

Lipidni status fiziološke nekomplikovane trudnoće

**Daniela Ardalić¹, Aleksandra Stefanović², Slavica Spasić²,
Aleksandra Zeljković², Jelena Vekić²,
Vesna Spasojević-Kalimanovska², Zorana Jelić-Ivanović²,
Vesna Mandić-Marković¹, Željko Miković¹, Nikola Cerović¹**

¹ Ginekološko-Akušerska klinika „Narodni front“, Kraljice Natalije 62,
Beograd, Republika Srbija

² Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,
Vojvode Stepe 450, Beograd, Republika Srbija

Autor za korespondenciju: Daniela Ardalić, danielaardalic@gmail.com

Kratak sadržaj

Specifično izmenjen lipidni profil i fiziološka hiperlipidemija tokom trudnoće smatraju se esencijalnim za normalan ishod trudnoće i razvoj fetusa, a upravo ova specifičnost promena parametara lipidnog profila otvara pitanja njihove potencijalne proaterogenosti tokom trudnoće i uticaja na rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene. Takođe se ispituje i povezanost izmenjenog lipidnog profila tokom trudnoće sa razvojem komplikacija u trudnoći, pre svega sa razvojem gestacijskog dijabetesa, hipertenzije i preeklampsije. Posredovanjem holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost raste sredinom trudnoće, dolazi do izmene triglicerida i holesterola između lipoproteinskih čestica vrlo niske gustine (VLDL) i lipoproteinskih čestica male gustine (LDL) ili lipoproteinskih čestica velike gustine (HDL), tako da dolazi do povećanog nakupljanja triglicerida u LDL i HDL česticama, pri čemu one postaju manje i gušće, i kao takve imaju veći proaterogeni potencijal, što sve ukazuje i na proaterogeni potencijal trudnoće, posebno ukoliko se ona ponavlja više puta tokom života. Da bi se optimizirao prediktivni kapacitet lipidnog profila tokom trudnoće preporučuje se određivanje lipidnih indeksa.

Ključne reči: trudnoća, lipidni profil, lipidni indeksi, LDL i HDL subklase

Uvod

Metabolizam lipida smatra se esencijalnim za normalan ishod trudnoće i razvoj fetusa. Tokom trudnoće dešavaju se odgovarajuće metaboličke promene koje dovode do izmenjenog lipidnog profila, tako da većina trudnica do kraja trudnoće razvije specifičan lipidni profil koji se kod zdravih negravidnih žena smatra proaterogenim (1). U poslednje vreme sve veći je broj studija koje se bave istraživanjem eventualne povezanosti ovako izmenjenog lipidnog profila u trudnoći i razvoja kardiovaskularne bolesti majke u kasnijem životnom dobu. Neke od njih su pokazale da postoji povezanost između broja trudnoća tokom života žene i razvoja kardiovaskularne bolesti u kasnijem životnom dobu. Potrebe za ovako specifično izmenjenim lipidnim profilom nastaju kao posledica specifične uloge pojedinih lipidnih komponenti. Naime, masne kiseline su važan izvor energije i važan element u sintezi ćelijskih membrana, dok je holesterol važan za sintezu steroidnih hormona, a takođe i ćelijskih membrana (2,3). Nakon prvih 10 nedelja trudnoće serumski trigliceridi su za oko 20% viši kod trudnica u odnosu na negravidne žene (2-4), a do termina porođaja dosežu vrednosti i do tri puta veće u odnosu na negravidne žene. Drugi serumski lipidi (holesterol, fosfolipidi, masne kiseline) takođe rastu tokom trudnoće, ali u manjoj meri (2,3).

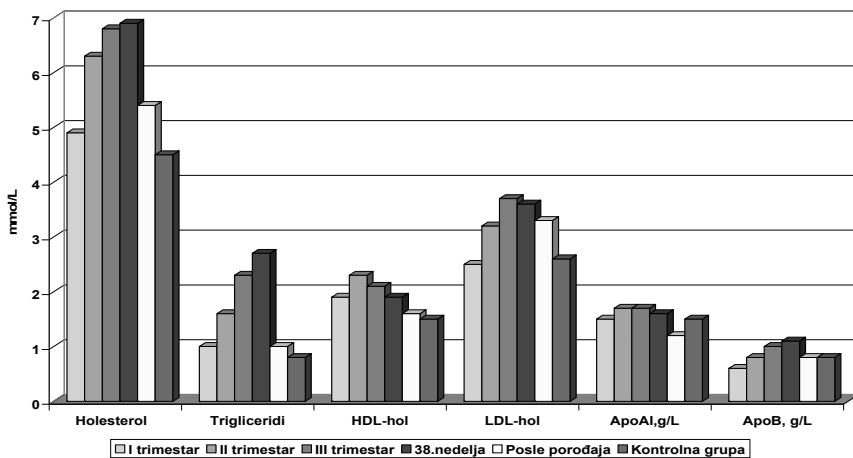
Fiziologija metaboličkih promena lipidnih parametara u trudnoći

Metabolizam lipida u trudnoći sastoji se od dve faze, anaboličke i kataboličke. Za vreme anaboličke faze trudnoće u prvom i drugom trimestru, dolazi do akumulacije masti u masnom tkivu trudnice kao posledica povećanog broja insulinskih receptora u adipoznom tkivu (1). Hiperfagija, koja se javlja u trudnoći, osigurava dovoljan unos supstrata putem hrane i tako podržava stvaranje depoa masti, koji je potreban za normalan tok trudnoće i razvoj fetusa. Progesteron i kortizol takođe deluju u pravcu podržavanja depoa masti, pospešujući lipogenezu i suprimirajući lipolizu (3,4). Dakle, postoji niz mehanizama koji omogućavaju akumulaciju masti u ranoj trudnoći, pripremajući telo trudnice za složenije metaboličke zahteve kasne trudnoće, ali i za predstojeći porođaj i laktaciju.

U anaboličkoj fazi trudnoće smanjena je aktivnost hepatične lipaze (HL), a posredovanjem holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost raste sredinom trudnoće, dolazi do izmene triglicerida i holesterol estara između lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL) i lipoproteina niske gustine (LDL) ili lipoproteina visoke gustine (HDL), tako da dolazi do povećanog nakupljanja triglicerida u LDL i HDL česticama, pri čemu one postaju manje i gušće, i kao takve imaju veći proaterogeni potencijal. S obzirom da većina trudnica tokom fiziološke trudnoće razvije lipidni profil koji se kod zdravih negravidnih žena može smatrati proaterogenim, postavlja se pitanje potencijalne proaterogenosti trudnoće i njenog uticaja na povećani rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (KVB) u kasnijem životu žene.

Pojedine studije pokazale su pozitivnu korelaciju između broja trudnoća i rizika za razvoj KVB u kasnijem životu, precizirajući da su žene koje su imale pet i više trudnoća imale veću incidencu oboljevanja od KVB u odnosu na žene koje su imale jednu ili dve trudnoće tokom života. Ove studije su rađene u populaciji žena nacionalnih kultura Irana i Turske, gde je uobičajeno da žene imaju upravo veći broj trudnoća tokom reproduktivne dobi (5-7). Ove žene imaju i veću prevalencu oboljevanja od dijabetesa u kasnijem životnom dobu (8). Ispitivanje koje je sprovedeno na našoj populaciji zdravih trudnica pokazalo je upravo specifičnosti lipidnog profila tokom fiziološke nekomplikovane trudnoće koji se kreće u pravcu proaterogenosti (Slika 1).

Pokazalo se da ukupan holesterol i trigliceridi rastu značajno već u ranoj trudnoći u poređenju sa vrednostima negravidnih žena, a dalje rastu značajno tokom cele trudnoće, tako da do kraja trudnoće holesterol poraste za oko 30%, a trigliceridi beleže rast do kraja trudnoće skoro tri puta (9), što je u skladu sa rezultatima drugih studija (10,11).



Slika 1. Lipidni parametri

Figure 1. Lipid parameters

Vrednosti LDL- i HDL-holesterola takođe se menjaju tokom trudnoće, tako da LDL holesterol značajno raste u drugom trimestru i dalje do kraja trudnoće, kada je vrednost viša za 30% u odnosu na početak trudnoće, dok vrednosti apolipoproteina AI (ApoAI) i apolipoproteina B (ApoB) tokom trudnoće uglavnom prate vrednosti lipoproteinskih čestica u čijem sastavu se nalaze (9).

Specifična karakteristika ovako izmenjenog lipidnog profila tokom fiziološke trudnoće jeste povećanje vrednosti HDL holesterola koji ima ateroprotektivno dejstvo (1,5,12). Ova karakteristika čini različitom hiperlipidemiju fiziološke trudnoće od patološke dislipidemije koja je odgovorna za razvoj ateroskleroze, što ukazuje na različite mehanizme odgovorne za razvoj ateroskleroze i one koji balansiraju hiperlipidemiju tokom fiziološke trudnoće. Međutim, činjenica je da HDL tokom trudnoće raste i doseže svoj maksimum u drugom trimestru, ali dalje prema kraju trudnoće, kada se porast proaterogenih komponenti i dalje dešava (holesterol, trigliceridi, ApoB, LDL), vrednost HDL-a ne raste, već ostaje približna nivou drugog trimestra, čak sa tendencijom blagog pada vrednosti, a to može značiti i njegovu smanjenu antioksidativnu i antiinflamatornu funkcionalnost, što bi dalje svakako trebalo ispitati. To sve ukazuje na verovatnoću postojanja drugih adaptibilnih i zaštitnih mehanizama koji se uključuju u periodu odmakle trudnoće. S druge strane, taj period je ipak ograničenog i kratkog trajanja da bi kod zdravih žena očuvanih adaptibilnih odgovora prouzrokovao značajnije probleme. Međutim, iz svega navedenog proizilazi pitanje da li bi trudnoća, ukoliko se ponavlja više puta tokom života, imala kumulativni efekat na iscrpljivanje zaštitnih mehanizama i time posledično vodila te žene ka povećanom riziku i oboljevanju od kardiovaskularnih bolesti. Tome u prilog idu i vrednosti lipidnih parametara posle porođaja, koje su pokazale da se nakon porođaja izmenjen lipidni profil održava još neki duži period, a koji prema pojedinim studijama može iznositi i do godinu dana i više (6). Ispitivanja sprovedena u Izraelu su takođe pokazala da vrednost HDL-a u kumulativnim učincima većeg broja trudnoća ostaje trajno niža, što takođe predstavlja rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene (6).

Lipidni indeksi

Iako, dakle, HDL-holesterol tokom trudnoće raste, dobijeni rezultati pokazuju da u odmakloj trudnoći, u momentu stagnacije vrednosti HDL holesterola koji ima ateroprotektivno dejstvo, LDL-holesterol svojim daljim rastom u istom periodu postaje dominantna strana ovog odnosa. Da bi se poboljšao prediktivni kapacitet ovako specifično izmenjenog lipidnog profila za razvoj kardiovaskularne bolesti, preporučuje se određivanje lipidnih indeksa (ApoAI/ApoB, Hol/HDL-hol, LDL/HDL-hol, TG/HDL-hol, AIP). Lipidni indeksi određeni iz lipidnog profila određenog u našoj populaciji trudnica rastu tokom trudnoće što pokazuje kretanje lipidnog statusa ka proaterogenom (9). Uočeno je da vrednost indeksa ApoAI / ApoB opada tokom trudnoće, što je opet pokazatelj rasta komponenti LDL lipoproteina. Među njima najinteresantniji je aterogeni indeks plazme [$AIP = \log(Tg / HDL)$], a njegova vrednost preko 0,5 predložena je kao cut-off vrednost koja ukazuje na aterogeni rizik (1,13). Kod zdravih trudnica naše populacije ova vrednost ne prelazi 0,2 (9). Budući da su visoke vrednosti triglicerida

povezane sa gestacijskim dijabetesom, a HDL-holesterol se ne menja značajno tokom trudnoće, čak i kod gestacijskog dijabetesa, smatra se da bi AIP mogao biti i dobar prediktor dijabetesa u trudnoći (14). Takođe je konstatovano da postoji značajna povezanost između visoke vrednosti odnosa LDL / HDL-hol u ranoj trudnoći i prevremenog porođaja (15). Pojedini autori smatraju da su indeksi Hol/HDL-hol i TG/HDL-hol dobri pokazatelji distribucije HDL subklasa, odnosno njihov istovremeni porast može biti pokazatelj kretanja HDL subklasa prema manjim česticama, što ukazuje na slabost reversnog transporta holesterola (16). Iz svega proizilazi da lipidni indeksi mogu biti pokazatelj značajnih informacija za praćenje toka trudnoće, a čini ih interesantnim posebno činjenica što se za njihovo određivanje koriste rutinske laboratorijske metode.

S obzirom da vrednosti lipidnih parametara tokom trudnoće idu u pravcu proaterogenosti, a tome u prilog govore i lipidni indeksi, da bi se dalje ispitao nivo proaterogenosti ovako izmenjenog lipidnog profila, u našoj populaciji trudnica određena je veličina LDL i HDL lipoproteinskih čestica gradijent gel elektroforezom, kao i procentualna zastupljenost pojedinih subfrakcija tokom trudnoće (Tabela I i II) (9,17).

Remodeliranje LDL i HDL lipoproteinskih čestica tokom fiziološke nekomplikovane trudnoće

Napredovanje trudnoće povezano je sa promenama u distribuciji LDL i HDL lipoproteinskih subklasa, a pravi mehanizam ovih varijacija još uvek nije jasan (18). Naime, povećanje koncentracije triglicerida u plazmi trudnica odgovara akumulaciji VLDL lipoproteina, kao posledica njihove povećane sinteze indukovane od strane estradiola s jedne strane, a sa druge, njihovog smanjenog uklanjanja iz cirkulacije zbog smanjene aktivnosti enzima hepatične lipaze (HL) i lipoproteinske lipaze (LPL). Ovakva visoka akumulacija VLDL čestica dovodi do prenosa triglicerida na LDL i HDL čestice u zamenu za holesterol estere, posredstvom enzima holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost tokom trudnoće raste. Konačni rezultat ovih pomenutih procesa jeste akumulacija triglicerida u LDL i HDL česticama čime one postaju manje i gušće. LDL čestice su heterogene i sadrže subfrakcije različite veličine i gustine, koje se na osnovu gustine mogu razdvojiti u fenotip A i B. Fenotip A je karakterisan česticama koje su veće (LDL1 i LDL2), a fenotip B čine čestice koje su manje i gušće (LDL3 i LDL4). Veće čestice dominiraju kod zdravih mladih žena generativne dobi, dok se manje čestice češće nalaze kod žena nakon menopauze, a i tokom trudnoće kreću se u pravcu manjih i gušćih čestica. Lipidi u malim gustim LDL česticama su osetljiviji na oksidativnu modifikaciju u poređenju sa LDL česticama normalne gustine, pokazuju veće vezivanje za proteoglikane krvnog zida i smanjeno preuzimanje od strane LDL receptora (1,19,20). Visoko aterogene male guste LDL čestice dominiraju kod 97% žena u 35. i 36. nedelji trudnoće (21). Smatra se takođe, da

male guste LDL čestice doprinose endotelijalnoj disfunkciji u preeklampsiji (22). Istraživanje sprovedeno u našoj zemlji pokazalo je da tokom trudnoće, kako ona napreduje, dolazi do preraspodele LDL i HDL subklasa u pravcu manjih čestica i pokazalo se da je veličina LDL čestica značajno manja u trećem trimestru u odnosu na prvi trimestar (Tabela 1) (9,17). Međutim, postojeći literaturni podaci koji se odnose na promenu lipoproteinskih subklasa tokom trudnoće nisu konzistentni (23,24). Rezultati ovih studija pokazuju da tokom trudnoće postoji predominacija malih gustih LDL čestica, ali su rezultati ovih studija koji se odnose na distribuciju pojedinih subklasa unutar LDL oprečni, što se može objasniti različitim metodama koje su se koristile za razdvajanje ovih frakcija.

Tabela I LDL subfrakcije, * p<0,05

Table I LDL subfractions, * p<0,05

Parametar	I Trimestar	II Trimestar	III Trimestar	38. nedelja trudnoće	Posle porođaja
Dominantan LDL dijametar, nm	26,87 (26,54 -27,18)	26,52 (26,08-26,96)	25,72 (25,29-26,16)*	25,45 (25,04-25,86)*	26,88 (26,49-27,28)
% LDL subfrakcije					
LDL I	30,6 (27,5-33,7)	26,1 (21,9-30,3)	23,9 (20,3-27,6)*	30,4 (26,6-34,3)	23,3 (20,3-26,3)*
LDL II	25,3 (22,8-27,9)	29,6 (27,4-31,8)*	30,5 (28,4-32,6)*	25,3 (22,2-28,4)	28,6 (26,4-30,8)
LDL IIIA	15,5 (14,0-17,1)	14,4 (12,5-16,3)	14,1 (12,8-15,6)	16,2 (14,2-18,3)	13,3 (12,3-14,9)*
LDL IIIB	4,0 (2,8-5,2)	7,1 (5,9-8,4)*	7,4 (6,2-8,6)*	4,1 (2,7-5,4)	7,8 (7,1-8,5)*
LDL IVA	10,5 (9,6-11,5)	10,1 (9,0-11,2)	11,0 (9,6-12,4)	10,7 (9,5-11,9)	11,6 (10,5-12,7)
LDL IVB	13,9 (12,3-15,7)	12,6 (11,0-14,2)	13,0 (11,4-14,6)	13,2 (11,5-14,9)	15,3 (13,6-16,9)

U našoj populaciji trudnica određeno je šest subklasa LDL lipoproteinskih čestica i pokazano je da postoji značajno smanjenje dijametara LDL čestica tokom trudnoće (Tabela I) (9,17). Veličina ovih čestica najmanja je u 38. nedelji trudnoće, pre porođaja. Smanjen je i relativni udeo većih LDL I tokom trudnoće, uz istovremeno povećanje LDL II i IIIB subklasa. Postporođajni profil LDL subklasa je poboljšán u poređenju sa rezultatima pre porođaja, budući da raste njihova prosečna veličina do veličine nađene u prvom trimestru, tako da se promena u veličini čestica tokom trudnoće može smatrati prolaznom. Međutim, posle porođaja značajno je niža zastupljenost najvećih LDL čestica klase I, a povećana je zastupljenost manjih i gušćih LDL IIIB čestica. Za razliku od LDL lipoproteinskih čestica, distribucija HDL subklasa je manje istraživana. Zaštitna uloga HDL holesterola ne zavisi samo od koncentracije HDL-a, već i od

funkcionalnog kvaliteta HDL čestica. Antiaterogeni efekat HDL holesterola objašnjava se njegovom funkcionalnom zaštitom, posredovanjem transporta holesterola iz perifernih tkiva u jetru, ali i njegovom antiinflamatornom i antioksidativnom ulogom (25). Obično se govori o dve glavne frakcije HDL-a: HDL-2, većoj (HDL 2b i HDL 2a subfrakcije), i HDL-3, koja je manja i gušća (HDL3a, HDL3b i HDL3c subfrakcije). Distribucija raspodele HDL čestica tokom fiziološke trudnoće koja je određena u našoj populaciji zdravih trudnica pokazuje da razvojem trudnoće ne dolazi do značajne promene u veličini HDL čestica, ali se posle porođaja beleži značajan pad veličine ovih čestica u poređenju sa veličinom u prvom trimestru (Tabela II) (9,17).

