

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KATEDRA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO



**TRANSFER KROZ FETOPLACENTARNU
MEMBRANU I FARMAKOKINETIKA LEKOVA U
PREMIKACIJI KOD ELEKTIVNIH CARSKIH
REZOVA**

- doktorska disertacija -

Mentori:

Prof. dr Zorica Grujić

Prof. dr Momir Mikov

Kandidat:

Mr. dr sci. Jovana Paunković

Novi Sad, 2014.

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jovana Paunković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Zorica Grujić, vanredni profesor Prof dr Momir Mikov, redovni profesor
Naslov rada: NR	Transfer kroz fetoplacentarnu membranu i farmakokinetika lekova u premedikaciji kod elektivnih carskih rezova
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, Vojvodina
Godina: GO	2014
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 130 / slika 4/ grafikona /19/tabela 9/ referenci 213/ priloga 2)
Naučna oblast: NO	Klinička farmakologija
Naučna disciplina: ND	Farmakokinetika
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Farmakokinetika; premedikacija; carski rez; placenta; komplikacije u trudnoći; dijabetes melitus; hipertenzija; cefuroksim; ranitidin; metoklopramid; diazepam
UDK	618.3-085:615.06 618.39-089.888.14-085
Čuva se: ČU	Biblioteka medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uprkos opšte prihvaćenom stavu da u trudnoći lekove treba izbegavati, veliki broj trudnica tokom trudnoće uzima lekove sa manje ili više opravdanja. Primena lekova u trudnoći zahteva dodatnu pažnju, jer se mora voditi računa o zdravlju majke i zdravlju još nerođenog deteta. Većina lekova koji nalaze primenu u trudnoći, nisu ispitani u kontrolisanim studijama na trudnicama, već se njihov uticaj na ljudski fetus, bazira na pretpostavkama i kliničkim istraživanjima na životinjama. Odsustvo studija dovodi do toga sa se trudnicama obično prepisuju lekovi u dozi za odrasle osobe, koje ne prate fiziološke promene u trudnoći. Tokom trudnoće u telu trudnica dolazi do promena u funkciji organa i organskih sistema, a zbog nastalih promena menja se i sudbina leka u organizmu. Sistemske bolesti trudnice poput hipertenzije i dijabetesa dovode do hemodinamskih promena i utiču na nastanak patoloških promena posteljice, što sve zajedno menja farmakokinetiku lekova i njihov transplacentarni transport.</p> <p>Ukupno 75 trudnica je uključeno u studiju i podeljeno u tri grupe: zdrave trudnice-kontrolna grupa (n=31), trudnice sa hipertenzijom (n=30) i trudnice sa dijabetesom (n=14). Sve trudnice su u premedikaciji primile iste lekove koji su deo standardne kliničke procedure. Trudnice su primile jednu dozu diazepamama intramuskularnom injekcijom (10mg/2ml), a intravenski su primile pojedinačne doze cefuroksima (1,5g), metoklopramida (10mg/2ml) i ranitidina (50mg/2ml). Od svakog para majka-dete ukupno je analizirano po 5 uzoraka.</p>

	<p>Uzorci krvi od majke uzimani su u tri vremenske tačke: nakon davanja leka, u momentu ekstrakcije deteta i nakon porođaja. Uzorci krvi deteta uzimani su nakon porođaja iz pupčane vene i arterije. Prikupljeni uzorci plazme analizirani su metodom tečne hromatografije visokih performansi (HPLC).</p> <p>Istraživanje je pokazalo da lekovi primenjeni u premedikaciji carskog reza prolaze transplacentarnu membranu i da se ni jedan od lekova primenjenih u studiji nije akumulirao u fetusu i nije imao neželjeno dejstvo na novorođenče. Cefuroksim, ranitidin i metoklopramid pokazali su nizak fetomaternalni transfer, dok je diazepam pokazao visok fetomaternalni transfer. Izmerene koncentracije cefuroksima u plazmi trudnica u momentu porođaja bile su $\geq 8 \mu\text{g/ml}$, što je koncentracija veća od MIC za većinu patogena odgovornih za nastavak infekcija u akušerstvu. Koncentracije cefuroksima u fetalnoj plazmi bile su $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ što je veće od MIC koncentracija za veliki broj patogena. Gestacijska starost trudnoće nije uticala na obim prolaska cefuroksima kroz placentu, koji je prolazi uglavnom pasivnom difuzijom. Farmakokinetički parametri cefuroksima razlikovali su se kod hipertenzivnih i dijabetičnih trudnica, u odnosu na kontrolnu grupu, ali ove bolesti nisu imale značajan uticaj na smanjenje terapijske efikasnosti cefuroksima. Farmakokinetika cefuroksima kod hipertenzivnih trudnica ukazala je na bržu eliminaciju cefuroksima iz krvi majke i na veću distribuciju leka u okolna tkiva. U dijabetičnoj grupi trudnica i novorođenčadi koncentracije cefuroksima su bile više u odnosu na druge ispitivane grupe, dok je fetomaternalni odnos bio niži, što ukazuje na postojanje strukturalne i funkcionalne pomenu posteljice u dijabetesu. Hipertenzija i dijabetes trudnica nisu imali uticaj na prodor ranitidina kroz placentu. Hipertenzija i dijabetes trudnica nisu uticali na većinu farmakokinetičkih parametara ranitidina, mada je zabeleženo smanjenje volumena distribucije u ovim grupama trudnica, što bi moglo da ukazuje na njihovu hemodinamsku nestabilnost i povećanje slobodne frakcije ranitidina. Koncentracija metoklopramida bila je veća u krvi majki u odnosu na krv fetusa. Transport metoklopramida iz fetusa ka majci bio je dominantniji, a naročito u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi trudnica. Hipertenzija i dijabetes trudnica uticali su na zadržavanje metoklopramida u fetusu. Koncentracije diazepamata u majčinoj i fetalnoj krvi bile su više u kontrolnoj i hipertenzivnoj grupi trudnica. Hipertenzija i dijabetes trudnica povećavaju transfer diazepamata kroz placentu, povećanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina, steroidnih hormona, smanjenjem vezivnog kapaciteta</p>
--	---

	<p>potencijalna opasnost od neželjenog dejstva diazepama i njegovih metabolita na fetus i novorođenče.</p> <p>Ova doktorska studija ukazuju na potrebu obimnijih farmakokinetičkih istraživanja kako na zdravim tako i na bolesnim trudnicama, koja će dati zaključke utvrđene na dokazima i pomoći u individualnom terapijskom pristupu svakoj trudnici.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	16.06.2010.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<p>predsednik: Prof. dr Ljubomir Milašinović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr Ana Sabo, redovni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad</p> <p>član: Prof. dr Živko Perišić, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Beograd</p> <p>član: Prof. dr Velibor Vasović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad</p> <p>član: Zdenko Tomić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad</p>

University of Novi Sad
ACIMI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Jovana Paunkovic
Mentor: MN	Professor Zorica Grujic, PhD Professor Momir Mikov, PhD
Title: TI	Transfer through transplacental membrane and pharmacokinetics of drugs in premedication for elective caesarean sections
Language of text: LT	Serbian /Latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2014
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 8/pages 130/scheme 4/graphs 19/tables 9/peferences 213/
Scientific field SF	Clinical Pharmacology
Scientific discipline SD	Pharmakokinetics
Subject, Key words SKW	Pharmacokinetics; Premedication; Sesarean section; Placenta; Pregnancy complications; Diabetes mellitus; Hypertension; Cefuroxime; Ranitidine; Metoclopramide; Diazepam
UC	618.3-085:615.06 618.39-089.888.14-085
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	In spite of the widespread opinion that drugs should be avoided in pregnancy, a great number of pregnant women take drugs with more or less justification. Administration of drugs in pregnancy requires additional attention because the health of both the mother and her unborn child must be protected. Majority of drugs administered in pregnancy have not been tested within the controlled studies performed on pregnant women, but their effect on the human foetus is based on assumptions and clinical trials performed on animals. This absence of studies results in the situation that pregnant women are usually prescribed drugs in a dose for adults, which does not take into account the physiological changes happening in pregnancy. During pregnancy, the pregnant woman's body undergoes changes in the functions of organs and organ systems. These changes further affect the destiny of a drug in the organism. In pregnant women, systemic diseases such as hypertension and diabetes mellitus lead to hemodynamic changes and cause pathological changes in placenta, thus changing the pharmacokinetics of drugs and their transplacental transport.

The study sample consisted of 75 pregnant women, who were divided into three groups as follows: the control group included healthy pregnant women (n=31), a group of pregnant women with hypertension (n=30) and a group of those with diabetes mellitus (n=14). All of them were administered the same drugs as a part of standard clinical procedure in premedication. The pregnant women received a single dose of diazepam by intramuscular injection (10mg/ml), and individual doses of cefuroxime (1.5mg), metoclopramide (10mg/2ml) and ranitidine (50mg/2ml). Five samples taken from each mother-infant pair were analyzed. Blood samples were taken from the mother three times: after drug administration, at the moment of extraction of baby and after delivery. Baby's blood samples were taken from the umbilical cord vein and artery after delivery. Plasma samples were analyzed by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC).

