwpadaczkowych do ośrodkowego

układu nerwowego, przy jednoczesnym znikomym przemieszczaniu przez łożysko. Transportery te zatem mogą stanowić nowe cele terapeutyczne nie tylko w leczeniu padaczki, ale również innych chorób ośrodkowego układu nerwowego wymagających farmakoterapii podczas ciąży, takich jak np. depresja.

Leczenie cukrzycy u kobiet ciężarnych

Cukrzyca ciężarnych (GDM) jest definiowana jako „każdy stopień nietolerancji glukozy z początkiem lub pierwszym rozpoznaniem podczas ciąży”, która komplikuje ciążę oraz stanowi czynnik ryzyka cukrzycy zarówno u matki jak i potomstwa. GDM rozwija się u około 5% ciężarnych kobiet, z coraz częstszym występowaniem [14]. Terapia GDM obejmuje głównie modyfikację diety i stylu życia; kiedy powyższe postępowanie nie przywraca prawidłowego stężenia glukozy, należy wdrożyć do leczenia insulinę. Jednakże, leczenie insuliną wiąże się z kilkoma ograniczeniami, takimi jak hipoglikemia, przyrost masy ciała oraz konieczność edukacji pacjentki [15]. Ponadto, ból oraz dyskomfort związany z podawaniem insuliny może skomplikować leczenie oraz prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Nadal poszukuje się doustnych, niskocząsteczkowych leków hipoglikemicznych, jako „bardziej komfortowej” alternatywy wobec insuliny. Ostatnio przeprowadzone badania oraz metaanalizy wskazują, że GDM może być bezpiecznie i efektywnie leczona za pomocą doustnych leków hipoglikemicznych, takich jak gliburyd (glibenklamid) czy metformina. Oba te leki są uznanymi substratami różnych transporterów leków, a ich transport od matki do płodu jest w większości kontrolowany przez ekspresję transporterów łożyskowych.

Gliburyd, pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji, zwiększa wydzielanie insuliny endogennej, wydaje się być dobrym kandydatem do leczenia GDM, ponieważ jedynie nieznacznie przechodzi przez łożysko u ludzi. Małe przenikanie przez łożysko gliburydu było pierwotnie przypisywane znacznemu wiązaniu się leku z albuminą oraz krótkim okresem półtrwania. Jednakże, badania perfuzji *in vitro* ludzkiego łożyska wskazują, że gliburyd jest aktywnie transportowany w obrębie łożyska przez transporter inny niż glikoproteina P [16]. Krótco potem ustalono udział BCRP w transporcie gliburydu w łożysku, ograniczającego przenikanie leku do krążenia płodowego. Wydaje się zatem, że gliburyd posiada bardzo dobre właściwości farmakokinetyczne (tj. powinowactwo do transportera wypływu leków, wysokie wiązanie z białkami osocza oraz krótki okres półtrwania), które ograniczają jego transport przez łożyskowy.

Metformina, pochodna biguanidu, przez długi czas była uważana za pozbawioną właściwości teratogennych. Zalecenia dotyczące stosowania metforminy w ciąży wprowadzono jednakże bez dokładnego ustalenia możliwości jej przejścia przez łożyskowy oraz wpływu na płód. W ostatnim otwartym badaniu randomizowanym obejmującym 751 kobiet z cukrzycą ciążową, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy insuliną oraz metforminą, porównując takie parametry jak hipoglikemia matki i noworodka, niewydolność oddechowa, uraz urodzeniowy, wartość Agar, wcześniactwo, pomiary antropomorficzne noworodków, tolerancję glukozy po porodzie oraz akceptację leczenia [17]. Ponadto, kobiety preferowały leczenie metforminą, a nie insuliną [18]. Jeśli chodzi o powinowactwo metforminy do transporterów leków, związek ten jest dobrze znanym substratem wielu białek SLC, w tym napływu OCT1, OCT2 i OCT3 oraz wypływu

MATE1 i MATE2. Biorąc pod uwagę ekspresję czynnościową OCT1 i OCT3 w łożysku ludzi, można wyjaśnić ich rolę w przełożyskowej farmakokinetyce metforminy. Sugeruje się również udział glikoproteiny P oraz BCRP w transporcie metforminy w łożysku [19]. Jednakże, potrzebne są dalsze badania w celu dokładnego określenia transportu metforminy w łożysku.