Tabela II HDL subfrakcije, * p<0,05

Table II HDL subfractions, * p<0,05

Parametar	I Trimestar	II Trimestar	III Trimestar	38. nedelja trudnoće	Posle porođaja
Dominantan HDL diametar, nm	10,72 (10,48-10,96)	10,69 (10,47-10,92)	10,78 (10,58-10,99)	10,62 (10,30-10,94)	9,62 (9,25-9,99)*
% HDL subfrakcije					
HDL 2b	49,7 (47,0-52,3)	48,9 (45,9-52,0)	48,5 (46,0-50,9)	51,7 (48,5-54,8)	44,6 (41,9-47,4)*
HDL 2a	20,1 (18,3-22,0)	18,0 (16,4-19,6)*	17,5 (16,2-18,7)*	18,5 (16,7-20,3)	21,8 (20,5-23,0)
HDL 3a	16,8 (13,6-19,9)	16,2 (13,8-18,7)	15,9 (13,4-18,4)	15,6 (12,8-18,3)	16,7 (14,4-19,0)
HDL 3b	7,8 (5,6-10,6)	9,4 (7,1-11,8)	9,9 (7,5-12,3)*	8,2 (5,7-10,7)	8,9 (7,3-10,7)
HDL 3c	5,6 (4,8-6,4)	7,4 (6,1-8,7)*	8,3 (6,5-10,1)*	6,0 (4,9-7,2)	7,9 (6,5-9,3)*

U procentualnom udelu pojedinih subklasa postoji značajno povećanje zastupljenosti manjih gušćih HDL 3b i 3c čestica tokom trudnoće, uz istovremeno sniženje zastupljenosti veće HDL 2a subklase, a nakon porođaja najveće čestice HDL 2b subklase su procentualno najmanje zastupljene (Tabela II). Istovremeno, zastupljenost najmanjih HDL 3c subklasa koja značajno raste tokom trudnoće, zadržava visoku vrednost i nakon porođaja (9,17).

CARDIA studija (26) pokazala je da za razliku od drugih, uglavnom reverzibilnih promena lipida nakon porođaja, vrednosti HDL lipoproteina nakon porođaja su niže u odnosu na bazne vrednosti pre trudnoće i potreban je duži period, koji može iznositi i nekoliko godina, da bi se te vrednosti izjednačile, a uzevši u obzir rezultate ispitivanja na našoj populaciji trudnica, možemo pretpostaviti da promene HDL subklasa u trudnoći i posle porođaja mogu u perspektivi imati negativan uticaj na kardiovaskularni sistem žena i njihovo zdravlje. S obzirom da koncentracija HDL holesterola u kasnoj trudnoći ne raste paralelno sa daljim porastom proaterogenih komponenti lipidnog

profila, kao i da je kvalitet ovih čestica u tom periodu trudnoće potencijalno slabiji (stanje pojačanog oksidativnog stresa i inflamacije), a time i sam protektivni kapacitet HDL-a, možemo pretpostaviti da bi određivanje vrednosti HDL-a na početku trudnoće mogao biti značajan pokazatelj zaštitne funkcije HDL-a tokom trudnoće. Ovo može biti posebno važno ako se uzme u obzir da preeklampsija kao komplikacija trudnoće nastaje iza dvadesete nedelje gestacije, dakle upravo u trećem trimestru, a pošto se smatra da sa kardiovaskularnom bolešću deli iste faktore rizika (endotelijalnu disfunkciju, oksidativni stres i pojačanu inflamatornu aktivnost), ovaj parametar bi mogao biti interesantan u predikciji ove komplikacije trudnoće, što bi u daljim istraživanjima bilo interesantno da se ispita.

Lipidni profil i razvoj novorođenčeta

Izmenjen lipidni metabolizam u trudnoći u pravcu balansirane hiperlipidemije značajan je za zdrav razvoj fetusa i zdravlje novorođenčeta u daljem životu (27). Snižen nivo holesterola, triglicerida, LDL-a i HDL-a tokom trudnoće može dovesti do zastoja u rastu fetusa (IUGR) i smanjene telesne težine na porođaju. Istraživanja su pokazala da veličina novorođenčeta negativno korelira sa razvojem kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu (28,29). Takođe, nebalansirana hiperlipidemija trudnice može dovesti do stvaranja prvih aterosklerotskih promena u vidu stvaranja masnih pruga već u fetalnom dobu i posledično razvoja ateroskleroze u kasnijem životu odrasle osobe.

Dobijeni rezultati istraživanja koje je sprovedeno na našoj populaciji zdravih trudnica, pokazali su da pojedine subklase LDL i HDL lipoproteina u trećem trimestru trudnoće koreliraju sa dužinom, težinom i obimom glave novorođenčeta (Tabela III).

Tabela III Uticaj LDL i HDL subfrakcija na antropometrijske mere novorođenčeta,

* $p < 0,05$

Table III Influence of LDL and HDL subfractions on the newborn anthropometric measures,

* $p < 0,05$

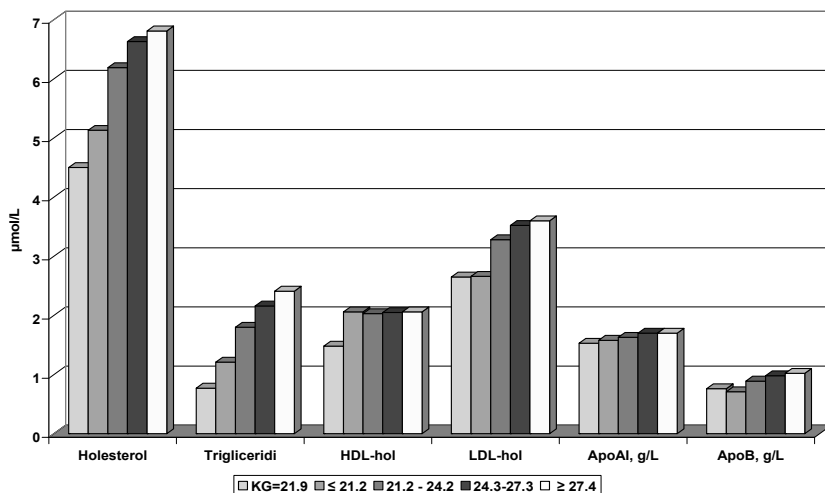
Parametar	Težina na rođenju, g		Dužina na rođenju, cm		Obim glave, cm	
	β	SE(β)	β	SE(β)	β	SE(β)
% LDL I	0,125	0,251	0.095	0.011	0.274	0.014
% LDL IVA	0,236	0,256	-0.101	0.037	0,336	0,015
% LDL IVB	-0.446	0.015*	-0.471	0.028*	-0.390	0.037*
% HDL 2a	0,236	0,395	-0.280	0.024	-0.426	0.030*

Kao značajni prediktori antropometrijskih mera novorođenčeta pokazali su se procentualni udeli LDL I subklase, koja pokazuje pozitivnu korelaciju sa dužinom i obimom glave novorođenčeta, i procentualni udeo manjih, gušćih subklasa LDL IVA i IVB koje pokazuju negativnu korelaciju sa antropometrijskim karakteristikama novorođenčeta (Tabela III) (9,17). Analiza naših rezultata primenom multiple linearne regresione analize pokazala je da je procentualni udeo LDL IVB subfrakcija nezavisno povezan sa svim ispitivanim antropometrijskim karakteristikama novorođenčeta. Dakle, što je procenat zastupljenosti LDL IVB subfrakcije u 38. nedelji trudnoće veći, težina, dužina i obim glave novorođenčeta su manji (9,17). Takođe, pokazalo se da postoji negativna korelacija između većih HDL 2a partikula i obima glave novorođenčeta (9,17). Dosadašnja istraživanja pokazala su da manja porođajna težina i manji obim glave novorođenčeta predstavljaju faktor rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi takve osobe (30). Sam mehanizam dejstva lipida na antropometrijske karakteristike novorođenčeta nije poznat i smatra se da su one prevashodno genetski determinisane, a metabolički uticaj lipida može se objasniti poremećajem reversnog transporta holesterola od strane HDL-a, što se može odraziti na razvoj fetusa.

Uticaj životnih navika na lipidni status u trudnoći

Na lipidni status u trudnoći utiču i životne navike trudnica, kao što su pušenje, fizička aktivnost kao i socio-ekonomski uslovi života (1,3). Optimalna telesna težina trudnica, kako su dosadašnja ispitivanja pokazala, značajna je za dobar ishod trudnoće i optimalan razvoj fetusa ali i očuvanje lipidnog statusa. Prethodna istraživanja su pokazala da je prekomerna težina povezana sa izmenjenim lipidnim profilom, ali i povećanim oksidativnim stresom i povećanom aktivacijom inflamatornih markera koji su takođe prisutni tokom trudnoće, što može dovesti do pojave već ranije pomenutih komplikacija u trudnoći, pre svega preeklampsije i gestacijskog dijabetesa (31).

Rezultati ispitivanja uticaja indeksa telesne mase (ITM) na izmenjeni lipidni profil trudnica u periodu trudnoće kada je on najviše izražen, a to je u trećem trimestru trudnoće, pokazali su da lipidni parametri rastu sa porastom ITM. Tokom trudnoće pokazano je da postoji pozitivna korelacija između procenta povećanja telesne mase tokom trudnoće i ukupnog holesterola, triglicerida, LDL-a, ApoAI i ApoB (Slika 2) (9).



KG=21.9 ≤ 21.2 21.2 - 24.2 24.3-27.3 ≥ 27.4

Slika 2. Uticaj telesne mase na lipidne parametre

CG =21.9 ≤ 21.2 21.2 - 24.2 24.3-27.3 ≥ 27.4

Figure 2. Influence of body weight on lipid parameters

Zabeležen je takođe i porast aterogenog indeksa plazme (AIP) kod trudnica veće telesne mase. Prekomerna telesna težina tokom trudnoće prema tome, predstavlja faktor rizika iz kojeg proizilaze i drugi faktori rizika, što opet ukazuje da bi trudnoća mogla biti potencijalno rizična za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene. Takođe svi navedeni faktori predstavljaju faktore rizika za razvoj komplikacija u trudnoći, pre svega preeklampsije i dijabetesa. Iako postoje nedoumice oko optimalnog dobijanja u težini tokom trudnoće, preporučena težina u trudnoći ne bi trebala da iznosi više od dobijenih 10-12 kg tokom trudnoće (27). Ukoliko žene imaju pre trudnoće problem sa gojaznošću, rizik da će tokom trudnoće imati veću prekomernu težinu i razviti neku od komplikacija kao što je preeklampsija ili dijabetes kod ovih žena je više prisutan (27).

Podeljena su mišljenja istraživača po pitanju uticaja i korišćenja vitaminskih suplemenata na metabolički status trudnica. Dok rezultati nekih studija ističu značaj uzimanja vitaminske suplementacije tokom trudnoće, drugi smatraju da je raznovrsna i kvalitetna ishrana tokom trudnoće kod zdravih trudnica dovoljna za očuvanje harmonije metaboličke ravnoteže (31). Rezultati ispitivanja sprovedeni na našoj populaciji zdravih trudnica pokazali su da kod trudnica koje su uzimale vitaminske suplemente u primenjenoj dozi, ne postoji značajna promena parametara lipidnog profila (Tabela IV) i

kao takvi podržavaju stav o kvalitetnoj ishrani koja se može dopunjavati suplementima, ali nisu neophodni za dobar ishod trudnoće (9,32).

Tabela IV Uticaj antioksidantne terapije na lipidne parametre

Table IV Influence of antioxidant therapy on lipid parameters

Parametar	Bez antioksidantne terapije (N=22)	Sa antioksidantnom terapijom (N=21)	P
Ukupan holesterol, mmol/L	6,7 ± 1,0	6,9 ± 1,1	0,447
LDL-holesterol, mmol/L	3,6 ± 1,0	3,7 ± 1,1	0,958
HDL-holesterol, mmol/L	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5	0,690
Trigliceridi, mmol/L	2,4 (2,18 - 2,65)	2,7 (2,49 - 2,94)	0,112
ApoAI, g/L	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,788
ApoB, g/L	1,04 ± 0,18	1,07 ± 0,17	0,443
AIP	0,11 (0,021 - 0,140)	0,17 (0,100 - 0,218)	0,284

Poznato je da pušački status majke pre trudnoće, kao i tokom trudnoće doprinosi povećanom riziku za razvoj komplikacija u trudnoći, s obzirom da katran i druga jedinjenja koja su sastavni deo duvanskog dima, predstavljaju značajne prooksidanse. Pušači imaju veću koncentraciju oksidativno modifikovanih lipida, a smatra se da sam nikotin stimuliše sekreciju kateholamina koja rezultuje lipolizom i povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina, što dovodi do povećane koncentracije triglicerida i VLDL-a. U populaciji ispitanih zdravih trudnica, među onima koje su imale pušačke navike pre trudnoće konstatovana je značajno veća koncentracija LDL-holesterola u poređenju sa nepušačima (Tabela V) (9,32).

Tabela V Uticaj pušenja na lipidne parametre**Table V** Influence of smoking habits on lipid parameters

Parametar	Nepušači (N=22)	Pušači (N=21)	P
Ukupan holesterol, mmol/L	7,0 ± 1,1	6,6 ± 1,1	0,057
LDL-holesterol, mmol/L	3,3 ± 1,0	3,9 ± 1,0	<0,05
HDL-holesterol, mmol/L	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,742
Trigliceridi, mmol/L	3,01 (2,38 - 3,82)	2,76 (2,53 - 3,03)	<0,05
ApoA1, g/L	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,2	0,090
ApoB, g/L	1,06 ± 0,18	1,03 ± 0,27	0,452
AIP	0,10 (-0,01 - 0,15)	0,18 (0,12 - 0,24)	0,183

Takođe su ove trudnice imale značajno veće vrednosti pokazatelja oksidativnog stresa, što ukazuje da su ove trudnice potencijalno u većem riziku za razvoj neke od komplikacija tokom trudnoće, s obzirom na moguću oksidativnu modifikaciju lipida, koji kao takvi ne mogu adekvatno obavljati svoje fiziološke funkcije. Naime, kako su lipidi značajna komponenta ćelijskih membrana, njihova izmenjena struktura remeti njihovu funkciju značajnu za normalno funkcionisanje ćelije, ali i posledično adekvatnu ekspresiju odgovarajućih gena. Sem toga, trudnice pušači su značajno više dobijale u težini u poređenju sa trudnicama koje nisu pušile, što se može objasniti time da pušenje smanjuje apetit, tako da sam prekid pušenja može izazvati suprotan efekat. Trudnice pušači, kako su pokazale studije, u proseku rađaju decu manje telesne težine i do 300g (9,32).

Zaključak

Uzevši u obzir sve prethodno navedeno, može se reći da je fiziološka nekomplikovana trudnoća stanje specifično izmenjenog lipidnog profila, koji ima karakteristike proaterogenosti, ne samo izraženog kroz vrednosti koncentracija pojedinih parametara tokom trudnoće, već i njihovog kvaliteta, što se odražava prvenstveno u veličini i procentualnoj zastupljenosti subklasa LDL i HDL holesterola, koje su manje i gušće u odmakloj trudnoći, i kao takve podložnije oksidativnoj modifikaciji. Imajući u vidu da je fiziološka trudnoća, dakle i stanje pojačanog oksidativnog stresa, kao i povećanog prisustva markera inflamacije, može se reći da sama fiziološka trudnoća nosi u svojoj osnovi rizike za razvoj kardiovaskularne bolesti,

posebno ako se ponavlja više puta tokom života. Ti rizici su jače izraženi u uslovima neadekvatnih životnih navika i stresnih situacija izazvanih savremenim načinom života. Takođe specifične metaboličke promene tokom trudnoće potencijalno su i faktor rizika za razvoj preeklampsije, ali i gestacijskog dijabetesa, intrauterinog zastoja u rastu fetusa (IUGR) i drugih komplikacija. S obzirom da zdrave trudnice donesu trudnoću do kraja bez komplikacija, porode se u predviđenom terminu i rode zdravu decu, navedene metaboličke promene, koje su zapravo neophodne za normalan tok trudnoće, kod zdravih žena nalaze se pod nadzorom odgovarajućih kontrolnih mehanizama, koji omogućavaju fiziološki tok trudnoće i zdravo potomstvo.

LITERATURA:

1. Mshelia DS, Kullima AA. The importance of lipid and lipoprotein ratios in interpretations of hyperlipidaemia of pregnancy. In: Frank S, Kostner G, Editors, Lipoproteins-role in health and diseases, InTech, Croatia, 2012, p. 47-72.
2. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:215-221.
3. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1218S-1225S.
4. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S-1261S.
5. Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science* 1999;96:421-425.
6. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids in Health and Disease* 2010;9:58-62.
7. Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrel K, Harris TB, Tylavsky F, Visser M, et al. Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association? *Ann Epidemiol* 2008;18:873-879.
8. Fowler-Brown AG, De Boer IH, Catov JM, Carnethon MR, Kamineni A, Kuller LH, et al. Parity and association with diabetes in older women. *Diabetes Care* 2010;33:1778-1782.
9. Ardalić D. Pokazatelji oksidativnog stresa, lipidni profil i status enzima paraoksonaza1 tokom trudnoće bez komplikacija i nakon porođaja. Doktorska disertacija. Farmaceutski Fakultet Univezitetu u Beogradu, 2014.
10. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;189:451-457.

11. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh MA, Quesenberry CP, West DS, Sidney S. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth. The coronary artery risk development in young adults study. *Am J Epidemiol* 2004;159:1028-1039.
12. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno G, Scevarolli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 2007;53:173-177.
13. Dobiasova M. Atherogeni index of plasma [$\log(\text{triglycerides}/\text{HDL-cholesterol})$]: Theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50:113-115.
14. Santos-Weiss ICR, Rea RR, Fadel-Picheth CMT, Rego FGM, Pedrosa FO, Gillery P, et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clin Chim Acta* 2013;418:1-4.
15. Emet T, Ustuner I, Guven SG, Balik G, Ural UM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:49-55.
16. Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism* 2006;55(9):1141-1148.
17. Zeljković A, Vekić J, Spasić S, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Ardalić D, et al. Changes in LDL and HDL subclasses in normal pregnancy and associations with birth weight, birth length and head circumference. *Matern Child Health J* 2013; 17:556–565.
18. Okazaki M, Usui S, Tokunaga K, Nakajima Y, Takeichi S, Nakano T, et al. Hypertriglyceridemia in pregnancy does not contribute to the enhanced formation of remnant lipoprotein particles. *Clin Chim Acta* 2004;339:169-181.
19. Silliman K, Shore V, Forte TM. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism* 1994;43(8):1035-1041.
20. Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science* 1999;96:421-425.
21. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:430-434.
22. Vanderjagt DJ, Patel RJ, El-Nafaty A, Melah GS, Crossey MJ, Glew RH. High-density lipoprotein and homocysteine levels correlate inversely in preeclamptic women in northern Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:536-542.
23. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfraction during pregnancy: Accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4543-4550.
24. Silliman K, Shore V, Forte TM. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism* 1994;43(8):1035-1041.