The research has shown that drugs administered in premedication of caesarean section went through the transplacental membrane and that none of the tested drugs accumulated in the foetus and had an adverse effect on the newborn. Cefuroxime, ranitidine and metoclopramide were shown to have a low transfer between the mother and her foetus, whereas diazepam showed a high foetal-maternal transfer. Cefuroxime concentrations measured in the pregnant woman's and foetal plasma at the moment of delivery were $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ and $\geq 4 \mu\text{g/ml}$, respectively, that being above the minimum inhibitory concentration (MIC) for most pathogens responsible for the development of infection in obstetrics. Gestational age had no effect on the range of cefuroxime flow through the placenta, which happens mostly by passive diffusion. Pharmacokinetic parameters of cefuroxime differed in the pregnant women having hypertension and diabetes mellitus from the controls; however, these diseases did not significantly reduce the therapeutic efficacy of cefuroxime. Pharmacokinetics of cefuroxime indicated faster elimination of cefuroxime into the maternal blood and greater distribution of the drug into the surrounding tissues in the hypertensive pregnant women.

	<p>In the group consisting of pregnant women and newborns having diabetes, the cefuroxime concentrations were higher than in other groups, whereas foetal-maternal relation was lower, which suggests the presence of structural and functional change in the placenta in diabetes. Hypertension and diabetes mellitus had no affect either on the flow of ranitidine through the placenta in the pregnant women or on the majority of pharmacokinetic parameters of ranitidine, although a certain reduction in the volume of distribution was recorded in these groups of pregnant women, which could suggest their hemodynamic instability and increased free fractions of ranitidine. The concentration of metoclopramide was higher in the maternal blood than in the foetal blood, and the transport of metoclopramide from the foetus towards the mother was more dominant, particularly in the group of hypertensive and diabetic pregnant women. Metoclopramide tended to retain in the foetuses of mothers having hypertension and diabetes. The concentrations of diazepam in maternal and foetal blood were higher in the controls and hypertensive pregnant women. Hypertension and diabetes in pregnant women increase the transfer of diazepam through the placenta by increasing the concentration of free fatty acids and steroid hormones and by reducing the binding capacity of carrier proteins and the concentration of plasma proteins, thus increasing the potential danger of adverse effects of diazepam and its metabolites on the foetus and the newborn.</p> <p>This doctoral study suggests the necessity for more extensive pharmacokinetic research including both healthy and affected pregnant women that would lead to conclusions based on evidence and help to develop individual therapeutic approach to each pregnant woman.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	16.06.2010.
Defended: DE	

Thesis Defend Board: DB	<p>president: Prof. dr Ljubomir Milasinovic, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: Prof. dr Ana Sabo, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: Prof. dr Zivko Perisic, PhD, part-time professor, Medical faculty, Belgrade</p> <p>member: Velibor Vasovic, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p> <p>member: Zdenko Tomic, PhD, full-time professor, Medical faculty, Novi Sad</p>
-------------------------	--

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Primene lekova u trudnoći	2
1.2. Odluka o farmakoterapiji u trudnoći.....	3
1.3. Farmakokinetika lekova u trudnoći	6
1.3.1. Apsorpcija leka.....	7
1.3.2. Distribucija leka	8
1.3.3. Vezivanje leka za proteine plazme.....	8
1.3.4. Biotransformacija lekova	9
1.3.5. Eliminacija lekova.....	10
1.4. Uloga placente u transferu lekova iz majke u plod.....	11
1.5. Metabolizam leka u fetusu	13
1.6. Fetalna farmakokinetika	14
1.6.1. Fetalna distribucija leka	14
1.6.2. Fetalni metabolizam i eliminacija leka	15
1.6.3. Fetalni metabolizam leka u jetri	15
1.6.4. Fetalna renalna eliminacija	16
1.7. Hipertenzija u trudnoći	17
1.7.1. Klasifikacija hipertenzije u trudnoći	17
1.7.2. Patofiziološki mehanizam nastanka hipertenzije u trudnoći	18
1.7.3. Patološke promene i simptomi u hipertenzivnim trudnoćama	20
1.7.4. Lečenje hipertenzije u trudnoći	21
1.8. Dijabetes u trudnoći	21
1.8.1. Klasifikacija dijabetesa u trudnoći	22
1.8.2. Patofiziološke promene u dijabetičnim trudnoćama	23
1.8.3. Dijagnoza dijabetesa u trudnoći	24
1.8.4. Lečenje dijabetesa u trudnoći	25
1.9. Carski rez	25
1.10. Premedikacija kod carskog reza	26
1.10.1. Cefalosporini	28
1.10.1.1. Cefuroksim	29

1.10.2. Ranitidin.....	30
1.10.3. Metoklopramid.....	32
1.10.4. Diazepam.....	35
2. CILJEVI RADA I HIPOTEZE	39
3. MATERIJAL I METODE	40
3.1. Odabir učesnica studije.....	40
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanica u studiju	40
3.1.2. Kriterijumu za isključivanje ispitanice iz studije	40
3.2. Etički aspekti planiranog ispitivanja.....	40
3.3. Preoperativna priprema trudnica.....	41
3.4. Izvođenje studije i prikupljanje uzoraka	41
3.5. Priprema uzoraka plazme za analizu	43
3.6. Ekstrakcija lekova iz uzorka	43
3.6.1. Ekstrakcija cefuroksima iz uzoraka plazme	44
3.6.2. Ekstrakcija ranitidina, metoklopramida i diazepama iz uzoraka plazme	44
3.7. Analiza uzoraka	45
3.7.1. Analiza cefuroksima na HPLC uređaju.....	45
3.7.2. Analiza ranitidina, metoklopramida i diazepama na HPLC uređaju.....	46
3.8. Statistička analiza i predstavljanje rezultata	48
3.9. Farmakokinetičke analize	48
4. REZULTATI	51
4.1. Demografske karakteristike	51
4.2. Farmakokinetička analiza cefuroksima	55
4.3. Farmakokinetička analiza ranitidine	61
4.4. Farmakokinetička analiza metoklopramida	66
4.5. Farmakokinetička analiza diazepama	71
5. DISKUSIJA	76
5.1. Diskusija analize demografskih podataka trudnica i novo-rođenčadi	76
5.1.1. Diskusija analize težine posteljice kod ispitivanih trudnica	77
5.2. Diskusija analize farmakokinetike cefuroksima	78
5.3. Diskusija analize farmakokinetike ranitidina	84
5.4. Diskusija analize farmakokinetike metoklopramida.....	87

5.5. Diskusija analize farmakokinetike diazepama.....	91
6. ZAKLJUČCI.....	97
7. PRILOG	99
8. LITERATURA	103

1. UVOD

Trudnoća je fiziološko stanje koje donosi mnogobrojne promene u organizmu žene. Ove promene uočljive su na svakom organskom sistemu, a zahvaljujući njima značajno se menja i farmakokinetika lekova u trudnoći. Svaki lek trebao bi da bude bezbedan za osobu koja ga uzima, ili bar da korist od njegove primene bude veća od njegovog rizika. Uprkos opšte prihvaćenom stavu da u trudnoći lekove treba izbegavati, veliki broj trudnica tokom trudnoće uzima lekove sa manje ili više opravdanja. Pojedine trudnice zbog prethodno dijagnostikovanih oboljenja zahtevaju povremenu ili kontinuiranu primenu medikamenata. Međutim i sama trudnoća može da dovede do medicinskih problema ili se u toku trudnoće mogu javiti određene bolesti koje zahtevaju primenu adekvatne terapije. Ako se pojedine bolesti tokom trudnoće ne leče, mogu ozbiljno da naškode majci i plodu, u odnosu na teoretski rizik od primene određene terapije.

Primena lekova u trudnoći zahteva dodatnu pažnju, jer se sem o zdravlju majke, mora voditi računa i o zdravlju još nerođenog deteta. U cilju pokušaja stvaranja zajedničke strategije u primeni terapijskih postupaka i standardizovanja medikamentoznog lečenja, napravljena je kategorizacija medikamenata u nameri da se utvrde rizici za fetus tokom primene leka u trudnoći. Većina lekova nije ispitana u kontrolisanim studijama na trudnicama, već se njihov uticaj na ljudski fetus, bazira na pretpostavkama i kliničkim istraživanjima na životinjama. Odsustvo studija dovodi do toga da se trudnicama obično prepisuju lekovi u dozi za odrasle osobe, koje ne prate fiziološke promene u trudnoći. Dokazano je da pojedini lekovi koji imaju štetno dejstvo, deluju različito na plod u zavisnosti od gestacijske starosti trudnoće, te se može očekivati odumiranje zametka u fazi blastogeneze, malformacije ploda u fazi embriogeneze ili poremećaj oblika, rasta i/ili razvoja u periodu organogeneze (*Milašinović i sar.2005, Gudance for industry 2007, Đelmiš i sar. 2006*).

1.1. Primene lekova u trudnoći

Delovanje lekova u trudnoći treba posmatrati sa aspekta majke i ploda. Kod majke nastaju značajne promene koje utiču na farmakokinetiku leka (povećan minutni volumen, povećana glomerularna filtracija, smanjena koncentracija proteina). Veliku nepoznanicu predstavlja farmakodinamski uticaj lekova na plod koji se brzo razvija te posledice primenom određenih lekova mogu biti potencirane.