Stan przedrzucawkowy

Stan przedrzucawkowy jest powikłaniem od 2-15% wszystkich ciąż i stanowi wiodącą przyczynę matczynej śmiertelności w krajach rozwijających się. Ocenia się, że na świecie stan przedrzucawkowy i rzucawka odpowiedzialne są za ok. 14% zgonów u kobiet w ciąży w ciągu roku (50000–70000 przypadków) [20]. W czasie ostatnich 10-15 lat nastąpił istotny postęp w zrozumieniu patomechanizmu stanu przedrzucawkowego. U kobiet obarczonych dużym ryzykiem wystąpienia stanu przedrzucawkowego zaleca się podawanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego i suplementację wapnia 1g/24h w przypadku małej podaży tego pierwiastka [21]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach [22] wykazano że, podawany ciężarnym kwas acetylosalicylowy w małych dawkach jest nie wykrywalny lub wykrywalny w niskim stężeniu we krwi noworodków. Jednakże, do chwili obecnej nie ustalono roli transporterów w przełożyskowej kinetyce kwasu acetylosalicylowego. Ustalono jednakże zmiany ekspresji niektórych transporterów leków z rodziny ABC w stanie przedrzucawkowym. Na podstawie badań można wnioskować, że w stanie przedrzucawkowym dochodzi do zmniejszenia ekspresji transportera ABCA1 uczestniczącego w matczy-no-płodowej wymianie lipidowej. Nie wykazano natomiast odmiennego profilu ekspresji transporterów innych transporterów rodziny ABC (ABCB1, ABCB4, ABCC1, ABCC2, ABCG2) w łożysku prawidłowym oraz u kobiet ze stanem przedrzucawkowym [23]. Określenie pełnego panelu zmian transporterów błonowych w stanie przedrzucawkowym może przyczynić się do lepszego zrozumienia patomechanizmu choroby oraz opracowania nowych strategii terapeutycznych.

Leczenie glikokortykosteroidami u kobiet w ciąży

Glikokortykosteroidy są lekami o działaniu przeciwpalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym. Liczne wskazania do ich stosowania spowodowały, że należą do najczęściej stosowanych leków. Spośród licznie reprezentowanej grupy w ciąży zastosowanie znajdują: prednizolon, betametazon i deksametazon. Prednizolon jest głównie używany w chorobach o podłożu zapalnym, jak również autoimmunologicznym (astma, alergie, toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów), natomiast deksametazon i betametazon są w głównej mierze używane w stymulacji płuc płodu przy zagrożeniu porodem przedwczesnym [24]. Podawanie glikokortykosteroidów może powodować zmiany ekspresji transporterów leków w łożysku, co może mieć wpływ na bezpieczeństwo terapii. W badaniach *in vitro* wykazano, że deksametazon powoduje wzmożoną ekspresję ABCB1 w linii komórkowej JEG3 [25].

Wnioski, ograniczenia, perspektywy

Przeszkody etyczne i techniczne w badaniach klinicznych ciężarnych kobiet utrudniają uzyskanie wiarygodnych danych dotyczących farmakokinetyki leków u ciężarnych. Dlatego też,

Olga Motyl, Marek Drożdżik. *Transportery leków w łożysku a farmakoterapia w okresie ciąży.*

nasza wiedza na temat losu leków w organizmie w okresie ciąży opiera się przede wszystkim na badaniach doświadczalnych, próbujących odtworzyć w sposób możliwie bliski warunki panujące w łożysku ludzkim. Ponadto, większość informacji na temat transportu łożyskowego zebrano w końcowej fazie ciąży, co odzwierciedla warunki łożyska terminowego. Niewiele wiadomo o wcześniejszych etapach ciąży, która jest okresem organogenezy niosącej największe ryzyko wad rozwojowych wywołanych lekami. Stwierdzono, że łożysko jest bardziej przepuszczalne dla leków podlegających biernej dyfuzji. Co więcej, ekspresja transporterów leków łożyskowych zmienia się znacznie w czasie ciąży, co należy łączyć z odmienną funkcją bariery łożyskowej i ekspozycją płodu na leki. Na przykład, metadon charakteryzuje się znacząco większym przenikaniem przez łożysko terminowe w porównaniu do łożyska przedterminowych, co dobrze koreluje z niższą ekspresją łożyskowej glikoproteiny P. Należy również zauważyć, że końcowa ekspozycja płodu jest również określana przez funkcjonalną ekspresję transporterów oraz enzymów uczestniczących w biotransformacji leków w tkankach płodu, która jest obszarem wiedzy w dużej mierze niezbadanym. W oparciu o dostępne informacje trudno jest zatem przewidzieć ekspozycję płodu na leki we wcześniejszych stadiach ciąży.