25. Matsunaga T, Hara A, Komoda T. Functional change in the HDL particle by oxidative modification and its contribution to atherogenesis. Dr Tsugikazu Komoda in *The HDL Handbook* 2010; Academic Press:215-241.
26. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. *The CARDIA Study. Am J Epidemiol* 1996;144:247-254.
27. Abrams B, Altman SL, Pickett KE. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1233S-1241S.
28. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2000;19:43-55.
29. Catov JM, Roberta BN, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: The coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3711-3718.
30. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949-953.
31. Zavalza-Gomez AB. Obesity and oxidative stress: a direct link to preeclampsia?. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:415-422.
32. Ardalić D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Vujović A, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, et al. The influence of maternal smoking habit before pregnancy and antioxidative supplementation during pregnancy on oxidative stress status in non-complicated pregnancy. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 575–583.

Lipid status in physiological non-complicated pregnancy

***Daniela Ardalić¹, Aleksandra Stefanović², Slavica Spasić²,
Aleksandra Zeljković², Jelena Vekić²,
Vesna Spasojević-Kalimanovska², Zorana Jelić-Ivanović²,
Vesna Mandić-Marković¹, Željko Miković¹, Nikola Cerović¹**

¹ Gynecology and Obstetrics Clinic „Narodni front”, Kraljice Natalije 62, Belgrade, Serbia

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia

Summary

Specifically altered lipid profile and physiological hyperlipidemia during pregnancy are considered essential for the normal course of pregnancy and fetal development. This specific alteration of the lipid profile raises the questions about potential proatherogenic effect of these altered lipid parameters during pregnancy and its influence on the development of cardiovascular disease in women later in life. Research topic was also the association of altered lipid profile during pregnancy with the development of complications in pregnancy, especially gestational diabetes, hypertension and preeclampsia. Through the mediation of cholesterol ester transfer protein (CETP), the activity of which grows in mid-gestation, there are exchanges of the triglycerides between VLDL and LDL or HDL particle, which leads to increased accumulation of triglycerides in these particles, causes them to become smaller and denser with much greater atherogenic potential. These changes in lipid profile point out that a large number of pregnancies increase risk of development of cardiovascular diseases later in life. In order to optimize the predictive capacity of the lipid profile during pregnancy, it is recommended to determine the indexes of lipid.

Key words: pregnancy, lipid profile, lipid indexes, LDL and HDL subclasses

Are adult neurogenesis and glucocorticoid signaling missing links between stress and depression?

Marin M. Jukić¹, Vesna Pešić²

¹Section of Pharmacogenetics, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Physiology, Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia

Address for correspondence: Nanna Svartz vag 2, 17177 Stockholm, Sweden; marin.jukic@ki.se

Summary

Depression contributes substantially to disease burden worldwide; however despite of this, the progress in understanding its pathophysiology has been extremely slow and the discovery of new therapeutic mechanisms is at a near standstill. The molecular targets of current major classes of antidepressants were all reverse engineered from drugs previously discovered by serendipitous clinical observations. Since the existence of adult-born neurons was unequivocally documented, adult neurogenesis became a very promising, but also very hyped target for antidepressant drugs. Introduction of corticotrophin releasing hormone inhibitors aimed to exploit a prospective reduction of glucocorticoid-mediated inhibition of adult neurogenesis with the aim to produce antidepressant effect. Although these drugs failed to demonstrate efficiency in phase three clinical trials, they provided the following valuable lessons for the future: (1) Inter-species differences between animals and humans should be considered very carefully, (2) Animal model phenotypes mimicking depression should be more robust, preferably shown by multiple behavioral paradigms, and (3) variability between different subgroups of depression should be taken into consideration because of the pronounced heterogeneity of the disease.

Key words: Depression, Stress, Hippocampus, Adult neurogenesis, Glucocorticoid signalization

Adult neurogenesis

Neurogenesis is the process of generation and differentiation of stem and progenitor cells into mature neurons. The peak of neurogenesis occurs in embryonic stage, when the brain gets populated by the majority of the neurons; this occurs in embryonic days 14 and 15 in mice and between 11th and 14th postcoital week in humans (1). After the initial round of apoptotic selection, these cells continue the maturation, transforming themselves into fully functional and branched neurons. Under assumption that the neuronal development went without difficulties causing neurodevelopmental disorders, these neurons will serve their physiological role in adulthood enabling the correct function of the central nervous system (CNS). Until recently, the general attitude in neuroscience was that no new neurons are formed in the adulthood in humans, despite of the fact that the proof for adult neurogenesis in rodents was present in the field for a long time (2). This changed by the end of the last century, when the nuclei of the hippocampal neurons of the cancer patients treated with bromodeoxyuridin (BRDU) were found positive for this cytostatic (3). This finding demonstrated that these neurons were created after the initiation of BRDU treatment, and represented a clear proof for the existence of adult neurogenesis in humans.

After the existence of adult neurogenesis was ascertained throughout all mammalian species, the field has focused the efforts into revealing of its role. One of the starting points was the restricted spatial locus of the adult neurogenesis; it occurs only in the subependymal layer of the ventricular zone (SVZ) and the subgranular zone of the hippocampal dentate gyrus in rodents, while in humans the presence of newly born neurons is only proved to occur in hippocampus (3) and recently in striatum (4,5). The other starting point was the assumption that the normal function of adult neurogenesis must reflect the normal function of the brain, while the disturbances in its function could lead to the adaptive, or potentially maladaptive, changes in CNS function. However, the difficulties in analyzing the living human brain lead to the standstill in the research of molecular mechanism of adult neurogenesis, causing the shift in research to the animal models.

A single analogy was the driving force to connect the adult neurogenesis and affective disorders. Neurodevelopmental disorders emerge as a result of the impairment of embryonic neurogenesis and they usually manifest very early in life, whereas the affective disorders usually start to be apparent only in the adulthood. Under the assumption that both of these classes of CNS disorders have similarities in their etiology, impairment in adult neurogenesis could lead to the rise of affective disorders in adulthood. The following series of facts were supporting this hypothesis.

Role of the hippocampus

Despite intensive research on the function of the hippocampus there is still some controversy about the basic functions of this structure. Based on the series of correlation studies, evidence is emerging of the involvement of the hippocampal formation in a wide range of psychiatric disorders including Alzheimer's disease, schizophrenia, anxiety disorders and depression (6,7). The hippocampus is considered a part of the limbic system and humans and other mammals having two hippocampi, one in each hemisphere. Hippocampal role in the formation of memory is widely known and generally accepted in the field (8,9). However it also seems to be critically important in regulation of emotions as well (10,11) and it furthermore seems important in regulating the stress response (12). The HC is one of the most connected areas in the brain, receiving its major input from the entorhinal cortex through the perforant pathway. The entorhinal cortex serves as the major connector between the hippocampus and several different cortical areas including the auditory and olfactory cortices, but also the amygdala (6) indicating that the hippocampal function can be sensitive to external, potentially stressful stimuli. Indeed, hippocampal neurons express glucocorticoid receptors (13), while the prolonged exposure to stress paradigms results in glucocorticoid-mediated reduction in hippocampal size, dendritic branching, and adult neurogenesis (12).

Association between major depression and stress

Major depressive disorder (MDD) is a common, heterogeneous affective disorder with a life-time prevalence of approximately 17 % (14,15), and it represents the most prevalent psychiatric disorder. The association between stress and MDD is a very consistent finding in psychiatry; however, none of the negative environmental factors is sufficient to predict MDD. Therefore, the association between stress and adult neurogenesis, on its own, is not enough to make any conclusion about the role of adult neurogenesis in the etiology of MDD. A series of studies based on animal models gave strength to the hypothesis that the ablation in adult neurogenesis is responsible, at least in part, for MDD. The therapy of MDD consists of drugs of many classes mainly focused on the increase of monoaminergic neurotransmission. All these treatment classes were found to increase adult neurogenesis in animal models (16). In addition to the antidepressants, behaviors proven to participate in healthy ways of coping in stress and to be helpful in MDD treatment, such as an increase in physical activity (17) and enriched environment (18) were also found to increase adult neurogenesis.

Chronic CORT treatment in mice causes changes in mRNA levels of *Fkbp5* and *Nr3c1*, and a decrease in *Fkbp5* DNA methylation in the hippocampus (19), as well as the anxious and depressive phenotype (19,20). Similar *FKBP5* and *NR3C1* gene methylation and expression changes are following stressful events throughout life in

humans and are correlated with the onset of MDD (21,22). These similarities in the molecular changes in the brain of a mouse and a human is by no means sufficient proof that mice can be depressed; however, they indicate translational potential of the research of molecular stress mediators from mice to humans.

CRF1 inhibitors as candidate drugs for major depression

Chronic treatment with fluoxetine is proven to be able to ameliorate anxiety/depression CORT-induced changes in various behavioral paradigms in CORT treated mice (23); this fluoxetine effect is proven to be dependent on intact hippocampal neurogenesis (20,23,24). Corticotrophin release factor (CRF) inhibitors were shown to ameliorate anxiety/depression phenotypes independently of neurogenesis in the hippocampus (24) suggesting that the antidepressant effect of the monoaminergic neurotransmission can be mediated by the suppression of the HPA axis. This hypothesis was facilitated by human data, since the cerebrospinal fluid of depressed patients was found to contain elevated levels of the CRF long time ago (25). Hippocampus was found to be involved in the stress feedback loop where glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons terminating the adrenocortical stress response (26) and the newborn neurons in the hippocampus could facilitate this pathway. This is one of the mechanisms which counter balances glucocorticoid positive feedback loop on CRF synthesis and secretion, responsible for maintaining the organism responsive to acute stressors under conditions of chronic stress (27). This mechanism would also explain the long incubation period until the onset of the antidepressant action, since the increase in hippocampal neurogenesis would take time to develop mature neurons able to participate in HPA inhibition. Hypothetically, CRF inhibitors would skip this feedback loop and potentially decrease the time needed for monoamine-based antidepressants to act making them very good candidate drugs for the new generation antidepressants.

CRF1 receptors, which are predominantly expressed in rodent CNS unlike CRF2 receptor (28), were also shown to mediate the anxiolytic effects in animal models in pharmacological (24) and genetic studies (29). Therefore, selective CRF1 antagonists could block excessive HPA axis signaling caused by the elevated CRF in the spinal fluid of depressed patients and were speculated to be very promising antidepressant candidates.

Negative results of the clinical studies and the aftermath

Backed up by the corticosteroid receptor hypothesis of the depression (30), pharmaceutical industry started to develop CRF1 blockers a decade ago. Since peptidic compounds were not able to penetrate throughout blood-brain barrier, the focus of the field was on non-peptidic small molecules. The initial results were encouraging in general (31); the escalating doses of R121919 normalized sleep electroencephalography

and reduced depressive and anxious symptoms in depressed patients in early clinical trials (32). However, R121919 development was discontinued because of elevated liver enzymes, reversible after treatment discontinuation in a parallel trial (33). Since then, many more CRF1 inhibitors entered clinical trials; however, no subsequent compound has successfully completed a definitive Phase III trial due to the lack of efficiency in results in double-blind, placebo-controlled trials for MDD (34,35). These discouraging results lowered the further effort pharmaceutical companies invested in the development of novel compounds blocking CRF1 and it decreased the faith in the results obtained from animal models for mood disorders in general. This event also contributed to the general trend of gradual withdrawal of pharmaceutical companies from the research focused on affective disorders.

Conclusions and future directions

Keeping in mind the cost of developing novel compounds in pharmaceutical industry, it is crucial to prevent these types of miss-investments if possible. The explanation of the negative results from phase III clinical studies can have various reasons.

The limitation in translational potential of mouse data to humans is maybe the most obvious limitation of preclinical studies involving animal models. Errors in the research including animal models can be divided in two groups. (A) *Objective limitations* in these studies originate from the differences between two organisms, which are especially emphasized for the higher brain functions. Some behavioural aspects, such as suicidal thoughts, cannot even be ascertained in animals. In addition, it is impossible to be certain if the same biochemical pathways are behind the same behaviours in rodents and humans, and if the adaptive mechanisms causing antidepressant-like response in rodents are in fact equivalent to the antidepressant action in humans. This can sometimes lead to the misinterpretation of the animal results in humans. CRF2 receptors are not present in the rodent brain (28), while in human brain they are (36). If this fact was not neglected, it might have had directed the industry not to base their research exclusively on CRF1 receptor. Assuming that the CRF2 receptor is not relevant for antidepressant effect was derived from the conclusion that it is not relevant for antidepressant-like effect in mice despite of the known differences in the receptor profile in the brain between species. (B) *Methodological limitations* in the animal behavior research are also numerous. Anxiety, for example, can be measured in rodents by various behavioral essays; it is unknown if they measure the same aspect of anxiety in animals and it is unclear which one, or ones, is the most appropriate to use for testing a specific hypothesis (37). Frequent, but wrong, practice in behavioral research is to base conclusions on positive results derived from only one of these test. Due to the publishing bias, it is not rare that the negative results from some of these paradigms

remain unpublished, despite of the fact that they could serve as a valuable data in assessment of the success chance of the clinical study.

Next, the limited knowledge about the mood disorders, namely MDD, is interfering with the selection of the relevant groups for the clinical studies. The wrong selection of treatment groups can then imply false negative results for the efficiency in a clinical trial, despite the possible antidepressant efficiency of the drug in the defined subgroup of patients. High MDD prevalence in general population together with the fact that no SNP achieved genome-wide significant association with MDD using the present GWAS sample sizes (38) underlines the fact that MDD is a very heterogeneous disease. Under these conditions, it is possible that CRF1 inhibitors could be very effective treatment of a group selected by closely defined criteria and that this effect is diluted and remained undetected in the randomized group of MDD patients.

Taken together, despite of the insufficient antidepressant efficiency of CRF1 inhibitors in general MDD patient population, they might still be effective in a specific subgroup of MDD patients, namely the subset of patients with the elevated CRF in cerebrospinal fluid. New technical developments and diagnostic tools might eventually lead to a more successful treatment of major depression with CRF1 receptor blockers. The proofs of the involvement of adult neurogenesis in the hippocampus in stress perception and antidepressant effect are abundant. The role of newborn neurons is probably not confined only to the regulation of HPA axis and it might induce antidepressant effect through other pathways.

References

1. Clancy B., Darlington RB., Finlay BL. Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* 2001; 105: 7-17.
2. Altman J. and Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319-335.
3. Eriksson PS., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn AM., Nordborg C., Peterson DA., Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317.
4. Ernst A., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Perl S., Tisdale J., Possnert G., Druid H., Frisen J. Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 2014; 156: 1072-1083.
5. Kempermann G. Off the beaten track: new neurons in the adult human striatum. *Cell* 2014; 156: 870-871.
6. Small SA., Schobel SA., Buxton RB., Witter MP., Barnes CA. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 585-601.
7. Videbech P. and Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004. 161: 1957-1966.

8. Deng W., Aimone JB., Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 339-350.
9. Lagali PS., Corcoran CP., Picketts DJ. Hippocampus development and function: role of epigenetic factors and implications for cognitive disease. *Clin Genet* 2010; 78: 321-333.
10. Fanselow MS. and Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 2010; 65: 7-19.
11. Femenia T., Gomez-Galan M., Lindskog M., Magara S. Dysfunctional hippocampal activity affects emotion and cognition in mood disorders. *Brain Res* 2012; 476: 58-70.
12. McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 933: 265-277.
13. McEwen BS., Weiss JM., Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 1968; 220: 911-912.
14. Belmaker RH. and Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.
15. Kessler RC., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas KR., Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
16. Malberg JE., Eisch AJ., Nestler EJ., Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
17. van Praag H., Kempermann G., Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999; 2: 266-270.
18. Nilsson M., Perfilieva E., Johansson U., Orwar O., Eriksson PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999; 39: 569-578.
19. Lee RS., Tamashiro KL., Yang X., Purcell RH., Harvey A., Willour VL., Huo Y., Rongione M., Wand GS., Potash JB. Chronic corticosterone exposure increases expression and decreases deoxyribonucleic acid methylation of Fkbp5 in mice. *Endocrinology* 2010; 151: 4332-4343.
20. Murray F., Smith DW., Hutson PH. Chronic low dose corticosterone exposure decreased hippocampal cell proliferation, volume and induced anxiety and depression like behaviours in mice. *Eur J Pharmacol* 2008; 583: 115-127.
21. Klengel T., Mehta D., Anacker C., Rex-Haffner M., Pruessner JC., Pariante CM., Pace TW., Mercer KB., Mayberg HS., Bradley B., Nemeroff CB., Holsboer F., Heim CM., Ressler KJ., Rein T., Binder EB. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci* 2013; 16: 33-41.
22. van der Knaap LJ., Riese H., Hudziak JJ., Verbiest MM., Verhulst FC., Oldehinkel AJ., van Oort FV. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. The TRAILS study. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e381.

23. David DJ., Samuels BA., Rainer Q., Wang JW., Marsteller D., Mendez I., Drew M., Craig DA., Guiard BP., Guilloux JP., Artymyshyn RP., Gardier AM., Gerald C., Antonijevic IA., Leonardo ED., Hen R. Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009; 62: 479-493.
24. Surget A., Tanti A., Leonardo ED., Laugeray A., Rainer Q., Touma C., Palme R., Griebel G., Ibarguen-Vargas Y., Hen R., Belzung C. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1177-1188.
25. Nemeroff CB., Widerlov E., Bissette G., Walleus H., Karlsson I., Eklund K., Kilts CD., Loosen PT., Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-1344.
26. Sapolsky RM., Krey LC., McEwen BS. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 6174-6177.
27. Makino S., Hashimoto K., Gold PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 147-158.
28. Chalmers DT., Lovenberg TW., De Souza EB. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1995; 15: 6340-6350.
29. Smith GW., Aubry JM., Dellu F., Contarino A., Bilezikjian LM., Gold LH., Chen R., Marchuk Y., Hauser C., Bentley CA., Sawchenko PE., Koob GF., Vale W., Lee KF. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 1998; 20: 1093-1102.
30. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477-501.
31. Holsboer F. and Ising M. Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2008; 583: 350-357.
32. Zorrilla EP. and Koob GF. The therapeutic potential of CRF1 antagonists for anxiety. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 799-828.
33. Zorrilla EP. and Koob GF. Progress in corticotropin-releasing factor-1 antagonist development. *Drug Discov Today* 2010; 15: 371-383.
34. Binneman B., Feltner D., Kolluri S., Shi Y., Qiu R., Stiger T. A 6-week randomized, placebo-controlled trial of CP-316,311 (a selective CRH1 antagonist) in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 617-620.
35. Paez-Pereda M., Hausch F., Holsboer F. Corticotropin releasing factor receptor antagonists for major depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 519-535.
36. Hiroi N., Wong ML., Licinio J., Park C., Young M., Gold PW., Chrousos GP., Bornstein SR. Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 540-546.

37. Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 493-498.
38. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium: Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McGuffin P, Muglia P, Noethen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Muller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Scheftner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Volzke H, Weilburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B, Daly M, Levinson DF, Sullivan PF. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 497-511.

Da li su adultna neurogeneza i glukokortikoidna signalizacija spona između stresa i depresije?