Adekvatno doziranje i frekvencija primene leka tokom trudnoće, obično nisu u skladu sa promenama koje se dešavaju u trudnoći, a koje dovode do promena u farmakokinetici lekova. Poznavanje mehanizma promene farmakokinetike leka u trudnoći, od izuzetnog je značaja u kliničkoj praksi, kako bi se odredila optimalna doza leka za majku, a koja neće naškoditi plodu.

Tokom trudnoće neobhodno je restriktivno propisivati lekove. Očekivana korist po majku mora biti znatno veća od mogućeg rizika za plod. Uvek treba propisivati lekove koji su dokazano bezbedni u trudnoći, ne propisivati nove lekove, koristiti najmanje efikasnu dozu, a period lečenja trebao bi da bude što kraći (*Delmiš i sar. 2006*).

U toku prvog trimestra trudnoće treba izbegavati sve lekove, jer je to period organogeneze, krucijalnog fetalnog razvoja, u kome prisustvo raznih štetnih agenasa može da dovede do permanentne promene forme i funkcije različitih organa i organskih sistema. Agensi koji štetno utiču na fetalni rast i razvoj nazivaju se teratogeni. U grupu teratogena svrstavaju se određeni lekovi, hemikalije, kao i agensi životne sredine. Neki od poznatih teratogena su talidomid, radioaktivni jod, ACE inhibitori, alkohol, litijum, kokain, metotreksat, tamoksifen, hormoni (androgeni, dietilstilbestrol), vitamini (retinoidi), danazol, kumarinski preparati, streptomycin i dr. Lista poznatih ili sumnjivih teratogena je mala, a većina prepisivanih lekova u trudnoći smatra se relativno sigurnim (*Leveno et al 2007*).

1.2. Odluka o farmakoterapiji u trudnoći

U donošenju odluke o primeni leka u trudnoći važno je da se odmere koristi i rizici njegove primene, kako za majku tako i za plod, a to se postiže odgovorom na sledeća pitanja:

1. Kako bolest trudnice utiče na njeno zdravlje i zdravlje njenog ploda?
2. Kako promene u organizmu trudnice utiču na farmakokinetiku i doziranje leka?
3. Da li postoje i kakvi su podaci o istraživanju datog leka na plod kod ljudi i životinja?
4. Kakav je uticaj leka na trudnoću i porođaj?
5. Da li je lek teratogen?
6. Da li je lečenje neophodno menjati ili odgoditi zbog trudnoće?

(Đelmiš i sar. 2006)

U odlučivanju o primeni lekova u trudnoći treba biti oprezan, jer su podaci o uticaju lekova na fetus vrlo skromni. Uprkos velikom naporu istraživača da prikupe što veći broj podataka o delovanju lekova na plod, ti podaci su veoma često kontradiktorni i zbunjujući. Efekti mnogih lekova na plod opisani su kao prikazi pojedinih slučajeva, pa se takva iskustva teško mogu iskoristiti u svakodnevnoj praksi. Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) 1979. godine preporučila je klasifikaciju lekova za primenu u trudnoći i dojenju u pet kategorija, prema svojoj sigurnosti *(Sachdeva et al. 2009)*.

A – Najbezbedniji lekovi u trudnoći. Kontrolisane studije kod trudnica nisu uspele da dokažu bilo kakav rizik za plod ukoliko se lek primeni u prvom trimestru trudnoće (nema podataka za drugi i treći trimestar trudnoće).

B – Studije na životinjama nisu uspele da dokažu bilo kakav rizik za plod, ali nema urađenih studija na ljudima ili su studije na životinjama pokazale neželjene efekte primene leka na plod, dok kod trudnica u dobro kontrolisanim studijama nije dokazan rizik od uzimanja leka u prvom trimestru trudnoće (nema podataka za kasnije trimestre trudnoće).

C – Studije na životinjama su pokazale da lek ima teratogeno ili embriocidno delovanje, nema kontrolisanih studija na trudnicama ili delovanje leka na životinje i ljude nije ispitano.

C(M) – Proizvođač zahteva klasu C.

D – Postoje dokazi da je lek rizičan za plod čoveka. Lek čuvati za po život opasna stanja, bez obzira na njegov rizik.

X – Studije na životinjama ili ljudima su pokazale da lek izaziva pojavu fetalnih anomalija ili je kroz praktičnu primenu utvrđen rizik na plod, tako da rizik jasno nadmašuje bilo kakvu korist (www.drugs.com/pregnancy-caregories.html).

Nažalost ova kategorizacija je bila bazirana na izveštajima pojedinih studija slučajeva ili limitiranih životinjskih oglada, te se danas pripadnost lekova određenoj grupi smatra nedovoljno pouzdanim. Godine 2008. FDA je preporučila novu klasifikaciju, koja se ne odnosi samo na efekte lekova u prvom trimestru trudnoće, već se onosi na celu trudnoću, kao i na period laktacije. Međutim do danas nova klasifikacija nije završena. Randomizirane, kontrolisane studije na trudnicama su teško pravno, etički i materijalno izvodljive, a većina informacija o lekovima u trudnoći iznose se u formi prikaza ili seriji slučajeva, registracionih podataka o leku ili retrospektivnim kohortnim studijama. Nove informacije o postojećim lekovima i stalno uvođenje novih lekova na tržište nije dovelo do značajne i brže promene kategorizacije sigurnosti primene lekova u trudnoći i dojenju, pa bi savremene i tačne informacije trebalo potražiti u informacionim servisima za lekove ili preko **on line** servisa za toksikologiju (*Burkey et al. 2013*).

Mehanizmi teratogenog dejstva pojedinih lekova nisu u potpunosti razjašnjeni (verovatno su multifaktorijalni), a ta okolnost nalaže oprez pri primeni lekova u trudnoći. Lek može direktno da deluje na tkiva majke, a sekundarno na tkiva ploda. Lekovi mogu da ometaju transport kiseonika i hranljivih materija kroz placentu i da na taj način deluju na tkiva ploda sa visokom metaboličkom aktivnošću, ili mogu da direktno poremete normalnu diferencijaciju fetalnih tkiva (*Ruedy 1984*).

Ako ne postoje sigurni podaci o neškodljivosti leka u trudnoći, treba pretpostaviti kako postoji mogućnost rizika za plod. Teratogeno delovanje imaju sve nokse koje su sposobne da izazovu bilo kakav poremećaj ploda, uključujući intrauterini zastoj u rastu, funkcionalne, bihevioralne poremećaje i intrauterinu smrt ploda. Teratogeno dejstvo je najizraženije u prvom trimestru trudnoće. Tokom prvih 17 dana od koncepcije (preembrionalna faza razvoja ploda 14-31. dana od amenoreje), uzimanje lekova produkuje efekat „sve ili ništa“, te je rezultat prestanak razvoja ploda i spontani pobačaj ili plod preživljava i nastavlja sa normalnim razvojem. U ovom periodu teratogeni ne izazivaju urođene anomalije. Teratogeni period traje između 31. i 71. dana

gestacijske amenoreje, i naziva se kritičan period organogeneze u kom lekovi sa teratogenim delovanjem dovode do malformacija vidljivih na rođenju. Sa obzirom na dinamiku razvoja pojedinih organskih sistema, uticaj leka je uslovljen trenutkom fetalnog sazrevanja i vulnerabilnošću razvoja određenih organskih sistema. Ako je fetus izložen teratogenim lekovima na početku faze organogeneze, dolazi do oštećenja srca ili nervne cevi, a dejstvo teratogena krajem perioda organogeneze dovodi do oštećenja uha i nepca (*Sachdeva et al. 2009, Burkey et al. 2013, Woods and Duffull 2007*). Ukoliko ne postoje apsolutne indikacije od strane majke, upotrebu lekova tokom ovog perioda treba izbeći. Posle 71. dana formiranje organa ploda je završeno a lek može uticati na zastoj rasta organa, ali ne i na njihovu malformaciju ili oštećenja predhodno normalno formiranih struktura. Osim urođenih anatomskih malformacija koje su evidentne na rođenju, kod novorođenčadi se na rođenju mogu javiti poteškoće sa postnatalnom adaptacijom, abnormalnost elektrolitnog statusa i poremećaj metabolizma glukoze, a toksični efekti intrauterine ekspozicije lekovima mogu da se manifestuju i tokom kasnijeg života (intrauterino izlaganje ženskih fetusa dietilstilbestrolu, što je razlog pojavi karcinoma vagine u postpubertetskom periodu) (*Đelmiš i sar. 2006, Burkey et al. 2013*).

Predpostavlja se da je samo 2-3% defekata novorođenčadi u vezi sa medikamentima, pa iako je broj poznatih teratogena mali, on je značajan jer se na većinu ispoljenih anomalija ne može uticati, ali se ekspozicija ovih lekova može kontrolisati (*Burkey et al. 2013*).