Transport leków przez łożysko jest tylko jednym z elementów determinujących farmakokinetkę. Ciąża jest stanem dynamicznym, któremu towarzyszy wiele zmian fizjologicznych, dotyczących składu ciała, całkowitej ilości wody i tłuszczów w organizmie, objętości dystrybucji, czynności serca, funkcji nerek i wątroby. Zmiany te z kolei wpływają na rozmieszczenie leków w organizmie matki. Dokładna charakterystyka transporterów leków z całą pewnością przyczyni się do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii w czasie ciąży.

Oświadczenie autorów:

1. Olga Motyl – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Marek Drożdżik – autor koncepcji, przygotowanie manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

Źródło finansowania:

Badania statutowe Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego nr 127/01/15.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, [et al.]. Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009, 35, 623–629.
2. Schmolling J, Renke K, Richter O, [et al.]. Digoxin, flecainide, and amiodarone transfer across the placenta and the effects of an elevated umbilical venous pressure on the transfer rate. *The Drug Monit.* 2000, 22, 582–588.
3. Pradhan M, Manisha M, Singh R, [et al.]. Amiodarone in treatment of fetal supraventricular tachycardia. A case report and review of literature. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 72–76.
4. Liu W, Okochi H, Benet LZ, [et al.]. Sotalol permeability in cultured-cell, rat intestine, and PAMPA system. *Pharm Res.* 2012, 29, 1768–1774.
5. Shah A, Moon-Grady A, Bhogal N, [et al.]. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol.* 2012, 109, 1614–1618.
6. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, [et al.]. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA.* 2000, 283, 1175–1182.
7. Chappuy H, Tréluyer JM, Jullien V, [et al.]. Maternal-fetal transfer and amniotic fluid accumulation of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004, 48, 4332–4336.
8. Hirt D, Urien S, Rey E, [et al.]. Population pharmacokinetics of emtricitabine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009, 53, 1067–1073.
9. Sudhakaran S, Ghabrial H, Nation RL, [et al.]. Differential bidirectional transfer of indinavir in the isolated perfused human placenta. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005, 49, 1023–1028.
10. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, [et al.]. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006, 47, 186–192.
11. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin.* 2009, 27, 993–1002.
12. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, [et al.]. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012, 78, 1692–1699.
13. Vajda FJ, Hitchcock AA, Graham J, [et al.]. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. *Epilepsia.* 2010, 51, 805–810.
14. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004, 21, 103–113.
15. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, [et al.]. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2012, 12, 16–23.
16. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, [et al.]. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 270–274.
17. Rowan JA, Hague WM, Gao W, [et al.]. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008, 358, 2003–2015.
18. Jakiel G, Bijok J, Birkowska M. Metformina w ciąży. *Gin Pol.* 2014, 85, 527–531.
19. Hemauer SJ, Patrikeeva SL, Nanovskaya TN, [et al.]. Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 202, 383.e1–383.e7.
20. Global Burden of Disease for the Year 2001 by World Bank Region, for Use in Disease Control Priorities in Developing Countries, National Institutes of Health: WHO. Make every mother and child count. *World Health Report.* 2005.
21. Magee L, Pels A, Helewa M, [et al.]. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2014, 36, 416–438.
22. Leonhardt A, Bernert S, Watzel B, [et al.]. Low-Dose Aspirin in Pregnancy: Maternal and Neonatal Aspirin Concentrations and Neonatal Prostanoid Formation. *Pediatrics.* 2003, 111, e77–81.
23. Mason CW, Buhimschi IA, Buhimschi CS, [et al.]. ATP-binding cassette transporter expression in human placenta as a function of pregnancy condition. *Drug Metab Dispos.* 2011, 39, 1000–7.
24. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, [et al.]. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* 2004, 18, 93–101.
25. Martin P, Riley R, Back DJ, [et al.]. Comparison of the induction profile for drug disposition proteins by typical nuclear receptor activators in human hepatic and intestinal cells. *Br J Pharmacol.* 2008, 153, 805–819.