Marin M. Jukić¹, Vesna Pešić²

¹Section of Pharmacogenetics, Department of Physiology and Pharmacology,
Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju,
Vojvode Stepe 450, Beograd, Srbija

Adresa za korespondenciju: Nanna Svartz vag 2, 17177 Stockholm, Sweden;
marin.jukic@ki.se

Kratak sadržaj

Iako depresija značajno doprinosi morbiditetu na globalnom nivou, napredak u razumevanju patofiziologije ove bolesti je izuzetno spor, pa su posledično, otkrića novih terapijskih mehanizama praktično u zastoju. Ciljni molekuli preko kojih deluju antidepresivi koji su danas u upotrebi identifikovani su reverznim inženjeringom lekova otkrivenih empirijski, kliničkim zapažanjima. Otkad je jasno pokazano postojanje novonastalih neurona, adultna neurogeneza je postala izuzetno atraktivna potencijalna meta delovanja kandidata za antidepresivne lekove. Uvođenje inhibitora kortikotropin-oslobađajućeg hormona imalo je za cilj da se iskoristi činjenica da glukokortikoidni hormoni inhibiraju adultnu neurogenezu i time doprinose antis depresivnom efektu. Iako su se ovi lekovi pokazali kao neefikasni u trećoj fazi kliničkih studija, naučene su sledeće važne lekcije za budućnost: (1) razlike u funkcionisanju mozga ljudi i životinja moraju biti pažljivo razmotrene, (2) da bi se zaključilo da animalni model ima depresivni fenotip, isti je potrebno ubedljivo demonstrirati, po mogućstvu korišćenjem većeg broja bihejvioralnih testova i (3) varijacije u simptomima između različitih podklasa depresije treba uzeti u obzir imajući u vidu heterogenost oboljenja.

Ključne reči: Depresija, Stres, Hipokampus, Adultna neurogeneza,
Glukokortikoidna signalizacija

Farmaceutsko-tehnološki aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju

Ljiljana Đekić, Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Upotreba terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju (TSHK) predstavlja značajan alternativni vid sprečavanja neplanirane trudnoće u odnosu na primenu hormonskih kontraceptiva *per os*, pri čemu se otklanja rizik od gastrointestinalnih neželjenih reakcija, omogućava smanjenje terapijske doze, učestalosti primene i sistemskih neželjenih dejstava i povećava nivo adherence. Do sada su razvijeni terapijski sistemi tipa transdermalnih flastera, subdermalnih (supkutanih) implanata, vaginalnih prstenova i intrauterinih terapijskih (dostavnih) sistema (IUS) za hormonsku kontracepciju progestinima (progesteron, levonorgestrel, etonogestrel, nestoron) ili kombinacijama progestina i estrogena (norelgestormin + etinilestradiol, gestoden + etinilestradiol, etonogestrel + etinilestradiol, levonorgestrel + etinilestradiol, nestoron + etinilestradiol, nestoron + estradiol). U radu su prikazane glavne karakteristike navedenih tipova TSHK, kao i specifičnosti farmaceutskih proizvoda ove vrste u pogledu sastava i primene. Opisani su glavni mehanizmi za postizanje kontrolisanog produženog oslobađanja hormona i efikasnost za isporuku aktivnih supstanci kod različitih TSHK. Predstavljani su najznačajniji savremeni pristupi u dizajnu terapijskih sistema ove vrste sa ciljem da se pojednostavi njihova primena, poboljša podnošljivost, prihvatljivost i terapijska efikasnost, a ukazano je i na mogućnost korišćenja novih tehnologija u razvoju terapijskih sistema za višenamensku prevenciju začeca i infekcije virusom humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus, HIV).

Ključne reči: terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju; transdermalni flaster; subdermalni (supkutani) implant; vaginalni prsten; intrauterini terapijski (dostavni) sistem; progestini; estrogeni; kontrolisano/produženo oslobađanje; tehnologije za višenamensku prevenciju.

1. Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 64% žena u reproduktivnom periodu (od 15 do 49 godina) koristi kontracepciju [1]. Upotreba oralnih hormonskih kontraceptiva je još od 1960-ih godina do danas najčešća farmakološka metoda kontracepcije širom sveta [2], međutim, režim doziranja koji podrazumeva svakodnevno uzimanje odgovarajućeg farmaceutskog preparata u približno isto vreme, često je povezan sa smanjenjem nivoa adherence i efikasnosti u zaštiti od trudnoće. Ovaj problem je najizraženiji kod adolescenata [3]. Tokom protekle tri decenije postignut je značajan napredak u razvoju farmaceutskih proizvoda koji predstavljaju terapijske sisteme za hormonsku kontracepciju (TSHK) tipa transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih (supkutanih) implanata i intrauterinih terapijskih (dostavnih) sistema (IUS). Njihov dizajn se zasniva na korišćenju tehnologija za kontrolisano i produženo oslobađanje aktivnih supstanci tokom više dana, meseci ili godina, čime je eliminisana svakodnevna primena i fluktuacija koncentracije aktivne supstance u krvnoj plazmi, u poređenju sa oralnim kontraceptivima [4 - 9]. Upotrebom TSHK se isključuje rizik od neželjenih reakcija u gastrointestinalnom traktu (GIT-u) (nauzeja, povraćanje, dijareja) koji je povezan sa primenom oralnih kontraceptiva, kao i uticaj hrane, pH i enzima GIT-a na stabilnost i apsorpciju aktivne supstance i presistemska metabolička degradacija. Primenom hormonskih kontraceptiva navedenim alternativnim putevima (transdermalno, intravaginalno, supkutano, intrauterino) njihova biološka raspoloživost se može povećati, pa se efikasna zaštita od trudnoće može postići nižim dozama. Pored toga, razvoj TSHK je važna strategija za upotrebu novijih hormonskih kontraceptiva koji su bezbedniji ali nisu stabilni ili se slabo apsorbuju iz GIT-a (npr. nestoron) [10]. Na tržištu su dostupni terapijski sistemi za kombinovanu hormonsku kontracepciju (KHK) u obliku transdermalnih flastera (Eвра[®]; Xulane[®]; Apleek[®] / Enciela[®]) i vaginalnog dostavnog sistema (vaginalni prsten) (NuvaRing[®]). SZO u okviru dokumenta „Kriterijumi medicinske podobnosti za upotrebu kontraceptivnih sredstava – peto izdanje” [11], navodi da je kontraceptivna efikasnost referentnog transdermalnog flastera (Eвра[®]) i vaginalnog prstena (NuvaRing[®]) ista kao kod kombinovanih oralnih kontraceptiva, što znači da ako se ove kontraceptivne metode koriste na idealan način (dosledno i pravilno), u toku prve godine korišćenja, stopa neuspeha izražena kao Pearl indeks (PI)¹ je 0,3%, a kod tipične upotrebe, u toku prve godine, koja podrazumeva i propuste i greške u korišćenju, iznosi 9% [12]. Terapijski sistemi za progestinsku kontracepciju su tipa vaginalnog prstena (Progering[®]), subdermalnih implanata

¹ PI predstavlja meru pouzdanosti različitih kontracepcijskih metoda, a označava broj trudnoća kod 100 žena koje se određenom metodom služe godinu dana.

(Jadelle[®]; Sino-implant(II)[®]; Implanon[®]; Nexplanon[®] / Implanon[®] NXT) i IUS (Mirena[®]; Levosert[®]; Jaydess[®] / Skyla[®]). Efikasnost referentnog subdermalnog implanta (Implanon[®]) i IUS (Mirena[®]) je značajno bolja (0,05% kod idealnog korišćenja i 0,2% kod tipične upotrebe) u odnosu na oralnu kontracepciju isključivo na bazi progesterona (0,3% pri idealnoj primeni, odnosno, 9% kod tipične upotrebe) i nije uslovljena adhirencijom [12]. U periodu do 2010. godine upotreba TSHK bila je znatno manja u poređenju sa ostalim metodama hormonske kontracepcije [13]. Na primer, u Velikoj Britaniji tokom 2008. i 2009. godine oko 1% žena koje koriste kontracepciju primenjivalo je subdermalne implante ili IUS, dok je oralne kontraceptive uzimalo oko 25% žena [14]. Oko 1,3% korisnica u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) upotrebljava vaginalni prsten za KHK [15]. Studija sprovedena među adolescentima u Finskoj pokazala je da je oko 20% ispitanica upotrebljavalo oralnu kontracepciju, dok manje od 1% koristi hormonsku kontracepciju u obliku vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera, što je pripisano nedostatku odgovarajućih smernica o planiranju potomstva koje uključuju i TSHK [16]. Stopa neplaniranih trudnoća je permanentno visoka (oko 50%) na svetskom nivou [17], a iznosi čak 82% u populaciji uzrasta 15-19 godina [18]. U Republici Srbiji mali deo žena u reproduktivnom periodu života koristi hormonsku kontracepciju i stopa neplaniranih trudnoća je među najvišima u Evropi [19, 20]. Kliničke smernice za kombinovanu hormonsku kontracepciju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Republike Srbije „Dr Vukan Čupić“ (2012) upućuju na mogućnost korišćenja kombinovanog transdermalnog flastera i kombinovanog vaginalnog prstena. Poslednjih godina preovladao je stav stručnjaka, koji je utemeljen na obimnim studijama [13, 21-23], da se korišćenjem dugoročnih reverzibilnih metoda kontracepcije (metode koje se primenjuju manje od jednog puta u jednom menstrualnom ciklusu ili mesecu), gde su svrstani i subdermalni implanti i IUS [14], može značajno smanjiti broj neplaniranih trudnoća u poređenju sa oralnom kontracepcijom, koja predstavlja metodu kratkog delovanja. U najnovijim stručnim smernicama razvijenih zemalja kao što su Velika Britanija [14] i SAD [3] uvedena je preporuka za davanje prioriteta upotrebi dugoročnih reverzibilnih metoda kontracepcije. Istovremeno su intenzivirani naponi farmaceutskih kompanija na redizajnu postojećih ili dizajnu nove generacije TSHK, sa ciljem da se unapredi njihova pogodnost za primenu, efikasnost i bezbednost. U radu su predstavljene farmaceutsko-tehnološke karakteristike TSHK koji su trenutno dostupni na tržištu ili su u različitim fazama kliničkih ispitivanja.

2. Terapijski sistemi za KHK

Kod kombinovanih kontracepcijskih sredstava estrogenska komponenta deluje sinergistički sa progestinima u inhibiciji ovulacije, obezbeđuje razvoj endometrijuma i uredan menstrualni ciklus, međutim, povezuje se i sa rizikom od venske

tromboembolije (VTE) i drugim neželjenim efektima (glavobolja, mučnina, bol u grudima i abdomenu)) [24, 25]. Registrovani TSHK tipa transdermalnih flastera i vaginalnog prstena obezbeđuju kontrolisanu isporuku etinilestradiola u kombinaciji sa progestinima (norelgestormin, gestoden, levonorgestrel, odnosno, etonogestrel), pri čemu se eliminiše značaj dnevne adherence za kontraceptivnu efikasnost i modifikuje farmakokinetički profil i rizik od neželjenih efekata u poređenju sa odgovarajućim kombinovanim oralnim kontraceptivima [24].

2.1. Transdermalni flasteri za KHK

Prvi transdermalni flaster (transdermalni terapijski sistem – TTS) za kombinovanu hormonsku kontracepciju Ortho Evra[®] (norelgestormin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h) (Ortho-McNeil, SAD) je od 2001. godine u prometu u SAD. Od 2003. godine u Evropi i Kanadi odobrena je upotreba transdermalnog flastera Evra[®] (norelgestormin 203 mcg/24 h + etinilestradiol 33,9 mcg/24 h) (Jansen-Cilag International NV, Belgija) [26]. TTS za KHK nisu registrovani u Republici Srbiji. Ortho Evra[®] i Evra[®] su troslojni transdermalni flasteri matriksnog tipa površine 20 cm². Između zadnjeg (potpornog) sloja i zaštitnog sloja koji se uklanja pre primene flastera, nalazi se srednji sloj koji sadrži 6 mg norelgestromina i 0,75 mg etinilestradiola (Ortho Evra[®]), odnosno, 6 mg norelgestromina i 0,6 mg etinilestradiola (Evra[®]) u matriksu koji se sastoji od poliizobutilen/polibuten adheziva, kros повідona, poliestarskih vlakana i lauril laktata (Tabela I) [27, 28]. Tokom 2015. godine proizvođač Ortho Evra[®] transdermalnog flastera doneo je odluku o obustavi snabdevanja tražišta SAD. Istovremeno, plasiran je generički ekvivalentan troslojni transdermalni flaster Xulane[®] (norelgestromin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h) (Mylan, SAD) sa manjom površinom (14 cm²) i sadržajem aktivnih supstanci (4,86 mg norelgestromina i 0,53 mg etinilestradiola) (Tabela I). Transdermalni flasteri za kontracepciju kombinacijom norelgestromin + etinilestradiol upotrebljavaju se tako što se jedan flaster lepi prvog dana menstrualnog ciklusa na suhu, čistu i intaktnu kožu u području bokova, abdomena, nadlaktice ili trupa (izuzev grudi). Pri tom se ostvaruje produženo oslobađanje hormona i isporuka preko kože u sistemsku cirkulaciju tokom 7 dana i zatim se zamenjuje novim flasterom. Jedno pakovanje sadrži 3 flastera za period od 21 dan, a nakon toga sledi 7-dnevni period bez flastera kada nastupa menstrualno krvarenje. U oko 5% slučajeva postoji rizik od potpunog ili delimičnog odlepljivanje flastera i smanjenja kontraceptivne efikasnosti [28]. Flaster se može ponovo pričvrstiti na isto mesto ili se postavlja novi, ako je stari izgubljen [27], međutim ukoliko nije bio u kontaktu s kožom duže od 24 sata potrebno je staviti novi uz korišćenje dodatne kontracepcijske metode tokom 7 dana. Oslobađanje slabo rastvorljivih aktivnih supstanci iz TTS matriksnog tipa se obično odvija nepromenjenom brzinom u funkciji vremena [29]. Ravnotežna koncentracija hormona apsorbovanih preko kože (C_{ss}) postiže se za 48 h i održava tokom 3 nedelje. Prema podacima proizvođača, efikasnost transdermalnih flastera za

KHK se generalno ne razlikuje od kombinovanih oralnih kontraceptiva, ali može biti niža kod žena sa telesnom masom većom od 90 kg. Farmakokinetičke studije kod zdravih dobrovoljaca koje su objavljene 2005. godine pokazale su da je relativna biološka raspoloživost etinilestradiola iz OrthoEvra[®] transdermalnog flastera veća za 55%, mada je maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) značajno niža (za 35%) u poređenju sa kombinovanim oralnim kontraceptivom norgestimat 250 mcg + etinilestradiol 35 mcg [27, 28, 30]. Na osnovu zapažanja o značajno većoj raspoloživosti etinilestradiola, tokom 2008. godine Američka uprava za hranu i lekove (US Food and Drug Administration, FDA) izdala je upozorenje o gotovo dvostruko većem riziku od venske tromboembolije (VTE) kod korisnica OrthoEvra[®] transdermalnog flastera u poređenju sa kombinovanim oralnim kontraceptivima (30-35 mg etinilestradiol + norestigmat ili levonorgestrel) [31-33].

Tabela I Komercijalno dostupni terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju tipa transdermalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih/supkutanih implanata i intrauterinih dostavnih sistema (IUS)

Table I Commercially available therapeutic systems for hormonal contraception including transdermal patches, vaginal rings, subdermal/subcutaneous implants and intrauterine systems (IUS)

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
Evra[®] (Ortho-McNeil, SAD)	Transdermalni flaster	Norelgestormin 203 mcg/24 h + etinilestradiol 33,9 mcg/24 h	<u>Potporni sloj</u> pigmentisani polietilen male gustine (spoljašnji sloj) i poliestar (unutrašnji sloj) <u>Srednji sloj</u> polizobutilen/polibuten adheziv krosповидон vlakna poliestra laurillaktat <u>Zaštitna folija</u> (skida se pre primene) <u>polietilenterftalat</u> (PET) film polidimetilsiloksanska obloga	21 dan (3 flastera x 7 dana)
Xulane[®] (Mylan, SAD)	Transdermalni flaster	Norelgestormin 150 mcg/24 h + etinilestradiol 35 mcg/24 h	Poliizobuten adheziv, krosповидон, mineralno ulje, poliestar, oleil alkohol, dipropilenglikol, poliestar Laminat u potpornom sloju i zaštitna folija od poliestra	21 dan (3 flastera x 7 dana)

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
Apleek® / Enciela® (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, SAD / Bayer S. p. A., Italija)	Transdermalni flaster	Gestoden 60 mcg/24 h + etinilestradiol 13 mcg/24 h	<u>Potporni sloj</u> polietilen male gustine (PE) <u>Adhezivni sloj:</u> Adheziv: Estar hidrogenizovanog kolofonijuma, polibuten, poliizobutilen, pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat) Bemotrizinol <u>Granična folija:</u> Polietilen terftalat (PET) film <u>Adhezivni matriks:</u> Adheziv: Estar hidrogenizovanog kolofonijuma, polibuten, poliizobutilen, pentaeritritol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionat) Zaštitna folija: Silikonizovani polietilen terftalat (PET) film	21 dan (3 flastera x 7 dana)
NuvaRing® (Organon, Holandija)	Vaginalni prsten	Etonogestrel 120 mcg/24 h + etinilestradiol 15 mcg/24 h	Etilenvinilacetat (EVA) kopolimer, 28% vinilacetata; EVA kopolimer, 9% vinilacetata; magnezijum stearat	21 dan
Progering® (Laboratorio Silesia SA, Čile i Andromaco SA, Argentina)	Vaginalni prsten	Progesteron 10 mg/24 h	Silikonski elastomer*	90 dana
Jadelle® (Norplant® II, Norplant® -2) (Bayer Schering Pharma AG)	Subdemalni/supkutani implant	Levonorgestrel 2 x 75 mg	Polidimetilsiloksani, koloidni silicijum dioksid	5 godina
Sino-implant (II)® (Shanghai Dahua, Kina)	Subdemalni/supkutani implant	Levonorgestrel 2 x 75 mg	*	4 godine
Implanon® (Organon, Holandija)	Subdemalni/supkutani implant	Etonogestrel 68 mg	EVA kopolimer	3 godine
Nexplanon® (Implanon NXT®) (Organon Pharmaceuticals, SAD)	Subdemalni/supkutani implant	Etonogestrel 68 mg	Jezgro: EVA kopolimer, 28% vinilacetata (43 mg); barijum sulfat (15 mg), magnezijum stearat (0,1 mg). Membrana: EVA kopolimer, 15% vinilacetata (15 mg).	3 godine

Ime leka i proizvođač	Tip TS	Aktivne supstance i brzina oslobađanja	Pomoćne supstance	Dužina kontraceptivne zaštite
Mirena® (Bayer Schering Pharma OY, Finska)	IUS	Levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h	Polietilen sa 20-24% barijum-sulfata, Elastomer polidimetilsiloksana, Polietilen, Polidimetilsiloksanski uložak Polietilen obojen sa manje od 1% gvožđe (III)-oksida i gvožđe (III)-hidroksida C177499 (E 172)	5 godina
Levosert® (Gedeon Richter Plc., Mađarska)	IUS	Levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h	Silikonska baza, Tetra-n-propilsilikat, Kalaj-oktoat, Polidimetilsiloksan elastomer, Polietilensko T-telo sa 20-24% barijum-sulfata, Polipropilenski konci	3 godine
Jaydess® (Bayer Healthcare, Nemačka)	IUS	Levonorgestrel 13,5 mg, 14 mcg/24 h	Polidimetilsiloksan elastomer, Silicijum, koloidni bezvodni, polietilen, barijum sulfat, gvožđe oksid, crna (E172), srebro	3 godine

* Lista pomoćnih supstanci nije dostupna.