Smatra se da više od 80% trudnica tokom trudnoće, koristi neke lekove. Pojedini lekovi propisani su od strane lekara, dok pojedine lekove trudnice uzimaju bez konsultacije sa lekarom. Prosečan broj upotrebljenih lekova tokom trudnoće prema izvorima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) je 2,9, ne računajući vitamine i preparate gvožđa (*Andrade et al. 2004*). Upotreba lekova kod trudnica zavisi demografskih osobenosti trudnica kao što su: socio-ekonomski status, nivo edukacije, etnička pripadnost, mesto stanovanja i godine života. U poslednje tri decenije propisivanje medikamenata se povećalo za 60%, a upotreba više od 4 leka i za više od 3 puta (*Mitchell et al. 2011*). Oko 8% trudnica boluje od neke hronične bolesti (astma, epilepsija, hipertenzija, bolesti štitne žlezde) koja zahtevaju lečenje kontinuiranom ili povremenom terapijom (*Sachdeva et al. 2009*). Sa obzirom na trend porasta sve kasnijeg rađanja žena, očekuje se i veća upotreba medikamenata tokom trudnoće, sa obzirom da će veći broj žena u kasnijim godinama razviti hronične bolesti i da će se

veliki broj kasnih trudnoća ostvariti metodama potpomognute oplodnje koje će zahtevati upotrebu lekova u trudnoći (*Ventura et al.2008*).

Kod propisivanja lekova trudnicama trebalo bi biti krajnje konzervativan. Praksa FDA je da se svi novi lekovi bez dokazanog štetnog delovanja na ljudski plod svrstaju u grupu C, sve dok se ne sakupi dovoljan broj dokaza da je lek bezbedan. Preporuka je da se ni jedan lek koji se upotrebljava kraće od 10 godina ne primenjuje kod trudnica (*Đelmiš i sar. 2006*).

1.3. Farmakokinetika lekova u trudnoći

Tokom trudnoće u telu trudnica dolazi do promena u funkciji organa i organskih sistema, a zbog nastalih promena menja se i sudbina leka u organizmu.

Promene koje se dešavaju u trudnoći, a značajno menjaju farmakokinetiku lekova predstavljaju: promene u telesnoj masi i povećanje udela masnog tkiva u organizmu, usporeno gastrično pražnjenje, porast želudačnog pH i usporen motilitet creva, retencija vode (kako ekscelularne tako i intracelularne tečnosti), povećanje kardijalnog output-a, povećanje udarnog volumena srca i ubrzanje srčane frekvence, smanjenje koncentracije albumina i redukcija broja proteinskih nosača, povećanje protoka krvi kroz različite vitalne organe (materica, bubrezi), povećanje stepena glomerularne filtracije, promena u aktivnosti jetrenih enzima (*Milašinović i sar. 2005*).

Ispitivanje farmakokinetike lekova je ključni korak u određivanju adekvatne doze leka i optimalnog režima doziranja, međutim prospektivne studije ispitivanja lekova kod trudnica nisu dozvoljene, te se o promenama farmakokinetičkih parametara lekova u trudnoći malo zna. Iz tog razloga nema ni preporuke adekvatne doze leka za primenu u trudnoći. Perinatolozi i farmakoterapeuti su saglasni da fiziološke promene u trudnoći menjaju farmakokinetički profil leka i da je to glavni razlog za promenu režima doziranja leka. Prilikom odlučivanja o primeni leka u trudnoći i određivanja režima doziranja, potrebno je da vodimo računa o teratogenosti leka koja je dozno zavisna. Sigurna primena leka je u vezi sa primenom niže, a efikasno lečenje sa primenom više doze leka. Kako trudnice treba lečiti brzo, sigurno i efikasno, a svakodnevni klinički rad je otežan zbog nedostatka adekvatnih preporuka o dozama. Bez obzira na fiziološke promene u trudnoći, terapiju kod trudnica trebalo bi individualizovati, jer se pri odabiru odgovarajućeg leka moraju uzeti u obzir i fiziološka i patološka zbivanja u organizmu

trudnice, moguće štetno delovanje leka na plod u zavisnosti od gestacijske starosti trudnoće (*Delmiš i sar. 2006*).

Farmakokinetika je naučna disciplina koja ispituje sudbinu leka u organizmu, odnosno daje odgovor na pitanje kako organizam deluje na lek. Procesi kao što su apsorpcija, distribucija, metabolizam i ekskrecija leka i njegovih metabolita, zajedno sa doziranjem leka, određuju količinu aktivne materije na mestu delovanja (*Loebstein et al. 1997*). Farmakokinetičke osobine određenog leka variraju od osobe do osobe, a koncentracija leka data u jednoj dozi nije ista kod zdravih i trudnica obolelih od određenih bolesti. Poštovanje osnovnih principa farmakokinetike i razlike koje postoje u populaciji trudnica, znače optimalno primeniti lek, odnosno limitirati toksični efekat leka na majku i plod (*Delmiš i sar. 2006*).

1.3.1. Apsorpcija leka

Lek u cirkulaciju može dospeti preko gastrointestinalnog trakta, kože, pluća, mišića i direktnim intravenskim ubrizgavanjem. Na bioraspoloživost leka utiču obim i brzina apsorpcije sa mesta primene, hemijski sastav, farmaceutska forma leka, istovremeni unos leka i hrane, brzina pražnjenja želudca, metabolizam leka od strane crevnih bakterija, motilitet creva, struktura i prokrvljenost crevne sluznice, aktivnost jetrenih enzima i veličina krvnog protoka kroz ciljni organ (*Loebstein et al. 1997, Anderson GD 2005*).

Peroralna apsorpcija leka u trudnoći je smanjena kao posledica usporene gastrične pasaže i smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta, koji nastaju kao rezultat povećane koncentracije progesterona (*Loebstein et al. 1997*). Tokom trudnoće želudačna sluznica proizvodi manju količinu hlorovodonične kiseline (HCl), a veću količinu sluzi, pri čemu se povećava želudačni pH koji utiče na topivost i apsorpciju leka (*Linčir i Rošin-Grget 2001*).

Uprkos činjenici da u trudnoći raste apsorpcija i koncentracija lekova u stanju dinamičke ravnoteže, povećani volumen distribucije i ubrzana eliminacija, poništavaju te efekte. Zbog pojačane periferne perfuzije, apsorpcija intramuskularno primenjenog leka je brža i potpunija nego kad se lek ubrizga subkutano, te njegovo delovanje nastupa brže. Odstupanje se javlja u trećem trimestru, kada se intramuskularno primenjeni lek

usporeno apsorbuje iz donjih ekstremiteta zbog staze krvi izazvane pritiskom gravidnog uterusa na donju šuplju venu (*Dawes and Chowienyck 2001*).

Tokom trudnoće povećava se mogućnost apsorpcije leka u plućima usled povećanja minutnog disajnog volumena, a povećava se i apsorpcija lekova kožom jer se povećava površina kože i cirkulacija (*Linčir i Rošin-Grget 2001*).

1.3.2. Distribucija leka

Posle apsorpcije, lek cirkulacijom dospeva u intestinalnu tečnost, a zatim i u ćelije. U organizmu trudnice mogu se izdvojiti najmanje tri kompartmana – organizam trudnice, plod i amnionska tečnost. Lek se najbrže raspodeljuje u telu majke, u plod prodire sporije, a najsporije u amnionsku tečnost iz koje se i najsporije eliminiše. Fetalnim gutanjem plodove vode lek recirkuliše unutar fetoplacentarne jedinice (*Hebert 2013*).

Ukupna količina telesne vode trudnice tokom trudnoće poraste za 8 l, od čega 60% otpada na fetus, amnionsku tečnost i placentu. Promene koje se dešavaju u trudnoći kao što su povećanje telesne mase, povećanje ukupne telesne vode i masti, povećanje volumena plazme, promene u koncentraciji plazmatskih proteina i njihovog afiniteta za određeni lek značajno menjaju volumen distribucije leka, a time i količinu raspoloživog leka na mestu delovanja, što doprinosi terapijskom učinku leka (*Koren 2011*).

1.3.3. Vezivanje leka za proteine plazme

Lekovi u krvi nalaze se u dve forme, kao vezani i kao nevezani. Vezan lek je farmakodinamski inertan, dok je nevezani lek farmakodinamski aktivan, slobodno prolazi krvne sudove, metaboliše se i eliminiše. Iako se lekovi vezuju i za druge strukture, plazmatski proteini su najznačajniji. Postoje dva glavna proteinska nosača lekova koja imaju ulogu u fetu-maternalnoj distribuciji leka; to su albumin i α_1 -kiselni glikoprotein (AGP) (*Welb et al.1986*). Albumin je najčešći protein u serumu, i za njega se vezuju uglavnom kiseli, ali i bazni i neutralni lekovi. Za AGP se vezuju uglavnom

bazni lekovi. Faktori koji utiču na vezu, zavise i od prirode leka i od proteina, a vezuju se slabim hemijskih, vodoničnim i jonskim vezama. Ako je veza između proteina i leka reverzibilna, postiže se hemijski ekvilibrijum. Iako koncentracija proteina plazme raste u trudnoći i kod majke i kod fetusa, koncentracije proteina u plazmi su niže u trudnoći kao posledica dilucije usled povećanja volumena plazme (*Woods and Duffull 2007*). Tokom trudnoće rastu plazmatske koncentracije slobodnih masnih kiselina i steroidnih hormona, koje istiskuju materije vezane za albumine plazme sa njihovih veznih mesta. Kao krajnji rezultat tih interakcija dolazi do porasta slobodnih frakcija leka što pojačava njegov farmakokinetički efekat. Porast slobodne frakcije leka dovodi do ubrzanja njegovog bubrežnog i jetrenog klirensa, što u dužem vremenskom periodu zbirno dovodi do ubrzanog pada koncentracije leka u plazmi i njegovog farmakološkog učinka (*Miida et al 2008*).

Koncentracija proteina plazme je determinisana varijabilnošću individue i različita je kod zdravih i bolesnih osoba (bolesti jetre, bubrega). Promene u koncentraciji proteina plazme mogu dramatično da utiču na koncentraciju i distribuciju leka između majke i fetusa. Promene koje vode promeni sastava plazme, imaju uticaj na transport lekova i moraju da budu uzete u obzir kada se prepisuju lekovi koji se visoko vezuju za proteine jer će dovesti do promena u terapijskim ili toksičnim odnosima (*Welb et al.1986, Lindup et Orme 1981, Routledge 1986*).

1.3.4. Biotransformacija lekova

Lekovi se primarno metabolišu u jetri, gde se liposolubilni lekovi prevode u hidrosolubilne forme koje se izlučuju urinom, dok se hidrofilni lekovi direktno izlučuju preko bubrega. Metabolizam lekova u jetri zavisi od aktivnosti jetrenih enzima, veličine jetrenog krvotoka i koncentracije slobodne frakcije leka u plazmi (*Rubinchik-Stern et al. 2012*).

Biotransformacija lekova prolazi kroz dve faze. Prva faza predstavlja biotransformaciju lekova oksidacijom, redukcijom i hidrolizom, a tokom druge faze lekovi se konjuguju sa glukuronskom ili sulfatnom kiselinom. Najvažniji metabolički put je oksidacija koja uključuje mikrozomalni enzimski sistem citohrom P₄₅₀ (CYP) (*Woods and Duffull 2007, Rubinchik-Stern et al. 2012*).

Uprkos porastu minutnog srčanog volumena i ukupnog volumena plazme u trudnoći, protok krvi kroz jetru je nepromenjen, te je izlučivanje lekova koji se brzo eliminišu nepromenjeno. Međutim, u trudnoći je promenjena aktivnost jetrenih enzima kao rezultat porasta koncentracije estrogena i progesterona, što utiče na metabolizam lekova koji je u trudnoći teško predvideti. Estrogen kompetitivno inhibira aktivnost enzima u sistemu P₄₅₀, dovodi do promene u klirensu leka, izazivajući akumulaciju leka u organizmu trudnice. Visoka koncentracija progesterona inhibira aktivnost nekih enzima u sistemu P₄₅₀, dok stimuliše druge enzime CYP_{3A4} i CYP_{2C9} (Miida 2008, Koren 2011).

1.3.5. Eliminacija lekova

Bubrezi su najvažniji organi za eliminaciju lekova i njihovih metabolita. Renalna ekskrecija lekova uključuje glomerularnu filtraciju, aktivnu tubularnu sekreciju i pasivnu reapsorpciju. Hidrosolubilni lekovi se iz organizma eliminišu filtracijom. Količina leka koji se iz organizma eliminiše glomerularnom filtracijom zavisi od volumena tečnosti koja se filtrira kroz glomerule i veličine nevezane frakcije leka, jer se lekovi vezani za proteine plazme ne filtriraju. Liposolubilni lekovi se otežano eliminišu kroz bubrege, jer se olakšano reapsorbuju u bubrežnim kanalićima, dok se oni vezani za proteine plazme izlučuju aktivnom tubularnom sekrecijom. Klirens lekova koji se nepromenjeni izlučuju urinom, proporcionalan je klirensu kreatinina. Na bubrežni klirens lekova utiču veličina bubrežnog krvotoka, stepen vezivanja lekova za proteine plazme i ukupan broj funkcionalnih nefrona (Woods and Duffull 2007).

Protok krvi kroz bubrege raste za 80% u prvom trimestru i postupno se smanjuje tokom trudnoće, ali ostaje visok i u trećem trimestru trudnoće. Glomerularna filtracija raste u trudnoći za 30-50%, a raste i renalni klirens koji dostiže maksimum u 34. gestacijskoj nedelji trudnoće. Usled toga, klirens lekova koji se izlučuju nepromenjeni i uglavnom preko bubrega (npr, litijum, neki β-laktamski antibiotici) se povećava, pa nekad postoji potreba za povećanjem doze ovakvih lekova. (Davidson and Hytten 1974, Heikkila et al. 1992, Anderson GD 2005, Hebert 2013).

1.4. Uloga placente u transferu lekova iz majke u plod

Osim što predstavlja fizičku barijeru za prolazak lekova iz majčinog u krvotok ploda, placenta je i organ u kom se metabolišu lekovi zahvaljujući enzimskom sistemu CYP₄₅₀. Oko 10. gestacijske nedelje trudnoće, uspostavlja se fetoplacentarno-maternalna cirkulacija, permeabilna granica koja reguliše razmenu nutritivnih materija i metabolita između majke i fetusa (*van der Aa et al. 1998*).

Placenta se sastoji od trofoblastnih ćelija i produžetka endotela fetalnih kapilara. Sa napredovanjem trudnoće transplacentarni transport postaje sve intenzivniji, čemu doprinosi razvoj uteroplacentarne i fetoplacentarne cirkulacije, povećano grananje horionskih čupica i istanjenje hemohorionske placentalne barijere. Transport kroz placentu regulisan je sa majčine strane dvema membranama, sinciciotrofoblastnom i sincicijalnom membranom mikrovilija, a sa fetalne strane bazalnom membranom. (*Pacifici and Nottoli 1995, Eshkoli et al 2011*).

Pasivni transport je predominantni put prolaska lekova kroz placentu, a intenzitet prolaska zavisi od fizičkih osobina leka kao što su: liposolubilnost (što je lek rastvorljiviji u mastima lakše će prolaziti kroz placentu), stepen jonizacije (što je lek više jonizovan slabije prolazi placentu) i veličina molekule (lekovi molekularne težine do 500 D dobro prolaze kroz placentu, lekovi molekularne težine 500 D do 1000 D teže prolaze placentu, dok oni molekulske težine iznad 1000 D teško prolaze placentu) (*Rubinchik-Stern et al. 2012*).

Placentalni transfer zavisi od: načina davanja i doziranja leka, fizičkih karakteristika leka, distance između maternalne i fetalne krvi, razlike u koncentraciji leka, elektropotencijala i pH između majke i fetusa, stepena vezivanja proteina u maternalnoj i fetalnoj cirkulaciji, koncentraciji vezujućih proteina, gradijentu vezujućih proteina između majke i deteta, permeabilitetu placentalne barijere (primarno sinciciotrofoblastu), stepenu maternalnog i fetalnog protoka krvi kroz intervilozni prostor i čupice (*van der Aa et al. 1998*).

Transfer lekova kroz fetoplacentarnu membranu povećava se sa rastom trudnoće usled povećanja uteroplacentnog protoka, placentalne površine i količine nevezanog leka, smanjene debljine membrane i većeg afiniteta fetalne cirkulacije. Patološki procesi kao što su: inflamacije, hipoksija i vaskularna degeneracija mogu uticati na placentalni transfer (*Unadkat et al. 2004*).

U placenti se nalaze proteinski nosači koji imaju ulogu u aktivnom transportu hormona i nutrijenata iz majčine krvi u fetus, a potom u otklanjanju supstrata iz fetusa u majčinu krv, kao i transferu pojedinih lekova kroz placentu. Sa rastom trudnoće povećava se raznovrsnost i koncentracija različitih transportera na placentnoj barijeri. Transfer lekova kroz placentu određen je uzajamnim dejstvom različitih transportnih sistema, među kojima su najznačajnije dve grupe transportera i to: adenzin-trifosfatni vezujući kasetni transporteri (ABC) u koje spadaju P-glikoprotein i rezistentni protein tumora dojke (BCRP) i transporteri rastorljivi u vodi. Proteinski nosači smanjuju fetalnu eksoziciju lekovima i štite fetus od potencijalnih teratogena (*Rubinchik-Stern et al. 2012*).

Osim što predstavlja fizičku barijeru za prolazak lekova iz majčinog u krvotok ploda, placenta je i organ u kom se metabolišu lekovi. Iako je metabolizam lekova u placenti daleko manji u odnosu na metabolima u jetri, značaj ovog vida metabolizma je od izuzetne važnosti jer se brojni reaktivni metaboliti lekova metabolišu, čime im se smanjuje toksičnost. Metabolizam se odvija u dve faze; u prvoj fazi se vrši metabolizam oksidacijom, redukcijom i hidrolizom uz pomoć CYP₄₅₀, a u drugoj se vrši konjugacija u netoksične metabolite. Količina i vrste metaboličkih enzima se menjaju tokom trudnoće, tako da je najveća količina izoenzima prisutna u prvom trimestru trudnoće kad je fetus najosetljiviji na delovanje teratogena. Aktivnost enzima se menja tokom trudnoće i u zavisnosti od drugih faktora kao što su: zagađenost vazduha i hrane, pušenje, alkoholizam, upotreba lekova i narkotika (*Đelmiš i sar. 2006, Rubinchik-Stern et al. 2012*).