Glavni pristup u razvoju novih transdermalnih flastera za KHK je redukcija doze estrogena etinilestradiola u cilju smanjenja rizika od neželjenih efekata i iritacije na mestu primene, uz nepromenjenu efikasnost u zaštiti od trudnoće. Evropska agencija za lekove (European Medicines Agency, EMA) je 2015. godine u Evropskoj uniji odobrila upotrebu novog transdermalnog flastera za KHK Apleek® / Enciela® (gestoden 60 mcg/24 h + etinilestradiol 13 mcg/24 h) (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, SAD / Bayer S. p. A., Italija) za isporuku niskih doza hormona. To je proziran petoslojni flaster matriksnog tipa kružnog oblika i površine 11 cm². Sastoji se od: zadnjeg sloja, adhezivnog sloja, separacionog filma, adhezivnog matriksa sa aktivnim supstancama i zaštitne folije (Tabela I). Sloj adhezivnog matriksa od estra hidrogenizovanog kolofonijuma, polibutena, poliizobutilena i pentaeritrol tetrakis(3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroksifenil)propionata, sadrži 2,1 mg gestodena i 550 mcg etinilestradiola. Apleek® / Enciela® transdermalni flaster upotrebljava se na isti način kao Evra®. Biološka raspoloživost hormona iz flastera je ekvivalentna oralno primenjenom kombinovanom kontraceptivu gestoden 60 mcg + etinilestradiol 20 mcg jednom dnevno. Osim pakovanja od 3 flastera, dostupna su pakovanja od 9 i 18 flastera, za duži period zaštite (3, odnosno, 6 meseci) [34].

Transdermalni flaster Twirla® (AG200-15) (levonorgestrel + etinilestradiol) (Agile Therapeutics, SAD) je u III fazi kliničkih ispitivanja [35]. To je fleksibilni

šestoslojni matriksni flaster kružnog oblika površine 28 cm². Spoljašnji sloj je od materijala na bazi svile sa jednim slojem adheziva bez aktivnih supstanci (po obodu) i drugim slojem adheziva sa aktivnim supstancama (u centralnom delu). Flaster sadrži i penetracione inhezivne dimetilsulfoksid, etil laktat, kaprinsku kiselinu i lauril laktat. Između centralne površine i oboda je barijera koja sprečava migraciju aktivnih supstanci ka obodu i razlivanje izvan ivica flastera. Debljina flastera je manja od 1 mm pa je povećana prihvatljivost i podnošljivost flastera. U razvoju Twirla[®] transdermalnog flastera korišćena je patentirana tehnologija Skinfusion[®] (Agile Therapeutics, SAD) kojom je poboljšana adhezivnost flastera [36, 37]. Isporučuje nižu dozu etinilestradiola od Evra[®]/Ortho Evra[®] tako da mu je biološka raspoloživost slična odgovarajućem kombinovanom oralnom kontraceptivu (levonorgestrel 120 mg + etinilestradiol 30 mg) [38, 39]. Iritacija na mestu primene (2,4%), nauzeja (3%), glavobolja (2%) i nelagodnost u grudima/dojkama (2,1%) kod primene Twirla[®] transdermalnog flastera bili su manje učestali nego posle primene OrthoEvra[®] transdermalnog flastera (17,1%, 16,6%, 21% i 22,4%) [37, 40]. Kompanija Agile Therapeutics se bavi razvojem drugih transdermalnih flastera za KHK sa karakteristikama koje su prilagođene specifičnim potrebama pojedinih populacija žena, kao na primer AG200-ER (levonorgestrel + etinilestradiol) transdermalni flaster za žene sa dužim trajanjem mesečnog ciklusa (II faza kliničkih ispitivanja) [35].

2.2 Vaginalni dostavni sistemi (vaginalni prstenovi) za KHK

Velika pažnja posvećuje se razvoju novih vaginalnih prstenova za dugoročnu reverzibilnu kontracepciju [5, 47]. Okončane su dve obimne kliničke studije efikasnosti i bezbednosti (III faza) vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku nestorona (150 mcg/24 h) i etinilestradiola (15 mcg/24 h) tokom jedne godine, odnosno, 13 mesečnih ciklusa (u toku jednog ciklusa prsten je postavljen tokom 21 dan, sledi 7 dana bez prstena, a zatim se ponovo postavlja isti prsten i započinje sledeći ciklus) [49, 50]. Produženje perioda kontraceptivne zaštite na godinu dana može povećati nivo adherence i sniziti ukupne troškove. Prsten se sastoji od silikonskog elastomera i jezgara od nestorona (103 mg) i etinilestradiola (17,4 mg). Nestoron je visoko potentan derivat 19-norprogesterona i nije biološki aktivan kada se primeni *per os*, ali se resorbuje preko vaginalne sluzokože. Ovaj progestin se gotovo isključivo vezuje za progesteronske receptore i ne ispoljava androgenu, estrogenu i glukokortikoidnu aktivnost [24]. Za razliku od NuvaRing[®] vaginalnog prstena koji se mora čuvati na temperaturi od 2-8 °C do izdavanja, vaginalni prsten nestoron+etinilestradiol se čuva na sobnoj temperaturi, što je važan preduslov za dostupnost što većem broju potencijalnih korisnica, uključujući i one iz najnerazvijenijih krajeva [51]. Druga strategija u razvoju vaginalnih prstenova za KHK bazira se na odgovarajućoj supstituciji etinilestradiola manje potentnim estrogenima sa ciljem da se smanji rizik od VTE, u prvom redu kod gojaznih žena [52, 53]. U SAD se sprovode klinička ispitivanja vaginalnog prstena koji

isporučuje nestoron (200 mcg/24 h) + estradiol (10-40 mcg/24 h) tokom 3 meseca (90 dana) [47].

3. Terapijski sistemi za progestinsku kontracepciju

Progestinski vaginalni prstenovi, subdermalni (supkutani) implantanti i IUS sadrže samo progestinsku komponentu (progesteron, levonorgestrel, etonogestrel, nestoron) i mogu ih koristiti: porodilje koje aktivno doje (najmanje 4 puta dnevno) i žene sa faktorima rizika za upotrebu KHK (pušenje, više od 35 godina, hipertenzija) ili kontraindikacijama za upotrebu egzogenog estrogena [7, 41, 47, 54, 55].

3.1. Vaginalni prstenovi za progestinsku kontracepciju

Međunarodna neprofitna nevladina organizacija The Population Council [56] je u okviru svog glavnog programa u oblasti reproduktivnog zdravlja razvila vaginalni prsten matriksnog tipa (prečnika 56 mm i debljine 9 mm) koji sadrži 2,074 g mikroniziranog progesterona. Supstanca je homogeno dispergovana u matriksu silikonskog elastomera. Registrovan je pod imenom Progering[®] (Laboratorio Silesia SA, Čile i Andromaco SA, Argentina) na tržištu nekih zemalja Latinske Amerike (Čile, Peru, Bolivija, Dominikanska Republika, Ekvador, Gvatemala, Panama, Ekvador i Honduras) [41, 47], a od 2015. godine svrstan je na listu osnovnih lekova koju predlaže SZO. Aktivna supstanca se oslobađa prosečnom brzinom od 10 mg/24 h tokom 90 dana. Oslobođeni progesteron se resorbuje preko vaginalne sluzokože u sistemsku cirkulaciju i inhibira ovulaciju. Pored toga, povećava se gustina cervikalnog mukusa što prevenira penetraciju semene tečnosti i inhibira proliferacija endometrijuma. S obzirom da se radi o terapijskom sistemu matriksnog tipa, koncentracija progesterona u plazmi tokom prve nedelje iznosi (33,7 nmol/l), a zatim opada na 50% i 30% u odnosu na početnu posle 9 i 16 nedelja. Mada je efikasnost Progering[®] vaginalnog prstena manja od NuvaRing[®], efikasnost progesteronskog vaginalnog prstena kod dojilja je visoka (preko 98,5%) jer kod njih već postoji određen fiziološki nivo zaštite od trudnoće. Prednost je i to što ovaj vaginalni prsten ne sadrži estrogensku komponentu koja može da redukuje laktaciju. Ipak, u periodu odvikavanja od dojenja neophodno je koristiti dodatne metode kontracepcije. Pored toga, povećava se gustina cervikalnog mukusa što prevenira penetraciju semene tečnosti i inhibira proliferacija endometrijuma. Može da se upotrebljava za kontracepciju posle 30-90 dana od porođaja [58]. Progesteron nije izrazito potentan hormon, međutim prirodnog je porekla i nije terapijski efikasan kada se primeni *per os*, pa je rizik po odojče zanemarljiv. Prolongira laktacionu amenoreju, što je prednost kod anemičnih porodilja [5, 41, 59].

S obzirom da je rizik od neplanirane trudnoće istovremeno i rizik od infekcija prenosivih seksualnim putem, već dve decenije brojne organizacije, institucije od javnog značaja i farmaceutske kompanije, prevenstveno iz SAD, ulažu značajna

financijska sredstva za intenziviranje razvoja vaginalnih prstenova kao tehnologije za višenamensku prevenciju (Multipurpose prevention technologies, MPT) začeca i infekcija virusom humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus, HIV) i Herpes virusima [60]. Prema zvaničnom statističkom izveštaju iz 2015. godine ukupan broj inficiranih HIV-om na globalnom nivou iznosi 36,7 miliona, pri čemu je u poslednjih godinu dana broj povećan za oko 2,1 milion [61]. Zbog toga je kao važan cilj prepoznato sprovođenje neophodnih kliničkih ispitivanja MPT proizvoda i njihovo stavljanje u promet u bliskoj budućnosti. Neprofitna Američka naučno-istraživačka organizacija CONRAD (The Contraceptive Research and Development) (<http://www.conrad.org/>), čije su aktivnosti usmerene na poboljšanje reproduktivnog zdravlja žena, naročito u zemljama u razvoju, bavi se razvojem vaginalnog prstena za kontinuiranu isporuku inhibitora HIV-1 reverzne transkriptaze tenofovira i levonorgestrela tokom 90 dana. Prsten debljine 5,5 mm se sastoji od dva poliuretanska segmenta. Unutar svakog segmenta se nalazi rezervoar aktivne supstance. Tenofovir je u obliku paste u glicerolu napunjen u centralnu šupljinu hidrofilnog poliuretanskog segmenta koji je zatopljen na krajevima tako da je ograničena difuzija aktivnih supstanci između segmenata. Čvrsto jezgro levonorgestrela je postavljeno unutar segmenta od hidrofobnog poliuretana. Levonorgestrel je prihvaćen u okviru programa razvoja MPT kao kontraceptiv izbora jer je dobro okarakterisan, bezbedan i jeftin generik. Derivat je 19-nortestosterona, ima snažnu progestinsku aktivnost, slabu androgenu aktivnost i ne ispoljava značajnu estrogensku aktivnost. Ispitivanja na zečevima pokazala su da ovaj vaginalni prsten oslobađa tenofovir prosečnom brzinom od 7,5 mg/24 h i levonorgestrel brzinom od 21 mcg/24 h tokom 90 dana [62]. Prva faza kliničkih ispitivanja započela je 2015. godine. Od posebnog značaja je procena njegove pogodnosti da se oslobođenim tenofovirom ostvari antimikrobno delovanje u području primene, uz zanemarljivu sistemsku isporuku kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije na antiretrovirolike, što je uobičajeno kada se primenjuju *per os* [60].

3.2. Subdermalni (supkutani) progestinski implant

Subdermalni (supkutani) implant za progestinsku kontracepciju su terapijski sistemi ovalnog ili cilindričnog (štapićastog) oblika od EVA kopolimera ili silikonskih elastomera. Postavljaju se ispod kože na unutrašnjoj strani nadlaktice nedominantne ruke. Oslobođanje progestina je produženo tako da se obezbeđuje koncentracija u plazmi koja štiti od začeca tokom više godina (1-5), u zavisnosti od fizičko-hemijskih osobina aktivne supstance i upotrebljenog polimera [55]. Farmaceutski proizvodi ove vrste su registrovani u više od 100 zemalja širom sveta, uključujući zemlje Zapadne Evrope i SAD [63]. Nisu registrovani u Republici Srbiji. Prvi progestinski kontraceptivni subdermalni implant Norplant[®] (Oy Leiras Pharmaceuticals, Finska/Wyet Pharmaceuticals, SAD) razvijen je pod okriljem organizacije The Population Council i najpre je stavljen u promet u Finskoj 1983. godine, a od 1991. i u SAD. To je terapijski

sistem od 6 štapićastih implanata (34 mm x 2,4 mm) sa po 36 mg levonorgestrela u svakom koji obezbeđuje zaštitu od trudnoće tokom 5 godina. Na kraju 60. meseca u implantima ostaje još oko 69% aktivne supstance [64]. Upotreba ovog kontraceptiva je globalno obustavljena 2008. godine, zbog teškoća sa postavljanjem i uklanjanjem svih 6 implanata, učestalih lokalnih komplikacija i rizika od oštećenja polimerne membrane implanta i nekontrolisanog oslobađanja kristalnih čestica hormona. Noviji terapijski sistemi ove vrste se sastoje od 1-2 implanta i sadrže aktivnu supstancu dispergovanu u polimernom matriksu, što olakšava njihovu primenu i povećava bezbednost [55, 65]. Jadelle[®] subdemalni implant (Bayer Schering Pharma AG) (poznat i kao Norplant[®] II, Norplant[®]-2), koji je takođe razvijen u okviru organizacije The Population Council, predstavlja drugu generaciju kontraceptivnih subdermalnih implanata. Njegova upotreba je odobrena 1996. godine u SAD, a sada je dostupan u preko 44 zemlje širom sveta. Sastoji se od dva fleksibilna cilindrična implanta (43 mm x 2,4 mm) koji sadrže po 75 mg levonorgestrela koji je dispergovan u jezgru od dimetilsiloksan/metilvinilsiloksan kopolimera oko koga je tanak silikonski omotač. Implanti su zaptiveni polidimetilsiloksanskim adhezivom i sterilisani. Prosečna brzina oslobađanja levonorgestrela iznosi oko 100 mcg/24 h tokom prvog meseca, smanjuje se na oko 40 mcg/24 h do kraja prve godine i oko 30 mcg/24 h do kraja druge godine i ostaje nepromenjena do isteka deklarisanog perioda upotrebe od 5 godina. Brzina difuzije hormona po jedinici površine Jadelle[®] implanta je veća, pa se *in vivo* iz dva implanta isporuči doza hormona koja je ekvivalentna onoj koja se isporuči iz šest implanata Norplant[®] tokom četiri godine, ali je broj jedinica za implantaciju i uklanjanje manji, što je bitna prednost. Kontracepcijski subdermalni implant Sino-implant (II)[®] (Shanghai Dahua, Kina) je generički ekvivalent subdermalnog implanta Jadelle[®]. Takođe se sastoji od dva cilindrična implanta istih dimenzija sa po 75 mg levonorgestrela, ali je period zaštite od začeca 4 godine [55].

Upotreba etonogestrela, progestina III generacije koji je potentniji od levonorgestrela, omogućila je dizajn kontraceptivnih subdermalnih implanta koji se sastoje samo od jednog implanta. Implant se nalazi u sterilnom aplikatoru za jednokratnu upotrebu (inserteru) koji omogućava relativno jednostavno postavljanje. Uklanjanje jednog implanta je jednostavnije od većeg broja [7]. Implanon[®] subdermalni implant (etonogestrel 68 mg) (Organon, Holandija) sastoji se od jednog cilindričnog implanta (4 cm x 2 mm) gde membrana od EVA kopolimera bez aktivne supstance okružuje jezgro sa hormonom suspendovanim u EVA kopolimeru. Period kontraceptivne zaštite iznosi 3 godine i oslobađa se prosečno 30-40 mcg/24 h etonogestrela (najpre tokom prvog meseca 60-70 mcg/24 h, a pri kraju treće godine 25-30 mcg/24 h) [66, 67]. U Evropi je u upotrebi od 1998. Mada je registrovan u oko 80 zemalja, u Velikoj Britaniji i SAD više nije dostupan na tržištu, a od 2010. godine je uveden novi etonogestrelski implant Nexplanon[®] (u nekim zemljama Implanon NXT[®])

(Organon Pharmaceuticals, SAD). Takođe se sastoji od jednog implanta sa 68 mg etonogestrela koji se oslobađa kontinuirano i obezbeđuje kontracepciju tokom 3 godine. Ovaj implant u jezgru sadrži i 15 mg barijum sulfata (Tabela I) za precizno lociranje položaja implanta snimanjem X-zracima. Brzina oslobađanja aktivne supstance iznosi oko 60-70 mcg/dan i smanjuje se do 35-45 mcg/dan do kraja prve godine, 30-40 mcg/dan do kraja druge godine i oko 25-30 mcg/dan do kraja treće godine. Varijacije u nivou hormona u plazmi kod pacijentkinja su delom posledica razlika u telesnoj masi [67]. Generalno, uprkos prednostima, etonogestrelski implantati se upotrebljavaju mnogo ređe od levonorgestrelskih (Jadelle[®], Sino-Implant[®] (II), zbog visoke cene [68]. Elcometrine[®] subdermalni implant (4 cm x 2,4 mm) sadrži 50 mg kristalnog nestorona (potentni progestin IV generacije) u jezgru koje obavija silikonska membrana. Dizajniran je da oslobađa aktivnu supstancu većom brzinom od Nestorone[®] implanta i za kontraceptivnu zaštitu tokom 6 meseci. Registrovan je kao kontraceptiv u Brazilu od 1998. godine, a ispituje se kao kontraceptivni subdermalni implant za porodilje [55].

Kontraceptivi tipa subdermalnog implanta se postavljaju između prvog i petog dana menstrualnog ciklusa, pod lokalnom anestezijom. Postavljanje implanata obično traje 1-2 minuta, a uklanjanje 3-5 minuta. Implant mora da se postavi precizno i da se pri tom ne oštete nervi i krvni sudovi. Zbog toga je neophodna odgovarajuća obuka zdravstvenih radnika. Odmah nakon implantacije, poziciju implanta bi trebalo verifikovati palpacijom. Ukoliko to nije moguće ili nije precizan sud o položaju implanta, vrši se radiografsko ili ultrazvučno snimanje ili pregled magnetnom rezonancom. Komplikacije pri postavljanju i uklanjanju se javljaju u manje od 2% slučajeva. Za 24 h od postavljanja implanta ostvaruje se zaštita od trudnoće inhibicijom ovulacije i sekundarnim povećanjem gustine cervikalnog mukusa i atrofijom endometrijuma [43]. Iako se brzina oslobađanja aktivne supstance postepeno smanjuje tokom celokupnog perioda upotrebe, subdermalni implantati spadaju u najefikasnija hormonska kontraceptivna sredstva i tokom prve godine upotrebe efikasniji su oko 120 puta od parenteralnih hormonskih kontraceptiva i oko 180 puta od kombinovanih oralnih kontraceptiva [12]. Glavna prednost kontraceptivnih subdermalnih implanata je da efikasnost nije uslovljena adhirencijom [11]. Zbog zabrinutosti u pogledu efikasnosti progestinskih subdermalnih implanata kod gojaznih žena (BMI 30–39), prema preporukama proizvođača i British National Formulary (BNF), trebalo bi ih ukloniti ranije. SZO preporučuje da se kod žena sa telesnom masom iznad 80 kg levonorgestrelski implantati odstrane posle 4 godine [69, 70]. Lekovi koji indukuju enzime jetre mogu da smanje efikasnost subdermalnih implanata i tokom njihove upotrebe savetuje se primena dodatnih metoda kontracepcije. Porodilje koje aktivno doje mogu koristiti ovu metodu kontracepcije, ali prema važećim smernicama SZO ne preporučuje se tokom prvih 6 nedelja od porođaja jer rizici prevazilaze korist [71].