1.5. Metabolizam leka u fetusu

Placenta, amnijska tečnost i fetus čine delove jedinstvene fetoplacentne jedinice, koja predstavlja složeni organski sistem u kome se lekovi raspodeljuju, metabolišu, akumuliraju i ponovo vraćaju u cirkulaciju majke u izvornom ili metabolisanom obliku. Fetoplacentna jedinica sadrži oko 4-5 l vode koja predstavlja skladište za svaki lek sposoban da prođe kroz placentu. Osobine leka koje mu omogućavaju prolazak kroz placentu su: visoka liposolubilnost, mala molekularna masa, slabo vezivanje za proteine plazme i nizak stepen jonizacije pri fiziološkom pH. U trećem trimestru trudnoće prenos lekova kroz placentu je povećan kao posledica povećanja uteroplacentnog i fetoplacentnog protoka, povećanja površine placente i istanjenja placentalne barijere (*Pacifici and Nottoli 1995, Delmiš i sar. 2006*).

Zbog veće kiselosti fetalne krvi u odnosu na majčinu krv, dolazi do povećanja vezivanja jona baznih lekova što izaziva porast njihove koncentracije u fetalnoj krvi, koja značajno prevazilazi koncentraciju leka u krvi majke. Ipak, u stanju dinamičke fetomaternalne ravnoteže koncentracije najvećeg broja lekova u fetalnoj krvi dostižu vrednosti koje su između 50 i 100% od koncentracija u krvi majke (*Gedeon and Koren 2006*).

Kada prođe placentalnu barijeru lek se u fetalnoj plazmi prenosi slobodan ili vezan za fetalne proteine. Izlaganje fetusa pojedinom leku zavisi od visine njegove slobodne frakcije u majčinoj krvi i od sposobnosti da prođe kroz placentu. Pojedine lekove proteini fetalne plazme vezuju sa većim afinitetom nego proteini majčine plazme (diazepam). Dok koncentracija albumina u majčinoj plazmi opada tokom trudnoće, koncentracija fetalnog albumina progresivno raste, tako da je pred porođaj koncentracija fetalnih albumina veća za 20% od koncentracije albumina u majčinoj plazmi. Opisana promena menja odnos ukupnih koncentracija leka u majčinoj i fetalnoj plazmi. Koncentracija AGP u fetalnoj cirkulaciji tokom trudnoće progresivno opada i dovodi do porasta nevezane frakcije baznih lekova, te se preporučuje prekid uzimanja ovih lekova ili zamena lekova drugim lekom (*Gedeon and Koren 2006*).

Enzimski procesi u fetalnoj jetri postaju aktivni najranije u 7. ili 8. postkonceptijskoj nedelji, a stepen metaboličke aktivnosti i mogućnost indukcije tih enzima su relativno niski u poređenju sa enzimima adultne jetre. Zbog svega navedenog fetalni klirens lekova je sporiji i nepotpuniji u odnosu na klirens lekova iz organizma

majke. Usporeni fetalni klirens dovodi do akumulacije leka u fetusu što doprinosi razvoju toksičnosti. U fetusu nastaju farmakološki aktivni hidrosolubilni metaboliti čija je eliminacija produžena što povećava mogućnost intoksikacije, a nastali metaboliti mogu da pređu i u cirkulaciju majke (*Eshkoli et al. 2011*).

1.6. Fetalna farmakokinetika

Distibucija, metabolizam i eliminacija lekova se značajno razlikuju kod fetusa u odnosu na odraslu osobu.

Faktori koji imaju uticaj na efekat lekova u fetusu su: individualna karakteristika leka, način i vreme doziranja, dužina upotrebe leka, genetska preosetljivost između majke i fetusa, eliminacija leka, vremenska relacija stepena embrionalnog i fetalnog razvoja, fiziologija majke i placentalni transfer. Placentarni transfer je uslovljen fizičko-hemijskim karakteristikama leka, protokom krvi kroz placentu, stepenom maturacije i metaboličkom aktivnošću placente (*Levi 1981*).

1.6.1. Fetalna distribucija leka

Na fetalnu distribuciju leka utiču individualne karakteristike leka, kao i specifičnosti leka na određena fetalna tkiva i funkcijske receptore, količina serumskih vezujućih proteina i količina vode u fetalnim kompartmanima. Pojedini lekovi pokazuju veći afinitet za specifična fetalna tkiva, koja nisu očekivani ciljani organi za taj lek (npr. tetraciklini pokazuju veliki afinitet za fetalne zube, varfarin za fetalne kosti, a fenitoin za fetalno srce) (*Đelmiš i sar. 2006*).

Receptorska funkcija fetalnih ćelija povećava se sa rastom gestacije. Receptori postaju specifičniji u sposobnosti da odreaguju ili da isključe određene lekove i povećaju verovatnoću teratogenog efekta.

Fetus ima niži nivo serumskih proteina, što dovodi do povećanja količine slobodnog leka. Fetalni proteini pojedine lekove mogu da vežu sa većim afinitetom nego što to čine proteini majke (npr. salicilate), dok druge lekove vezuju sa manjim

afinitetom (npr. ampicilin). Iako nivo serumskih vezujućih proteina raste sa porastom gestacije, nivo slobodnog leka i dalje ostaje visok zbog niskog afiniteta vezivanja proteina. Fetus ima veću količinu slobodne telesne tečnosti koja dovodi do povećanja volumena distribucije koja dovodi do redukcije pika volumena leka, veće distribucije leka u telu i usporene ekstremitetne (Delmiš i sar. 2006).

1.6.2. Fetalni metabolizam i eliminacija leka

Kada se jednom lek nađe u fetalnoj cirkulaciji, lek može da se: metaboliše u fetalnoj jetri, da zaobiđe fetalnu jetru preko duktusa venozusa i da se nađe u specifičnom tkivu ili kompartmanu, da se eliminiše fetalnim bubrezima u amnionsku tečnost, a da se lek fetalnim gutanjem amnionske tečnosti ponovo nađe u fetalnoj cirkulaciji i da se vrati u majčinu cirkulaciju preko arterije umbilikalis i placente (Krauer and Dayer 1991).

Lek i metaboliti leka koji se nađu u plodovoj vodi mogu da difunduju kroz fetalne membrane i deciduu do majčine krvi ili da se vrate u fetus tako što fetus guta plodovu vodu. Većina metabolita su polarniji od originalnog leka i akumuliraju se u amnionskoj tečnosti, dostižući nivo veći nego u majki i fetusu (ampicilin, amoksicilin, cefuroksim). Progutani lek ili njegovi metaboliti se reapsorbuju preko creva u fetalnu krv, ekskretuju se preko jetre u žuč te u mekonijum ili se odstrane preko placente. Pojedini metaboliti lekova koji se nađu u fetusu, ne mogu da se vrate kroz placentu do majke već se akumuliraju u fetalno tkivo u nivou većem nego što je u majci (Juchan et al. 1980).

1.6.3. Fetalni metabolizam leka u jetri

Fetalna jetra ima sposobnost da metaboliše lekove, ali u znatno manjem stepenu zbog smanjene aktivnosti enzima. Intramedijarni metaboliti lekova nastali metabolizmom u fetalnoj jetri, mogu da budu toksičniji jer im je povećana polarnost i sporije se eliminišu nego originalni lek. Na kraju prvog trimestra trudnoće fetalna jetra može da oksidiše neke supstance preko CYP₄₅₀ (faza I biotransformacije) (Mihaly and Morgan 1983). Tokom 8-9 gestacijske nedelje CYP₄₅₀ se nalazi ekstrahepatično

prvenstveno u fetalnom nadbubregu. Najvažnija fetalna forma izoenzima je CYP_{3A7} koji se nalazi u fetalnoj jetri, placenti i endometriju, štiti fetus tako što vrši detoksikaciju steroida i retinoične kiseline. U terminu CYP₄₅₀ pokazuje enzimsku aktivnost koja je 30-60% enzimске aktivnosti odrasle osobe. Ovim putem metabolizma nastaju metaboliti koji sporo polaze placentu do majke kako bi se eliminisali. Aktivnost glukuronil transferaze (II faza hepatičke biotransformacije) je niska u trudnoći, tako da supstance koje se metabolišu ovim putem (salicilati, lorazepam), metabolišu se mnogo sporije nego kod odraslih. Ova faza metabolizma je polarnija i razvija se tek nakon rođenja deteta. Metaboliti nastali u ovoj fazi primarno se eliminišu bilijarnim, ali i renalnim putem. Polarni metaboliti smanjuju placentalni transfer fetusa, i imaju tendenciju da se akumuliraju u fetusu i amnionskoj tečnosti (*Juchan et al 1983, Mihaly and Morgan 1983*).

Lipofilni lekovi su više zavisni od hepatičnog mehanizma, za razliku od polarnih supstanci. Redukovan hepatični metabolizam fetusa nije uvek mana, već može da bude i prednost jer lipofilni lekovi duži vremenski period zadržavaju svoju formu i lakše se vraćaju u majku da se eliminišu, a polarni metaboliti lekova čekajući da se metabolišu, polako se vrate i u majku (*Krauer and Dayer 1991*).

Fetalni hepatični metabolizam lekova je limitiran i smanjenim prvim efektom prolaska leka, jer krv koja dolazi u fetus kroz placentu preko vene umbilikalis, zaobilazi jetru preko duktusa venosusa. Desni i levi režanj fetalne jetre, funkcionišu nezavisno jedan od drugog. Više oksigenisana krv u veni umbilikalis dolazi direktno preko placente i snabdeva levi režanj jetre, a manje oksigenisana krv preko vene porte snabdeva desni režanj (*Szeto 1989*).

1.6.4. Fetalna renalna eliminacija

Iako polarne supstance prolaze placentu sporo, one se brzo eliminišu fetalnim bubrezima u amnionsku tečnost. Lekovi recirkulišu tako što fetus guta plodovu vodu. Renalni protok krvi je mali i renalna eliminacija je manje izražena i mnogo sporija, nego kod odraslih (*Juchan et al. 1980*)

1.7. Hipertenzija u trudnoći

Hipertenzija u trudnoći je sindrom koji vitalno ugrožava majku i plod sa nepredvidivim početkom, neizlečiv, izuzev završavanjem trudnoće. Jedinstvene definicije hipertenzivnog sindroma u trudnoći još uvek nema, to je bolst etiologije i terminologije. Javlja se u 6-10% trudnica i uzrok je povećanog morbiditeta i mortaliteta majki, fetusa i novorođenčadi (*Milašinović i Grujić 2005*).

1.7.1. Klasifikacija hipertenzije u trudnoći

Klasifikacija hipertenzije u trudnoći razlikuje se od jedne ekspertske grupe do druge. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) temelji svoju klasifikaciju na apsolutnim vrednostima krvnog pritiska i/ili njegovom porastu u odnosu na vrednosti izmerene u prvom trimestru ili pre trudnoće. Kao dijagnostički kriterijum uzima se vrednost krvnog pritiska $\geq 140/90$ mmHg i/ili posrat sistolnog pritiska za ≥ 25 ili dijastolnog za ≥ 15 mmHg mmHg. Stručnjaci WHO klasifikovali su hipertenziju na:

1. Preegzistentna hipertenzija - komplikuje 1-5% trudnoća. Definiše se povećanim pritiskom $\geq 140/90$ mmHg (18,7/12 kPa), koji predhodi trudnoći ili se javlja pre 20. gestacijske nedelje. Nakon porođaja hipertenzija perzistira i nakon 42. dana.
2. Gestacijska hipertenzija - hipertenzija koja nastaje u trudnoći sa ili bez proteinurije, najčešće nakon 20. gestacijske nedelje i nestaje pre 42. dana nakon porođaja. Karakteriše je loša perfuzija organa, a povišeni pritisak je samo jedno od prisutnih obeležja bolesti.
3. Preegzistentna hipertenzija sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom uz proteinuriju - karakteriše je pogoršanje krvnog pritiska i proteinurija ≥ 3 g/24h nakon 20. gestacijske nedelje (u ranijoj klasifikaciji hronična hipertenzija sa superponiranom preeklamsijom).

(*Davey and MacGillvray 1988, Milašinović i Grujić 2005*).

Hipertenzija koja se ne može klasifikovati pre porođaja - hipertenzija sa ili bez sistemskih manifestacija kod koje je prvi put izmeren i registrovan povišen pritisak

nakon 20. gestacijske nedelje. Hipertenziju je potrebno reevaluirati nakon 42. dana nakon porođaja, ako tada hipertenzije nema, klasifikuje se kao gestacijska hipertenzija, a ako postoji klasifikuje se kao preegzistentna hipertenzija (*Kurjak i sar. 2007*).

Danas se najčešće koristi klasifikacija hipertenzije prema Američkog društva ginekologa i akušera (ACOG):

1. Hronična hipertenzija - krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg pre 20. gestacijske nedelje ili kada je povišen pritisak prvi put zabeležen u trudnoći uz perzistiranje krvnog pritiska 6 nedelja nakon porođaja.
2. Preeklamsija - hipertenzija sa proteinurijom zabeležena nakon 20. gestacijske nedelje kod predhodno normotenzivnih žena.
3. Preeklamsija superponirana na hroničnu hipertenziju - u žena sa preegzistirajućom hipertenzijom u kojih se javi novonastala proteinurija ili se pojavi trombocitopenija ili porastu aminotransferaze,
4. Gestacijska hipertenzija - pojava hipertenzije u trudnoći bez proteinurije (*Kurjak i sar. 2003, Milašinović i Grujić 2005*).

1.7.2. Patofiziološki mehanizam nastanka hipertenzije u trudnoći

Uprkos tome što je hipertenzija u trudnoći vodeći uzrok maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, mehanizmi odgovorni za njen nastanak nisu u potpunosti razjašnjeni.

Povišeni rizik nastanka preeklamsije imaju mlade trudnice, žene nižeg socioekonomskog statusa, žene unutar iste porodice, trudnice sa molom hidatidozom (pre 20. gestacijske nedelje), gojazne žene, dijabetičarke, trudnice sa multifetalnim trudnoćama i trudnoće komplikovane polihidramnionom (*Cunningham et al. 2005*).

Inicijalna promena predstavlja redukciju uteroplacentarne perfuzije, koja nastaje kao rezultat abnormalne citotrofoblastne invazije uterinih spiralnih arterija, čije je remodelovanje u trudnoći neobhodno, kao bi se rastući fetus adekvatno i dinamično snabdevao krvlju majke. Fiziološka promena uterinih spiralnih arterija, dešava se u ranoj trudnoći i uzrokovana je invazijom citotrofoblastnih ćelija, koje vrše kompletnu destrukciju mišićnog sloja ovih arterija i skladištenje fibrinskog materijala unutar njih. Ovim promenama spiralne arterije gube elastičnost i kontraktilnost, postaju rigidne cevi sa niskim otporom protoka krvi, čime se postiže kontinuirano snabdevanje interviloznog

prostora krvlju, jer protok krvi nije u potpunosti određen srčanim ciklusom, nego je određen razlikom pritiska između majčine cirkulacije, interviloznog prostora i venske cirkulacije koja odvodi krv iz interviloznog prostora. Spiralne arterije koje ne prođu kroz proces remodeliranja zadržavaju mišićni sloj, pa dolazi do povećanog otpora protoku krvi za vreme dijastole, čime se smanjuje prokrvljenost interviloznog prostora, a samim tim i dopremanje krvi u fetus (*Kurjak i sar. 2007*).

Placentna ishemija dovodi do generalizovane disfunkcije endotela koja zahvata kako vitalne organe, tako i posteljicu. Dolazi do aktivacije vazopresornih jedinjenja kao što su endotelin i tromboksan A₂, koje povećavaju endotelnu osetljivost na normalne koncentracije endogenih presornih supstanci kao što su angiotenzin II, vazopresin, epinefrin, norepinefrin, a smanjuju koncentraciju vazodilatatora kao što su azot monoksid i prostaciklin. Ovim promenama dolazi do vazospazama koji dovodi do loše perfuzije organa, što sve zajedno vodi povećanju periferne rezistencije tkiva i povišenog krvnog pritiska. Osnovne hemodinamske promene koje nastaju su: povećanje perifernog otpora krvnih sudova, kao rezultat arterijske i venske vazokonstrukcije, smanjenje minutnog volumena i smanjenje ukupnog volumena plazme, kao rezultat povećane propustljivosti endotela i transudacije plazme, koja dovodi do hemokoncentracije krvi i poremećaja perfuzije. U organizmu majke dolazi i do poremećaja odnosa između antikoagulantnih i prokoagulantnih materija, stvaraju se trombi u krvnim sudovima vitalnih organa i placentne te nastaju brojne infarkcije koje dovode do tkivne ishemije (*Grander et al. 2001, Mustafa et al 2012*).

Trudnoća može da pogorša već postojeću arterijsku hipertenziju trudnice, čime se značajno povećava morbiditet i mortalitet majki i fetusa. Hronična hipertenzija povećava mogućnost intrakranijalnog krvarenja, hipertenzivne ili ishemijske kardijalne bolesti, renalne insuficijencije, a oko 20% trudnica beleži superimponiranu preeklamsiju koja se obično javlja ranije tokom trudnoće, a često i u težoj formi. Patofiziološke promene izraženije su kod trudnica sa superponiranom preeklamsijom na postojeću hipertenziju, kao i kod trudnica koje boluju od drugih hroničnih bolesti, koje dovode do promena na krvnim sudovima npr. dijabetes (*Seely and Maxwell 2007*).

Gojaznost je najznačajniji predisponirajući faktor hronične hipertenzije, a visoku prevalenciju ima i dijabetes, kao i nasleđe (*Callaway et al. 2009*). Kod većine trudnica sa esencijalnom hipertenzijom sreću se samo povišene vrednosti krvnog pritiska, a ređe oštećenje organa: arteriosklerotične promene krvnih sudova srca, bubrega, krvarenja u mrežnjači i dr. Ishod trudnoće kod ovih trudnica zavisi od visine krvnog pritiska sa

kojim je trudnica ušla u trudnoću, trajanju hipertenzije, kao i od stepena sekundarnih promena na krvnim sudovima.