3.3. IUS za progestinsku kontracepciju

Prvo intrauterino hormonsko kontraceptivno sredstvo Mirena[®] IUS (levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h) (Bayer Schering Pharma OY, Finska) odobreno je za upotrebu u Evropi od 1990. godine i registrovano je i u Republici Srbiji. Sastoji se od polietilenskog nosača u obliku slova T (32 mm x 32 mm) sa 20-24% barijum-sulfata (kontrastno sredstvo). Preko vertikalnog dela nosača navučen je cilindrični rezervoar koji sadrži aktivnu supstancu sa elastomerom polidimetilsiloksana unutar membrane od polidimetilsiloksana koja obezbeđuje kontrolisano/produženo oslobađanje hormona za kontracepciju tokom 5 godina. Na donjem kraju vertikalnog dela su dve polietilenske niti (konci) preko kojih se može kontrolisati prisustvo IUS i detektovati eventualno ispadanje iz uterusa. Mirena[®] IUS je pakovan zajedno sa sterilnim aplikatorom (inserterom). Prema preporuci proizvođača IUS postavlja i uklanja zdravstveni radnik sa odgovarajućom obukom. Levonorgestrel se oslobađa prosečnom brzinom od 20 mcg/24 h tokom 5 godina [72]. Na svetskom tržištu već su prisutni i generički ekvivalenti ovog terapijskog sistema. U Republici Srbiji registrovan je Levosert[®] IUS (levonorgestrel 52 mg, 20 mcg/24 h) (Gedeon Richter Plc., Mađarska). Period kontraceptivne zaštite kod Levosert[®] IUS je kraći (3 godine) i različit je dizajn insertera što zahteva odgovarajuću obuku, čak i kod zdravstvenih radnika koji su već obučeni za rukovanje terapijskim sistemom Mirena[®] IUS [73]. U Velikoj Britaniji obuka zdravstvenih radnika za rukovanje IUS je obavezna i moraju imati odgovarajući sertifikat [54]. Postavljanje i uklanjanje IUS nije komplikovano za obučene stručnjake, međutim, pri razvoju IUS nove generacije teži se jednostavnijem i bezbednijem rukovanju koje bi mogli da sprovedu i zdravstveni radnici bez obuke. Na ovaj način bi se povećala dostupnost ove metode kontracepcije. Kod 10,6% žena dolazi do ispadanja IUS iz uterusa [75-77]. Za oko 50% žena postavljanje IUS je bolno [14, 78]. Prosečne dimenzije šupljine uterusa kod žena koje nisu rađale (nulipare) (37 mm x 28,2 mm) i adolescenata (<25 mm) predstavljaju ograničenje za upotrebu IUS prve generacije (Mirena[®]) [79].

Novi IUS za progestinsku kontracepciju se intenzivno razvijaju tokom poslednje dve decenije. Važni aspekti razvoja su unapređenje dizajna terapijskog sistema i insertera za jednostavnije i manje bolno postavljanje i poboljšanje podnošljivosti kod nulipara i adolescentkinja, kao i smanjenje troškova i produženje kontraceptivne zaštite na više od 5 godina. Od 2012. godine debljina insertera Mirena[®] IUS smanjena je sa 4,8 mm na 4,4 mm. Od aprila 2014. godine u Evropi je stavljen u promet Jaydess[®] IUS (Bayer Healthcare, Nemačka) (u SAD od januara 2013. pod imenom Skyla[®]) (levonorgestrel 13,5 mg) za trogodišnju kontraceptivnu zaštitu. U Republici Srbiji ovaj terapijski sistem je takođe odobren za upotrebu i trenutno se nalazi na listi *Lekova pod dodatnim praćenjem* koja se odnosi na pojačane rutinske aktivnosti farmakovigilance. Cilindrični rezervoar ovog terapijskog sistema sadrži levonorgestrel u polidimetilsiloksanu i obavijen je membranom od polidimetilsiloksana i koloidnog

silicijum dioksida. Hormon se oslobađa sporije (prosečna brzina 14 mcg/ 24 h) u odnosu na Mirena[®] IUS. Pored toga, redukovane su dimenzije IUS (28 mm x 30 mm) i inserter je manji (prečnik 3,8 mm) i modifikovan tako da je postavljanje jednostavnije i manje bolno i mogu ga koristiti i nulipare [80, 81]. Ovom terapijskom sistemu je dodat srebrni prsten koji omogućava da se razlikuje od Mirena[®] IUS pri ultrazvučnom pregledu [68].

Kompanija Control Research (Belgija) već deset godina sprovodi obimna klinička ispitivanja novih IUS T-oblika, različitih veličina, sa različitim sadržajem levonorgestrela i dužinom kontraceptivne zaštite. Femilis[™] IUS (levonorgestrel 60 mg) umesto polidimetilsiloksana sadrži EVA kopolimer, dimenzije su mu manje (30 mm x 28 mm), pojednostavljena je tehnika postavljanja i dobra je prihvatljivost i kod nulipara i adolescenata uz minimalan rizik od perforacije uterusa (0,4%). Prosečna brzina oslobađanja hormona *in vitro* iznosi 20 mcg / 24 h tokom 5 godina. U toku su ispitivanja FibroPlant[®] IUS koji predstavljaju neresorptivna fleksibilna vlakna (3 cm ili 4,5 cm x 1,6 mm) koja otpuštaju 14 mcg/24 h, odnosno, 20 mcg/24 h levonorgestrela tokom 5 godina. Vlakno se sastoji od jezgra koji sadrži levonorgestrel i EVA kopolimer u membrani od EVA kopolimera koja kontroliše oslobađanje hormona. Jedan kraj ima alkicu od nerđajućeg čelika koja omogućava vidljivost IUS pri ultrazvučnom ili radiološkom pregledu čime se proverava da li je IUS pravilno postavljen. Za vlakno su povezani delovi IUS koji se prilikom postavljanja implantiraju u miometrijum uterusa korišćenjem specijalnog GyneFix[®] aplikatora. Budući da FibroPlant[®] IUS nema nosač, za razliku od ostalih IUS, prilagođava se šupljini uterusa nezavisno od njenih dimenzija i oblika. Ipak, postavljanje je kompleksnije i zahteva dodatnu obuku zdravstvenog osoblja [82].

IUS za progestinsku kontracepciju se postavljaju od prvog do sedmog dana menstrualnog ciklusa ili šest nedelja posle porođaja i tada nije potrebno primeniti dodatnu metodu kontracepcije. Smatra se da je mehanizam kontracepcije pre svega zasnovan na sprečavanju oplodnje i implantacije. Oslobodeni progestin ima uglavnom lokalno delovanje tako što dovodi do nishodne regulacije estrogenih i progesteronskih receptora u endometrijumu čineći ga neosetljivim na cirkulišući estradiol što izaziva snažno antiproliferativno delovanje. U toku primene Mirena[®] IUS zapažena je i slaba reakcija na strano telo. Morfološke promene endometrijuma i slaba upala sprečavaju implantaciju oplodjene jajne ćelije. Dolazi i do povećanja gustine cervikalnog mukusa i smanjenja mobilnosti spermatozoida kroz cervikalni kanal i oplodnju. Mada je koncentracija levonorgestrela u kavumu uterusa 1000 puta veća posle primene IUS u odnosu na levonorgestrelski implant, hormon se samo u manjem procentu resorbuje, tako da je inhibicija ovulacije postignuta samo kod oko 20% žena [82-84], a izbegavaju se sistemski neželjeni efekti. Intrauterina primena levonorgestrela obezbeđuje nepromenjenu efikasnost kontracepcije tokom upotrebe lekova koji indukuju enzime

jetre. Mada se IUS isporučuje u sterilnom pakovanju, prisutan je rizik od infekcije prilikom postavljanja. SZO ne ograničava upotrebu IUS kod adolescenata i nulipara, međutim, u praksi još uvek postoji rezervisanost za ovu metodu kontracepcije kod navedenih populacija.

4. Zaključak

Terapijski sistemi za hormonsku kontracepciju tipa transdemalnih flastera, vaginalnih prstenova, subdermalnih (supkutanih) implanata i intrauterinih dostavnih sistema su u upotrebi više od tri decenije. U proteklih deset godina razvijeni su kontraceptivni terapijski sistemi druge generacije gde je izborom odgovarajućih aktivnih i pomoćnih supstanci (npr. adheziva, ne-biodegradabilnih polimera, inhensera permeacije) i poboljšanjima u dizajnu sistema olakšana primena i podnošljivost i/ili unapređena kinetika oslobađanja i isporuka aktivnih supstanci, tako da se redukuju doze i neželjeni efekti uz zadovoljavajuću kontraceptivnu efikasnost. Takođe, na tržište su plasirani generički ekvivalenti transdermalnih flastera i IUS prve generacije i subdermalnih implanata druge generacije, koji su ekonomski prihvatljiviji kod šire populacije žena od proizvoda sa patentnom zaštitom. Među glavne aspekte u razvoju novih hormonskih kontraceptivnih terapijskih sistema spadaju: izmene u dizajnu u cilju produženja vremena zaštite od neplanirane trudnoće čime se povećava nivo adherence i raznovrsnost metoda dugoročne reverzibilne kontracepcije; kreiranje aplikatora (inserter) subdermalnih implanata i IUS za jednostavno postavljanje bez neophodne obuke zdravstvenih radnika; dizajn višenamenskih vaginalnih prstenova za kontracepciju i prevenciju infekcija prenosivih seksualnim putem; prilagođavanje karakteristika terapijskog sistema potrebama različitih subpopulacija žena (žene sa netipičnim menstrualnim ciklusom, žene sa faktorima rizika za primenu hormonske kontracepcije, porodilje, adolescenti, nulipare). Ubrzani razvoj i klinička ispitivanja TSHK sprovode se sa ciljem da se poveća broj različitih proizvoda za kontracepciju što bi, uz odgovarajuću stručnu promociju, moglo da doprinese očekivanom povećanju broja korisnica, smanjenju stope neplaniranih trudnoća i unapređenju reproduktivnog zdravlja žena na globalnom nivou.

Literatura

1. World Health Organisation. Millennium Development Goals (MDGs). Fact sheet N°290 Updated May 2015 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs290/en/>
2. Darroch JE. Trends in contraceptive use. *Contraception*. 2013 Mar; 87: 259-63.

3. Schmidt EO, James A, Michele Curran K, Peipert JF, Madden T. Adolescent Experiences With Intrauterine Devices: A Qualitative Study. *J Adolesc Health*. 2015 Oct; 57: 381-6.
4. Gupta S. Non-oral hormonal contraception. *Curr Obstet Gynaecol*. 2003 Feb; 16: 30-7.
5. Friend DR. Development of Controlled Release Systems over the past 50 Years in the Area of Contraception. *J Control Release*. 2016 Oct; 240: 235-41.
6. Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR. Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 2013; 87(3): 319-30.
7. Jacobstein R, Polis CB. Progestin-only contraception: Injectables and Implants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 28: 795-806.
8. Black KI, Kubba A. Non-oral contraception. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2008 Dec; 18: 324-9.
9. Bateson D, McNamee K, Briggs P. Newer non-oral hormonal contraception. Article in *BMJ* [Internet]. [cited February 2013]. Available from: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f341/rapid-responses>
10. Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception*. 2011 Feb; 83: 107-15.
11. Medical eligibility criteria for contraceptive use, fifth edition, 2015. [Internet]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
12. Trussell J. Contraceptive Efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M. *Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition*. New York (NY): Ardent Media, 2011.
13. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in United States: 1982-2008. *Vital Health Stat*. 2010 Aug; 23: 1-44.
14. Long-acting Reversible Contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. NICE Clinical Guidelines, No. 30. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London, RCOG Press, 2005. Last updated September 2014. [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/evidence/full-guideline-194840605>
15. Jones J, Mosher W, Daniels K; Division of vital statistics. Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995. *Natl Health Stat Report*. 2012 Oct; 60: 1-26.
16. Falah-Hassani K, Kosunen E, Shiri R, Rimpela A. The use of the vaginal ring and transdermal patch among adolescent girls in Finland. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010 Feb; 15: 31-4.
17. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*. 2010 Dec; 41(4): 241-50.
18. Whitaker AK, Dude AM, Neustadt A, Gilliam ML. Correlates of use of longacting reversible methods of contraception among adolescent and young adult women. *Contraception* 2010 Apr; 81: 299-303.
19. Sedlecky K (urednik). *Kliničke smernice za kombinovanu hormonsku kontracepciju*. Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” Republički centar za planiranje porodice, Beograd, 2012.

20. Horga M, Mujović-Zornić H. Procena kvaliteta dostupnih usluga na polju planiranja porodice u Republici Srbiji. SRH Serbia, 2013. [Internet]. Available from: <http://safersexresurs.org/userfiles/files/Procena%20kvaliteta%20planiranje%20porodice%20Srbija.pdf>
21. Finer LB, Jerman J, Kavanaugh ML. Changes in use of long-acting contraceptive methods in the United States, 2007-2009. *Fertil Steril*. 2012 Oct; 98(4): 893-7.
22. Finer LB, Zolna MR. Shifts in Intended and Unintended Pregnancies in the United States, 2001–2008. *Am J Public Health*. 2014 Feb; 104: S43-8.
23. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016 Mar; 374(9): 843-52.
24. Bitzer J, Simon JA. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception*. 2011 Oct; 84(4): 342-56.
25. Burkman R, Bell C, Serfaty D. The evolution of combined oral contraception: improving the risk-to-benefit ratio. *Contraception*. 2011 July; 84: 19-34.
26. Birth control patch receives approvals in Canada and Europe. [Internet]. Available from: (<http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/birth-control-patch-receives-approvals-in-canada-and-europe-155480135.html>)
27. Evra transdermal patch. Summary of Product Characteristics Updated 27-May-2016 | Janssen-Cilag Ltd, Belgium. [Internet] Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12124/SPC/Evra++transdermal+patch/>
28. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Integrated summary of Ortho Evra™/Evra™ contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions. *Fertil Steril*. 2002 Feb; 77: S32-5.
29. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm Drug Res*. 2010 May-Jun; 67: 217-23.
30. Van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MC. Comparison
31. of ethylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005 Sep; 72: 168-74.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008 Nov; 90: 103-13.
33. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb; 109: 339-46.
34. Dore DD, Norman H, Loughlin J, Seeger JD. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception*. 2010 May; 81: 408-13. Apleek, Summary of Product Characteristics, Irish Medicines Board, Bayer Limited, Ireland [Internet]. Available from: http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA1410-069-001_04042014155117.pdf)

35. About Twirla (AG200-15) [Internet]. Available from: <http://www.agiletherapeutics.com/AG200-15.html>
36. Archer DF, Stancyk FZ, Rubin A, Foegh M. Pharmacokinetics and adhesion of the Agile transdermal contraceptive patch (AG200-15) during daily exposure to external conditions of heat, humidity and exercise. *Contraception*. 2013 Feb; 87: 212-9.
37. Kaunitz AM, Portman D, Westhoff CL, Mishell DR Jr, Archer DF, Foegh M. New contraceptive patch wearability assessed by investigators and participants in a randomized phase 3 study. *Contraception*. 2015 Mar; 91: 211-6.
38. Kaunitz AM, Mishell DR, Foegh M. Comparative Phase 3 study of AG200-15, a low-dose estrogen and levonorgestrel contraceptive patch. Poster Presented at the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Annual Clinical Meeting, May; 2012.
39. Archer DF, Stancyk FZ, Rubin A, Foegh M. Ethinyl estradiol and levonorgestrel pharmacokinetics with a low-dose transdermal contraceptive delivery system, AG200-15: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012 Jun; 85: 595-601.
40. Kaunitz AM, Archer DF, Mishell DR Jr, Foegh M. Safety and tolerability of a new low-dose contraceptive patch in obese and nonobese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 212(3): 318.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.014. Epub 2014 Sep 16.
41. Malcolm RK, Boyd PJ, McCoy CF, Murphy DJ. Microbicide vaginal rings: Technological challenges and clinical development. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Aug; 103: 33-56.
42. Uputstvo za lek NuvaRing®, vaginalni dostavni sistem, 120 mikrograma/24 h + 15 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: (<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-04543-14-001.pdf>)
43. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009; 91: 1646-53.
44. Helbling IM, Ibarra JCD, Luna JA. The Optimization of an Intravaginal Ring Releasing Progesterone Using a Mathematical Model. *Pharm Res*. 2014 Mar; 31: 795-808.
45. Timmer CJ, Moulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep; 39: 233-42.
46. Devoto L, Fuentes A, Palomino A, Espinoza A, Kohen P, Ranta S, von Hertzen H. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5-mg dose by the oral and vaginal route. *Fertil Steril*. 2005 Jul; 84(1): 46-51.
47. Brache V, Payán LJ, Faundes A. Current status of contraceptive vaginal rings. *Contraception*. 2013 Mar; 87: 264-72.
48. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001 Mar; 16: 469-75.
49. Population Council. One-year combination vaginal ring, Phase 3 study., 2012 [Internet]. Available from: http://www.popcouncil.org/uploads/pdfs/events/2012ICCR_Brache.pdf

50. Merkatz RB, Sitruk-Ware R, Sivin I, Mensch B, Hewett P, Cooney M, Hoskin E. Development and acceptability of the NES/EE CVR: a year-long, user controlled contraceptive method. International Conference on Family Planning: Research and Best Practices, Uganda. November 15-18; 2009. [updated September 2012]; Available from: [http://www.fpconference2009.org/media// Dir169701/15f1ae857ca97193ffff833ffffd524.pdf](http://www.fpconference2009.org/media//Dir169701/15f1ae857ca97193ffff833ffffd524.pdf).
51. The investigational nesterone/ethynilestradiol one-year contraceptive vaginal ring [Internet]. Available from: <http://www.popcouncil.org/research/one-year-contraceptive-vaginal-ring>
52. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003 Mar; 89: 493-8.
53. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007 Oct; 139: 289-96.
54. Masters T, Everett S. Intrauterine and barrier contraception (a practical review of recent developments). *Curr Obstet Gynaecol*. 2005 Feb; 15: 31-7.
55. Croxatto. Progestin implants. *Steroids*. 2000 Oct-Nov; 65: 681-5.
56. The population Council [Internet]. Available from: <http://www.popcouncil.org/>
57. Annex 1. 19th WHO Model List of Essential Medicines (April 2015) [Internet]. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf
58. Nath A, Sitruk-Ware R. Progesterone vaginal ring for contraceptive use during lactation. *Contraception*. 2010 Nov; 82: 428-34.
59. Massai R, Miranda P, Valdés P, Lavín P, Zepeda A, Casado ME, Silva MA, Fetis G, Bravo C, Chandía O, Peralta O, Croxatto HB, Díaz S. Massai R, Miranda P, Valdes P, et al. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception*. 1999 Jul; 60: 9-14.
60. Thurman AR, Clark MR, Hurlburt JA, Doncel GF. Intravaginal rings as delivery systems for microbicides and multipurpose prevention technologies. *Int J Women's Health*. 2013 Oct; 5: 695-708.
61. UNAIDS Factsheet 2015 [Internet]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150901_FactSheet_2015_en.pdf
62. Clark JT, Clark MR, Shelke NB, Johnson TJ, Smith EM, Andreasen AK, Nebeker JS, Fabian J, Friend DR, Kiser PF. Engineering a Segmented Dual-Reservoir Polyurethane Intravaginal Ring for Simultaneous Prevention of HIV. *PLOS ONE*. 2014 Mar; 9(3):e88509 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599325>
63. WHO statement on Progestogen-only implants. Department of Reproductive Health and Research World Health Organization. World Health Organization, 2015 [Internet]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/190063/1/WHO_RHR_15.20_eng.pdf
64. Diaz S, Pavez M, Miranda P, Robertson DN, Sivin I, Croxatto HB. A five-year clinical trial of levonorgestrel Silastic implants (Norplant). *Contraception*. 1982 May; 25: 447-56.

65. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril.* 2008 Nov; 90: 103-13.
66. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception.* 1998 Nov; 58: 283-8.
67. Summary of Product Characteristics Implanon [Internet]. Available from: <http://www.medicines.ie/medicine/14810/SPC/Implanon+NXT/>
68. Aiken AR, Trussell J. Recent advances in contraception. *F1000Prime Rep.* 2014 Dec 1;6:113. doi: 10.12703/P6-113. eCollection 2014 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25580267>
69. Hopkins J. Family planning: a global handbook for providers. Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs and World Health Organization, 2011, [Internet]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/en/
70. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2004 [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43097/1/9241562846.pdf>
71. Curtis KM. Centers for Disease Control. US selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. *MMWR* 2013; 62: 1-60.
72. Sažetak karakteristika leka. Mirena intrauterini dostavni sistem 52 mg, 20 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-7535-10-001.pdf>
73. Sažetak karakteristika leka. Levonorgestrel intrauterini dostavni sistem 52 mg, 20 mikrograma/24 h [Internet]. Available from: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-4209-11-001.pdf>
74. Paterson H, Ashtin J, Harrison-Woolrych M. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in New Zealand adolescents. *Contraception.* 2009 Jun; 79: 433-8.
75. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception.* 2004 May; 69: 407-12.
76. Teal SB, Sheeder J. IUD use in adolescent mothers: retention, failure and reasons for discontinuation. *Contraception.* 2012 Mar; 85: 270-4.
77. Berenson AB, Tan A, Hirth JM, Wilkinson GS. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol.* 2013 May; 121: 951-8.
78. Searle S. The intrauterine device and the intrauterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Aug; 28: 807-24.
79. Steyn PS, Goldstuck ND. Contraceptive needs of the adolescent. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Aug; 28: 891-901.

80. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012 Jan; 97: 616-22. e1-3. [Epub 2012/01/10].
81. Nelson A, Apter D, Hauck B, Rybowski S, Rosen K, Gemzell-Danielsson K. A global, randomized, phase III, pearl index study comparing the efficacy and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems (LNG-IUSS) in nulliparous and parous women. *Fertil Steril*. 2012 Oct; 98: S5.
82. Wildemeersch D, Andrade A, Goldstuck N. Femilis® 60 Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System—A Review of 10 Years of Clinical Experience. *Clin Med Insights: Reprod Health*. 2016 Aug; 10: 19-27.
83. Welsh A (Editor). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Long-acting and reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting and reversible contraception. London; RCOG Press: 2005.
84. Ratsula K, Toivonen J, Lahtenmaki P, Luukkainen T. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing contraceptive device. *Contraception* 1989; 39: 195-204.

Pharmaceutical-technological aspects of therapeutic systems for hormonal contraception

Ljiljana Đekić, Marija Primorac

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

The use of therapeutic systems for hormonal contraception (TSHC) represents an important alternative approach for prevention of unintended pregnancies in comparison to oral hormonal contraceptives, whereby the risk of gastrointestinal adverse effects eliminates, the reduction of the therapeutic dose, the frequency of application and the undesired side effects enable and the adherence increases. So far, the marketed therapeutic systems are designed as transdermal patches, subdermal (subcutaneous) implants, vaginal rings, and intrauterine systems (IUS) for progestin-only hormonal contraception (by progesterone, levonorgestrel, etonogestrel, nesterone), or for combined hormonal contraception (ethinyl estradiol + norelgestormin, gestodene + ethinyl estradiol, etonogestrel + ethinyl estradiol, levonorgestrel + ethinyl estradiol, ethinyl estradiol + nesterone, nesterone + estradiol). The article describes the common characteristics of the different types of TSHC as well as specificity in terms of their design, composition and application. The main mechanisms for achieving controlled sustained release of the hormones and the efficiency of the delivery of the active substances in various TSHC are described. The main current approaches to design therapeutic system of this type in order to simplify their application, improve tolerability, acceptability and therapeutic efficiency are presented. The possibility of using novel Multipurpose Prevention Technologies in the development of the therapeutic systems for conception and prevention of human immunodeficiency virus (HIV) infection is described.

Key words: therapeutic systems for hormonal contraception; transdermal patch; subdermal (subcutaneous) implant; vaginal ring; intrauterine system; progestins; estrogens; controlled/sustained release; Multipurpose Prevention Technologies.

Pseudoefedrin - potencijalni rizik od doppinga u sportu

Dušan Antić *

GlaxoSmithKline Export Ltd, Omladinskih brigada 88, Novi Beograd

* adresa za korespondenciju: dulejdza@yahoo.com

Kratak sadržaj

Pseudoefedrin je supstanca iz grupe dekonjestiva za sistemska primenu. Koristi se kao lek za ublažavanje simptoma nazalne kongestije izazvane prehladom, gripom ili alergijom. Pored toga, pseudoefedrin se nalazi na Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu, u grupi stimulanasa, što znači da bi sportista kod koga se u uzorku nađe ova supstanca mogao biti kažnjen zbog doppinga. Pseudoefedrin spada u grupu lekova koji se nalaze u širokoj upotrebi, u sastavu kombinovanih preparata koji se uglavnom izdaju bez lekarskog recepta i to je jedan od razloga zašto bi sportista mogao biti i slučajno doppingovan. Ali, svaki dopping je dopping i zato treba biti obazriv prilikom upotrebe lekova koji sadrže i dopping supstance.

Ključne reči: pseudoefedrin; sport; dopping

Uvod

Pseudoefedrin je supstanca koja se koristi kao lek, ali pored toga može biti i doping u sportu. Poslednjih 15-20 godina se vode debate na ovu temu, postoje različita mišljenja o tome da li pseudoefedrin kao stimulans treba da bude zabranjen za upotrebu u sportu. Iako je pseudoefedrin sličan po strukturi efedrinu, njegovo stimulatívno dejstvo je slabije izraženo. Pored toga, lekovi koji sadrže pseudoefedrin su lako dostupni u apotekama i mnogi sportisti ih koriste prvenstveno kao dekongestiv tokom prehlade ili gripa. Tokom Panameričkih igara 1995. godine jedriličarka Silken Loman je sa svojom posadom osvojila zlatnu medalju. Pet dana kasnije, analiza uzorka koji je uzet od Lomanove na doping, pokazao je da je doping pozitivna na pseudoefedrin i oduzeta je zlatna medalja i njoj i njenim koleginicama iz tima. Kasnije je Lomanova svedočila da je uzela preparat sa pseudoefedrinom nekoliko dana pre jedriličarske trke, jer je bila prehladna. No, to je nije oslobodilo od odgovornosti po pitanju doping pozitivnog rezultata (1).

Mnogi naučnici smatraju da je ergogeni efekat koji pokazuje pseudoefedrin slab da bi imao uticaja na sportsku sposobnost. Ali, s obzirom da je jedan od ciljeva sporta taj da se sportisti bez bilo kakve pomoći nadmeću međusobno u duhu fer-pleja, pseudoefedrin je zabranjen za upotrebu za vreme sportskih takmičenja (kao i ostali lekovi iz grupe stimulanasa).

Farmakologija pseudoefedrina

Pseudoefedrin je prema hemijskoj strukturi fenetilamin i predstavlja diastereoizomer efedrina. Pseudoefedrin, kao i tiramin, amfetamin i efedrin, spada u kategoriju simpatomimetskih amina. On oslobađa noradrenalin iz vezikula koje se nalaze u presinaptičkim nervnim završecima. Oslobođeni noradrenalin stimuliše postsinaptičke adrenergičke receptore. I sam pseudoefedrin ima slabu direktnu aktivnost na alfa- i beta-adrenergičke receptore. Stimulacijom alfa-receptora se izaziva vazokonstrikcija i smanjuje nazalna kongestija. Prikazani mehanizam dejstva je razlog zašto se pseudoefedrin koristi u preparatima za ublažavanje simptoma nazalne kongestije u stanjima kao što su prehlada, grip, alergijski i vazomotorni rinitis. Pored ovog dejstva, simpatomimetici u većoj ili manjoj meri imaju efekte na CNS (2). Iz tog razloga se neki od njih zloupotrebljavaju kao stimulansi, što je sa aspekta sporta i dopinga zabranjeno.

Svi sistemski dekongestivi bi trebalo sa oprezom da se koriste kod pacijenata sa dijabetesom, hipertenzijom, hipertireoidizmom, glaukomom, hipertrofijom prostate, renalnom insuficijencijom i ishemijskom bolešću srca, kao i tokom trudnoće. Kod pacijenata koji koriste inhibitore monoamino oksidaze (MAO) ne bi trebalo koristiti sistemske dekongestive.

Pojedinačna dnevna doza za pseudoefedrin iznosi 60 mg i može se primeniti 3-4 puta dnevno (3). U Tabeli I su prikazani preparati sa pseudoefedrinom koji su registrovani u Srbiji u 2016. godini.

TABELA I - Preparati koji sadrže pseudoefedrin registrovani u Srbiji

(Nacionalni registar lekova 2016. godine)

TABLE I - Products containing pseudoephedrine which are registered in Serbia

(National Register of Medicinal Products 2016)

Zaštićen naziv	Režim izdavanja	Sastav	Farmaceutski oblik	Režim primene
Aspirin Complex	BR	pseudoefedrin, 30 mg; acetilsalicilna kiselina, 500 mg	granule za oralnu suspenziju	1-2 kesice na 4-8h, maksimalno 6 kesica dnevno
Aerinaze	BR	pseudoefedrin, 120 mg; desloratadin, 2,5 mg	tablete sa modifikovanim oslobađanjem	1 tableta 2 puta dnevno
Caffetin Cold	BR	paracetamol, 500 mg; pseudoefedrin, 30 mg; dekskrometorfan, 15 mg; askorbinska kiselina, 60 mg	film tablete	1 tableta 4 puta dnevno, maksimalno 2 tablete 4 puta dnevno (8 tableta u 24h)
Clarinase	BR	pseudoefedrin, 120 mg; loratadin, 5 mg	tablete sa produženim oslobađanjem	1 tableta 2 puta dnevno
Defrinol	BR	pseudoefedrin, 30 mg - 30mg/5ml; ibuprofen, 200 mg - 100mg/5ml	film tablet/sirup	3 puta dnevno po 1-2 tablete, po potrebi, u razmacima od najmanje 4h, maksimalno 6 tableta dnevno; sirup 3 puta dnevno po 10 ml (razmak između doza najmanje 4h)
Defrinol Forte	BR	pseudoefedrin, 60 mg; ibuprofen, 400 mg	film tablete	1 tableta dnevno, maksimalno 3 tablete, po potrebi, u razmacima od najmanje 8h
Rhinostop	BR	paracetamol, 251 mg; pseudoefedrin, 61,2 mg; hlorfenamin, 2,54 mg	tablete	1 tableta svakih 6h, ne duže od 5 dana
Rinasek	BR	pseudoefedrin, 60 mg - 30mg/5ml; triprolidin, 2,5 mg - 1,25mg/5ml	tablete/sirup	1 tableta na 4-6h, najviše 4 tablete dnevno; 10 ml sirupa na 4-6h, najviše 4 puta dnevno
Tylol Hot	BR	pseudoefedrin, 60 mg; paracetamol, 500 mg; hlorfenamin, 4 mg	šumeće granule	1 kesica na 8h, maksimalno dnevno 4 kesice

BR - bez lekarskog recepta

Pseudoefedrin kao doping u sportu

Svaki sportista može da bude bolestan ili da se povredi. U tim slučajevima on ima pravo da koristi bilo koju terapiju prepisanu od strane lekara, ali ukoliko je potrebno da koristi lek ili lekove koji se nalaze na Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu, sportista je u obavezi da traži odobrenje za TUE (eng. *Therapeutic Use Exemption* - Izuzeće radi terapijske primene). Jedino u tom slučaju, ukoliko bude testiran na doping i pronađu mu u uzorku zabranjenu supstancu, neće biti kažnjen. U suprotnom, ako sportista nema odobren TUE i u uzorku koji se testira na doping mu bude otkriveno prisustvo zabranjene supstance, biće kažnjen čak i ako se lečio od određene akutne ili hronične bolesti.

Pseudoefedrin se na **Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu** nalazio do 2004. godine, kada je skinut sa Liste. Nakon toga se vraća na Listu 2010. godine i na Listi se nalazi i danas. Pseudoefedrin je zabranjen samo na takmičenju (*In-competition*) i to u koncentraciji u urinu većoj od 150 µg/ml. Nalazi se na Listi zabranjenih supstanci i metoda u sportu u grupi S6. „Stimulansi”. U Tabeli II je data Lista zabranjenih supstanci i metoda u sportu za 2016. godinu (4).

TABELA II - Lista zabranjenih supstanci i metoda u sportu za 2016. godinu (4)

TABLE II - The 2016 Prohibited List (4)

Supstance i metode koje su uvek zabranjene u sportu (na takmičenju i izvan takmičenja)	anabolički agensi	stanozolol, nandrolon, metandienon, bolasteron, drostanolon, klenbuterol i dr.
	peptidni hormoni, faktori rasta i srodne supstance	gonadotropin, eritropoetin, darbepoetin, hormon rasta i dr.
	beta-2-agonisti	terbutalin, fenoterol, bambuterol, salbutamol i dr.
	hormoni i metabolički modulatori	tamoksifen, insulin, klomifen, anastrozol, formestan i dr.
	diuretici i drugi maskirajući agensi	furosemid, hidrohlorotiazid, acetazolamid, amilorid, spironolakton, dezmpresin i dr.
	zabranjene metode	- manipulacije sa krvlju i krvnim komponentama - hemijske i fizičke manipulacije - genski doping
Supstance i metode koje su zabranjene samo na takmičenju	stimulansi	metilheksanamin, amfetamin, metamfetamin, kokain, efedrin, pseudoefedrin, selegilin i dr.
	narkotici	morfín, metadon, fentanil i dr.
	kanabinoidi	marihuana, kanabis, tetrahidrokanabinol i dr.
	glukokortikoidi	deksametazon, betametazon, prednizolon i dr.
Supstance zabranjene u određenim sportovima	alkohol	
	beta blokatori	bisoprolol, metoprolol, propranolol, sotalol, karvedilol i dr.

Prema zvaničnim podacima Svetske antidoping agencije (eng. *World Anti-Doping Agency - WADA*), u periodu 2010-2015. godine stimulansi su bili na drugom mestu po broju doping pozitivnih sportista (na prvom mestu su godinama unazad anabolički agensi). Iz grupe stimulanasa, na pseudoefedrin je u pomenutom periodu bilo pozitivno 63 sportista (5), što je prikazano u Tabeli III. Sportisti koji su bili pozitivni na pseudoefedrin su dolazili iz različitih sportova: najčešće je to bio biciklizam, zatim atletika, odbojka, fudbal, triatlon, hokej na ledu i drugi. Svi ti sportisti su bili kažnjeni zbog upotrebe dopinga i kazne su se kretale u širokom dijapazonu – od 1 meseca do 4 godine (6).

TABELA III - Statistika Svetske antidoping agencije pozitivnih doping rezultata na stimulanse, kao i pseudoefedrin, u periodu 2010-2015. godine

TABLE III - Statistics of positive findings of stimulants and pseudoephedrine by World Anti-doping Agency in period 2010-2015

godina	Stimulansi - % od ukupnog broja doping pozitivnih sportista	Broj doping pozitivnih sportista na stimulanse	Pseudoefedrin - % od ukupnog broja dopingovanih sportista na stimulanse	Broj doping pozitivnih sportista na pseudoefedrin
2010	10,3	574	3,0	17
2011	12,8	718	1,3	9
2012	15,5	697	1,9	13
2013	10,0	530	1,3	7
2014	15,0	474	2,0	8
2015	15,0	528	2,0	9

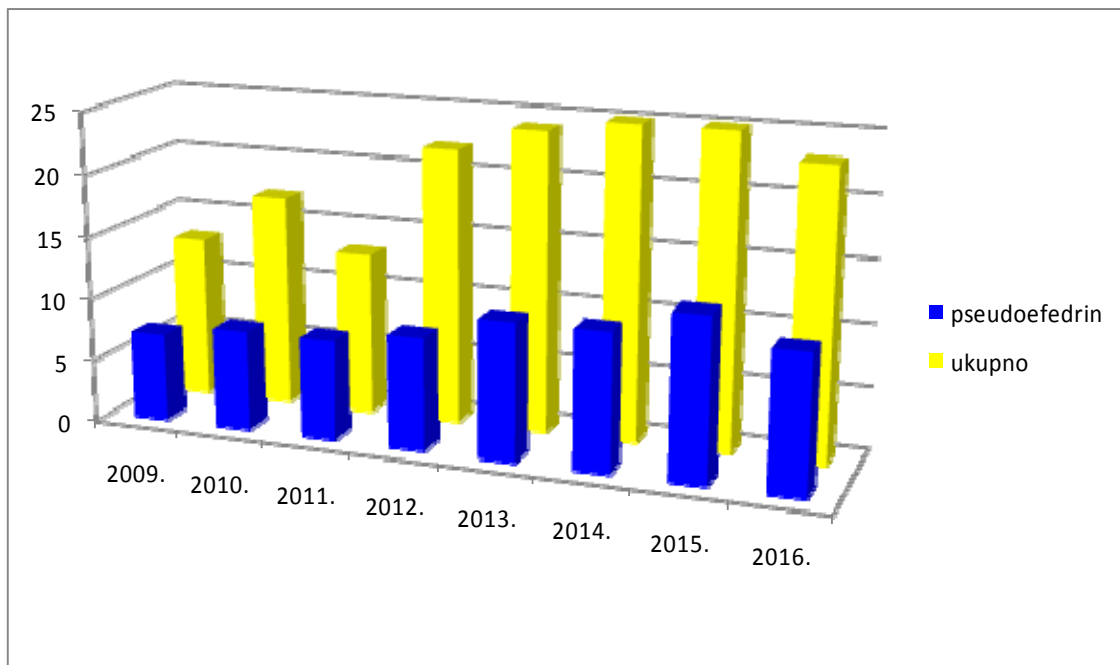
* podaci dobijeni iz zvanične statistike WADA (5)

* the data from official statistics by WADA (5)

U Srbiji je, prema zvaničnim podacima o doping kontrolama koje je uradila Antidoping agencije Republike Srbije, u periodu od 2010. do 2015. godine bilo pozitivno 8 uzoraka na stimulanse (od ukupno 62 pozitivna uzorka), a među supstancama koje su korišćene kao stimulansi nije bio pseudoefedrin. Sportisti su bili pozitivni na metilheksanamin, kokain i efedrin (7).

U velikom broju slučajeva sportisti ne uzimaju pseudoefedrin u svrhu dopinga, već radi ublažavanja simptoma prehlade i gripa (u kombinovanim preparatima sa antihistaminicima i/ili analgoantipireticima). U Srbiji se u periodu 2009-2016. godine povećao broj različitih kombinovanih preparata sa pseudoefedrinom dostupnih u apotekama (u rasponu od 7 do 13), što je prikazano na Slici 1. U istom periodu, u grupama ATC klasifikacije R01B (Nazalni preparati - nazalni dekongestivi za sistemsku primenu) i R06AB (Antihistaminici za sistemsku primenu - supstutuisani alkilamini), među kombinovanim preparatima koji se koriste za otklanjanje simptoma prehlade i gripa, preparati sa pseudoefedrinom čine 40-50% ukupne potrošnje lekova (podaci

dobijeni na osnovu godišnjih izveštaja o prometu i potrošnji lekova u Republici Srbiji koje objavljuje Agencija za lekove i medicinska sredstva). S obzirom da su i sportisti podložni prehladama i gripu, velika je verovatnoća da su jedan deo izdatih preparata sa pseudoefedrinom u apotekama i oni uzeli.



SLIKA 1 - Broj kombinovanih preparata sa pseudoefedrinom i ukupan broj kombinovanih preparata iz grupa R01B i R06AB po ATC klasifikaciji na tržištu u Srbiji u periodu 2009-2016. godine

FIGURE 1 - Number of combination of drugs containing pseudoephedrine and the total number of combination of drugs in ATC classification groups R01B and R06AB in Serbia in period 2009-2016

Pojedini istraživači smatraju da sportisti pseudoefedrin uzimaju isključivo u terapijske svrhe (8), dok drugi smatraju da ove preparate uzimaju i radi povećanja sportskih sposobnosti (9, 10). Da li pseudoefedrin utiče na sportske sposobnosti je pitanje na koje još uvek ne postoji jedan odgovor. Efekat pseudoefedrinsa na povećanje sportskih sposobnosti nije sa sigurnošću dokazan, ili se barem može reći da standardne doze ne dovode do povećanja performansi (11, 12, 13, 14). Sa druge strane, postoje studije koje su pokazale da upotreba pseudoefedrinsa značajno skraćuje vreme potrebno da se istrči 1500 m (15), kao i da upotreba pseudoefedrinsa 45 minuta pre vežbanja može poboljšati snagu i jačinu donjih ekstremiteta, kao i funkciju pluća (16, 17). Ako govorimo o većim dozama pseudoefedrinsa od preporučenih koje bi sportista uzeo, onda

ima razloga zašto je WADA vratila pseudoefedrin na Listu zabranjenih supstanci 2010. godine. Neki radovi sugerišu da veće doze od preporučenih mogu uticati na povećanje sportskih sposobnosti (18) i zato je pseudoefedrin zabranjen na sportskim takmičenjima.

Jedan broj dopingovanih sportista na pseudoefedrin se branio time da nije znao da je pseudoefedrin koji su uzeli zbog simptoma prehlade ili gripa zabranjen u sportu, jer su uzeli lek koji će im brzo pomoći da mogu da se vrata na sportsko borilište. Drugi su se branili time da nisu ni znali da u kombinovanom preparatu koji su uzeli zbog simptoma prehlade ili gripa ima pseudoefedrina. Kombinovani preparati sadrže od 2 do 4 komponente (Tabela I) i trebalo bi uvek jasno pročitati kompletan sastav. Ukoliko sportista nema Izuzeće radi terapijske upotrebe (*TUE*), u slučaju da bude pozvan na doping kontrolu i nađu mu u uzorku pseudoefedrin, prema kodeksu Svetske antidoping agencije (19), sportista bi bio kriv za učinjenu povredu antidoping pravila, bez obzira da li je znao za to ili je bilo iz neznanja. I slučajni doping je doping, jer je sportisti u uzorku pronađena zabranjena supstanca u koncentraciji koja je veća od dozvoljene i za taj prekršaj bi sportista bio kažnjen zabranom takmičenja u određenom periodu.

Uticao pseudoefedrina na organizam sportiste

Šta se može dogoditi u organizmu sportiste koji bi svesno uzeo pseudoefedrin zbog svog potencijalnog stimulativnog dejstva? U literaturi se mogu naći studije koje su se bavile ovom problematikom, u kojima je pseudoefedrin primenjivan i u terapijskim, ali i znatno većim dozama.

Doze koje su 3-4 puta veće od preporučene primenjene kao pojedinačne doze izazivale su povećanje dijastolnog krvnog pritiska iznad 90 mm živinog stuba (20). Značajno ubrzanje srčanog ritma i pulsa, kao i povećanje sistolnog krvnog pritiska je dobijeno sa relativno visokim dozama pseudoefedrina (120 mg i 180 mg) (21, 22). Ovo su primeri gde su primenjene veće doze od preporučenih. Ukoliko bi se upotrebile pojedinačne doze od 60 mg, što je preporučena doza za pseudoefedrin, tada su efekti na kardiovaskularni sistem znatno blaži. Postiže se maksimalna nazalna dekongestija bez kardiovaskularnih ili drugih neželjenih efekata (22), ali može doći i do blagog povećanja sistolnog krvnog pritiska, kao i broja otkucaja srca u miru (23).

Postoje i podaci koji se odnose na upotrebu pojedinačnih doza pseudoefedrina u kratkom vremenskom periodu. Upotreba 6 puta 60 mg unutar 36 sati može dovesti do značajnog povećanja krvnog pritiska (24). Pored toga, upotreba preparata sa pseudoefedrinom sa produženim oslobađanjem 180 mg dva puta dnevno dve nedelje, dovela je do ubrzanja rada srca uz smanjenje sistolnog krvnog pritiska (25).

Kada su u pitanju bronhodilatatorni efekti pseudoefedrina, može doći do bronhodilatacije prilikom upotrebe pojedinačne doze od 210 mg (20).

Iako bi se moglo očekivati da pseudoefedrin izaziva određene efekte na CNS, podaci iz literature ne ukazuju na to (26). Za razliku od efedrina koji primenjen i u terapijskoj dozi izaziva stimulatorni efekat, pseudoefedrin primenjen u dozi od 180 mg nije izazvao skoro nikakav stimulatorni efekat (21). Razlog zašto većina simpatomimetskih amina ima blaži ili nikakav efekat na CNS u odnosu na amfetamine (koji se takođe nalaze na Listi zabranjenih supstanci u sportu i češće se zloupotrebljavaju) bi mogao biti taj da su oni manje liposolubilni i samim tim teže prolaze krvno-moždanu barijeru (27).

Zaključak

Preparati sa pseudoefedrinom su u širokoj upotrebi za otklanjanje simptoma prehlade i gripa. Pseudoefedrin je lek, ali i doping u sportu. Zato je veoma važno da se podigne svest sportista o pseudoefedrinu (ali i o mnogim drugim supstancama koje su lako dostupne u apotekama) kroz različite vidove edukacija, da ne bi došlo do nenamernog doping pozitivnog rezultata. Tu je značajno mesto farmaceuta u apotekama, koji svojim znanjem i savetima mogu dati bitne informacije sportisti o ovoj temi.

Literatura

85. Schneider AJ, Butcher R. An ethical analysis of drug testing. In: Wilson W, Derse E, eds. Doping in elite sport: the politics of drugs in the Olympic Movement. Champaign-Urbana, IL: Human Kinetics, 2001. p. 129–52.
86. Rang HP, Dale MM. Pharmacology. 8th ed. Churchill Livingstone; 2012.
87. British National Formulary (BNF) Number 71. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; March 2016.
88. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2016-prohibited-list-en.pdf>
89. <https://www.wada-ama.org/en/anti-doping-statistics>
90. <http://www.dopinglist.com/>
91. <http://www.adas.org.rs/>
92. Bouchard R, Weber AR, Geiger JD. Informed decision-making on sympathomimetic use in sport and health. Clin J Sport Med. 2002; 12(4): 209-224.
93. Bents RT, Tokish JM, Goldberg L. Ephedrine, pseudoephedrine and amphetamine prevalence in college hockey players. Physician Sports Med. 2004; 32: 30-34.
94. Bents RT, Marsh E. Patterns of ephedra and other stimulant use in collegiate hockey athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2006; 16: 636-643.

95. Chester N, Reilly T, Mottram DR. Physiological, subjective and performance effects of pseudoephedrine and phenylpropanolamine during running exercise. *Int J Sports Med.* 2003; 24: 3-8.
96. Chu KS, Doherty TJ, Parise G, Milheiro JS, Tarnopolsky MA. A moderate dose of pseudoephedrine does not alter muscle contraction strength or anaerobic power. *Clin J Sport Med.* 2002; 12: 387-390.
97. Gillies H, Derman WE, Noakes TD, Smith P, Evans A, Gabriels G. Pseudoephedrine is without ergogenic effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol.* 1996; 81: 2611-2617.
98. Orchard JW, Fricker PA, White SL, Burke LM, Healey DJ. The use and misuse of performance-enhancing substances in sport. *Med J Australia.* 2006; 184: 132-136.
99. Hodges K, Hancock S, Currell K, Hamilton B, Jeukendrup AE. Pseudoephedrine enhances performance in 1500-m runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 329-333.
100. Gill ND, Shield A, Blazevich AJ, Zhou S, Weatherby RP. Muscular and cardiorespiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50: 205-213.
101. Prichard-Peschek KR, Osborne MA, Slater GJ, Taaffe DR, Jenkins DG. Pseudoephedrine and preexercise feeding: influence on performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 13: 1152-1157.
102. Prichard-Peschek KR, Jenkins DG, Osborne MA, Slater GJ, Taaffe DR. The dose-response relationship between pseudoephedrine ingestion and exercise performance. *J Sci Med Sport.* 2014; 17(5): 531-534.
103. <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>
104. Drew CD, Knight GT, Hughes DT, Bush M. Comparison of the effects of D(-)-ephedrine and L-(+)-pseudoephedrine on the cardiovascular and respiratory systems in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 6: 221-225.
105. Bye C, Dewsbury D, Peck AW. Effects on the human central nervous system of two isomers of ephedrine and triprolidine and their interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 1974; 1: 71-78.
106. Empey DW, Young GA, Letley E, John GC, Smith P, McDonnell KA et al. Dose-response of the nasal decongestant and cardiovascular effects of pseudoephedrine. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 9: 351-358.
107. Bright TP, Sandage BW, Fletcher HP. Selected cardiac and metabolic responses to pseudoephedrine with exercise. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21:488-492.
108. Chester N. The use of exogenous sympathomimetic amines in sport and exercise [dissertation]. Liverpool John Moores University; 2000.
109. Bye C, Hill HM, Hughes DT, Peck AW. A comparison of plasma levels of L(+) pseudoephedrine following different formulations , and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 8: 47-53.
110. Avois L, Robinson N, Saudan C, Baume N, Mangin P, Saugy M. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br J Sports Med.* 2006; 40: 16-20.
111. Wadler GI, Hainline B. *Drugs and the athlete.* F. A. Davis Company, Philadelphia; 1989. p. 76-81.

Pseudoephedrine - a potential risk of doping in sport

Dušan Antić *

GlaxoSmithKline Export Ltd, Omladinskih brigada 88, Novi Beograd

* Corresponding author: dulejdza@yahoo.com

Summary

Pseudoephedrine is a systemic decongestant. It is commonly used in treatment of nasal and sinus congestion in conditions such as cold, flue or allergy. In addition to its use as drug, pseudoephedrine can be abused in sports as doping agents. On the List of prohibited substances in sport, pseudoephedrine can be found in the group of Stimulants. Pseudoephedrine is widely used all around the world and many combination of products containing pseudoephedrine could be easily sold without prescription. That is the main reason why athletes could be accidentally doping positive. Nevertheless, any doping is a doping. Athletes must use medications with caution, especially those medications containing some doping agents.

Keywords: pseudoephedrine; sport; doping

Prilozi – Contributions

Izveštaj sa 66. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije

Organizator: Savez farmaceutskih udruženja Srbije

Vreme i mesto: Zlatibor, 13.10-16.10.2016.

14.10.2016.

Seminar 1.

Racionalna terapija hipertenzije

Rešenje broj: 153-02-1790/2016-01 od 19.05.2016. godine

Evidencioni broj: B 107/16

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Upoznavanje sa rizicima za nastanak hipertenzije i kako se vrši procena
2. Pregled racionalne terapije hipertenzije
3. Važnost primene medicinske nutritivne terapije u lečenju arterijske hipertenzije
4. Upoznavanje sa značajem primene dijetetskih suplemenata u prevenciji i lečenju arterijske hipertenzije
5. Povezanost hipertenzije i psihofarmakoloških lekova

PROGRAM Seminara 1.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.30	Procena rizika i kada otpočeti antihipertenzivnu terapiju	predavanje	Prof. dr Dragan Lović
9.30-10.00	Nefarmakološka terapija arterijske hipertenzije	predavanje	Prof. dr Branko Jakovljević
10.00-11.00	Diskusija		
11.00-11.30	Pauza		
11.30-12.00	Farmakologija antihipertenziva	predavanje	Prof. dr Radica Stepanović Petrović
12.00-12.30	Psihofarmakološki lekovi i hipertenzija	predavanje	Prof. dr Miroslav Savić
12.30-13.30	Diskusija		
13.30-14.30	Pauza za ručak		
14.30-15.30	Hipertenzija u svakodnevnoj apotekarskoj praksi	predavanje rešavanje kliničkih problema	Dipl. farm. spec. Nikolina Skorupan
15.30-16.30	Test i evaluacija seminara		

Satelitski simpozijumi - Kongresna sala hotela *Mona*

17:00-17:30: NELT: Nesteroidni antiinflamatorni lekovi u sezoni prehlade i gripa, prof. dr Maja Tomić, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

17:30-18:00: SOPHARMA TRADING DOO: Atopijski dermatitis - uzroci, simptomi i lečenje, doc. dr Svetlana Popadić, specijalista dermatovenerologije

15.10.2016.

Seminar 2.

Primena hormona u reproduktivnom periodu žene

Rešenje broj: 153-02-1790/2016-01 od 19.05.2016. godine

Evidencioni broj: B 108/16

Broj bodova za učesnike: 6

Broj bodova za predavače: 12

Seminar je predviđen za lekare, farmaceute i farmaceute specijaliste

Ciljevi seminara:

1. Zablude i nedoumice o hormonskoj kontracepciji
2. Hormoni koji se koriste za stimulaciju ovulacije
3. Farmakologija oralnih kontraceptiva
4. Osnovni mehanizam dejstva urgentne kontracepcije
5. Najvažnije neželjene reakcije na oralne kontraceptive i interakcije sa drugim lekovima
6. Upotreba novih terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju
7. Efekti povećanja estrogena u životnoj sredini na zdravlje

PROGRAM Seminara 2.

Satnica	Tema	Metod obuke*	Predavač
9.00-9.45	Hormonska oralna kontracepcija-činjenice i kontroverze	predavanje	Prof. dr Lidija Tasić
9.45-10.30	Protokoli stimulacije ovulacije u in vitro fertilizaciji	predavanje	Prof. dr Eliana Garaleić
10.30-11.30	Diskusija		
11.30-12.00	Pauza		
12:00-12:30	Farmakologija hormonske kontraceptive	predavanje	Prof. dr Nenad Ugrešić
12.30-13.00	Farmaceutska zdravstvena zaštita u primeni oralnih kontraceptiva	predavanje	Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević
13.00-14.00	Diskusija		
14.00-15.00	Pauza za ručak		
15.00-15.30	Farmaceutsko-tehnološki aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju	predavanje	Doc. dr Ljiljana Đekić
15.30-16.00	Estrogeni u životnoj sredini: rizik po zdravlje ljudi?	predavanje	Prof. dr Vesna Matović
16.00-16.30	Test i evaluacija seminara		

Prezentacije predavanja su objavljene na CD-u.

Simpozijumu je prisustvovalo **285** registrovanih učesnika.

Tokom održavanja simpozijuma, učesnici su posetili izlagače i razgovarali sa stručnim saradnicima o novim lekovima, medicinskim sredstvima i dijetetskim proizvodima.

Posebnu zahvalnost dugujemo mladim kolegicama: *Milici Popadić i Elviri Đukić*, za veliku pomoć u distribuciji štampanog materijala, registraciji učesnika, izdavanju uverenja.

Zahvaljujemo se svim kolegama koji su podržali svojim prisustvom ovaj skup i svim onima koji su popunili Anketu i na taj način nam omogućili da procenimo uspešnost skupa i da se upoznamo sa interesovanjima, primedbama i predlozima, kako bismo ubuduće organizovali još uspešnije simpozijume.

ANALIZA ANKETE SPROVEDENE NA 66. SIMPOZIJUMU

UKUPNO REGISTROVANIH UČESNIKA 285

Opšta ocena Seminara 1: **4,75**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	Prosečna ocena	rang
	odličan	vrlo dobar	dobar	zadovoljava	ne zadovoljava		
Dragan Lović	89	8	3	0	0	4,86	1
Branko Jakovljević	88	7	4	0	0	4,85	2
Radica Stepanović Petrović	82	11	2	0	0	4,84	3
Miroslav Savić	76	15	6	1	0	4,69	5
Nikolina Skorupan	84	13	2	0	0	4,83	4

Opšta ocena Seminara 2: **4,72**

PREDAVAČ	5	4	3	2	1	Prosečna ocena	rang
	odličan	vrlo dobar	dobar	zadovoljava	ne zadovoljava		
Lidija Tasić	87	11	2	0	0	4,85	2
Eliana Garaleić	88	10	3	0	0	4,84	3
Nenad Ugrešić	93	7	2	0	0	4,89	1
Sandra Vezmar Kovačević	89	10	3	0	0	4,84	3
Ljiljana Đekić	85	13	4	0	0	4,79	4
Vesna Matović	89	7	3	1	0	4,84	3

Predložene teme za naredne simpozijume (prenosimo iz ankete, onako kako su navedene):

HIPOFIZA

RETKE BOLESTI

TERAPIJA TRUDNICA

ALERGIJE

LEČENJE NARKOMANIJE

OČNE BOLESTI

DIJABETES

ANTIBIOTICI

ANTIPSIHOTICI

ARTERIOSKLEROZA

HOBS

PARKINSONOVA BOLEST

FITOTERAPIJA

HOMEOPATIJA

GERB
ASTMA
TERAPIJA URINARNIH INFEKCIJA
ZAKONSKA REGULATIVA
PRVA POMOĆ

Beograd, 28.10.2016.

Stručni i Organizacioni odbor 66. simpozijuma SFUS