Sekundarna arterijska hipertenzija, rezultat je drugih oboljenja ili patoloških procesa, sreće se kod renovaskularne hipertenzije, koarktacije aorte, primarnog aldosteronizma, parenhimske bolesti bubrega, feohromocitoma i akutnog oštećenja bubrega (*Seely and Maxwell 2007*). Tok i razvoj sekundarne arterijske hipertenzije u trudnoći teško je predvideti. Prognoza za fetus zavisi od trajanja i intenziteta hipertenzije, kao i stanja nutritivne i respiratorne funkcije posteljice. Kontrakcije materice tokom porođaja pogoršavaju već oštećenu respiratornu funkciju posteljice što doprinosi daljoj ugroženosti fetusa, te se trudnoća trudnica sa hipertenzijom često završavaju carskim rezom (*Kurjak i sar. 2003*).

1.7.3. Patološke promene i simptomi u hipertenzivnim trudnoćama

Trudnice u ranoj fazi preeklampsije su obično bez simptoma, a kako patofiziološke promene napreduju dolazi do loše perfuzije organskih sistema koje se ispoljavaju simptomima i znacima bolesti. Sa obzirom da je poremećaj multisistemski, nastala patološka stanja mogu vitalno da ugroze i plod i majku.

Znaci preeklampsije su: postojanje edema, povećanje krvnog pritiska, pojava proteinurije, retinalne promene i hiperrefleksija. Najčešći simptomi su glavobolja, vrtoglavica, zujanje u ušima, nevestica, teškoće sa disanjem, tahikardija, povišena temperatura, poremećaji vida (diplopija, skotomi, amauroza), mučnina, povraćanje, bol u epigastijumu, hematemeza, poremećaj rada bubrega (oligurija, anurija, hematurija), zategnutost stopala i šaka, parestezija medijalnog i ulnarnog nerva usled kompresije zbog postojanja edema (*Creasy et al.2004*).

Hipertenzija u trudnoći može biti uzrok najtežih patoloških poremećaja kao što su: cerebralni edem, cerebralna krvarenja, kardijalni zastoj, abrupcija placente i intrauterina krvarenja, diseminovane intravaskularne koagulopatije, disfunkcija jetre, akutna renalna insuficijencija, akutni respiratorni distress sindrom. Obim i dužina placentalne insuficijencije određuje karakter fetalnog morbiditeta, tako da hipertenzija u trudnoći može biti uzrok: akutne hipoksije ploda zbog abrupcije placente, hronične hipoksije ploda zbog redukcije uteroplacentalne cirkulacije, intrauterinog zastoja u rastu fetusa (IUGR) i rizicima koje IUGR nosi; hipotermija, policitemija, hipoglikemija,

hipokalcemija, fetalni distres, dismaturitet, prematuritet, cerebralne patologije; intrakranijalno krvarenje, hipoksično ishemična encefalopatija, kao i nekrotizirajući enterokolitis (*Milašinović i Grujić 2005*).

1.7.4. Lečenje hipertenzije u trudnoći

U trudnoći se najčešće primenjuju antihipertenzivni lekovi iz grupe α i β blokatora, blokatora kalcijumovih kanala, vazodilatatora i retko diuretika. Cilj antihipertenzivne terapije u trudnoći je da se spreče komplikacije preeklampsije i eklampsije i da se produži trudnoća. Korist lečenja hipertenzivne bolesti u trudnoći je velika, sa pozitivnim učinkom na morbiditet i mortalitet majki i perinatalni morbiditet i mortalitet. Svi lekovi koji se koriste u lečenju hipertenzije prolaze placentu. Optimalno je snižavanje perifernog pritiska 10 mm/Hg na sat bez reperkusije na fetoplacentarnu i majčinu hemodinamiku i nikada ga ne treba spuštati ispod 140/90 mmHg (padom srednjeg arterijskog pritiska za 25% dolazi do pada i cerebralnog protoka). Prebrzi pad pritiska može dovesti do ozbiljne cerebralne ishemije, a hipotenzivna kriza može ugroziti fetoplacentarnu cirkulaciju (*James and Nelson-Piercy 2004, Đelmiš i sar. 2006*).

1.8. Dijabetes u trudnoći

Šećerna bolest je sindrom koji nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka insulina i/ili njegovog delovanja, a kao rezultat nastaje hiperglikemija (*American Diabetes Association, 2008*). Dijabetes komplikuje 2-3% svih trudnoća i upkos velikom napredku u kliničkom radu, perinatalni morbiditet predstavlja značajnu komplikaciju ovih trudnoća (*Hunt and Schuller 2007*). Poslednjih godina progresivno raste stopa dijabetesa u opštoj populaciji, pa tako i dijabetesa u trudnoći. Promene u ishrani kao što su povećan kalorijski unos i povećana ishrana hranom bogatom nezasićenim mastima i sedentarni način života, promovišu nastanak ove bolesti (*MacNeill et al. 2001*). Novorođenčad dijabetičnih majki imaju povećan rizik od traumatskih porođajnih povreda, kongenitalnih fetalnih anomalija, operativnog završetka trudnoće i smeštaja u intenzivnu neonatološku jedinicu zbog neonatalne hipoglikemije, IUGR u rastu ili

respiratornog distres sindroma (RDS) (*Hrabovski i sar. 2011*). Metabolički poremećaji nastali tokom trudnoće imaju dalekosežne posledice kako na rani neonatalni period, tako i na kasniji život deteta gde se češće sreću gojaznost i dijabetes (*Pettitt and Knowler 1998*).

1.8.1. Klasifikacija dijabetesa u trudnoći

Klasifikacija dijabetesa bazirana je na etiopatologiji hiperglikemije i usvojena od Američke asocijacije za dijabetes (ASA) 2002. godine.

1. Tip I - insulin zavisni dijabetes melitus
2. Tip II - insulin nezavisni dijabetes melitus
3. Tip III – gestacijski dijabetes

(*American Diabetes Association 2008*)

Tip I dijabetes je hronična autoimuna bolest koja nastaje kao rezultat kompleksne interakcije genetskih i faktora spoljašnje sredine. Smatra se da je uz genetsku predispoziciju uloga virusa ključna u pokretanju progresivnog autoimunog razaranja ćelija pankreasa (*Evers et al.2004*).

Dijabetes tip II, nastaje zbog progresivne tkivne insulinske rezistencije, hiperglikemije i hiperlipidemije, povezan je sa gojaznošću i sedenternim načinom života. Češće se javlja kod starijih osoba, kod žena koje su tokom trudnoće razvile gestacijski dijabetes, kod osoba koje imaju povišen krvni pritisak i poremećaj metabolizma masti kao i kod genetski predisponiranih osoba (*Clausen et al. 2005*).

Gestacijski dijabetes definiše se kao glukozna intolerancija koja počinje ili je prvi put prepoznata tokom trudnoće. Prevalenca se kreće 1-14% (*MacNeill et al. 2001*). U većini slučajeva gestacijski dijabetes je predklinička forma dijabetesa tipa II ispoljena zbog hormonalnog stresa u trudnoći, te zahteva praćenje i nakon trudnoće. Kliničko prepoznavanje je od izuzetnog značaja jer terapija, promena načina ishrane i antenatalne kontrole trudnoće redukuju perinatalni morbiditet i mortalitet (*Hoffert Gilmartin et al. 2008*).

1.8.2. Patofiziološke promene u dijabetičnim trudnoćama

Trudnoća je sama po sebi dijabetogeno stanje. Tokom trudnoće raste koncentracija placentalnih hormona koji deluju dijabetogeno, što vodi progresivnom povećanju rezistencije tkiva na aktivnost majčinog insulina i zahteva povećanje produkcije insulina u pankreasu. Insulin je u fetalnom životu hormon koji primarno promovira fetalni rast. Početkom trudnoće, produkcija insulina je mala, jer za to nema potrebe, dok je tolerancija na glukozu poboljšana proinsulinogenim uticajem humanog horionskog gonadotropina (hCG) (*Hunt and Schuller 2007*). Posle dvadesete nedelje gestacije progresivno raste potreba za insulinom i njegova produkcija se značajno povećava, jer se smanjuje tolerancija na glukozu zbog izraženog uticaja antiinsulinskih hormona; progesterona, prolaktina i humanog placentalnog laktogena. Hiperglikemija majke stimuliše fetalni pankreas na pojačanu sekreciju insulina i korišćenje glukoze, dovodeći do fetalne hiperglikemije, hipoksije i acidoze. Hiperinsulinemija fetusa promovira skladištenje nutrijenata u fetus i dovodi do fetalne makrozomije. Zbog prevelike količine nutrijenata povećava se katabolizam i potrošnja energije, a smanjuje se količina fetalnog kiseonika. U uslovima fetalne hipoksije proizvode se hormoni stresa, usled čega se povećava krvni pritisak ploda, dolazi do promena u strukturi i radu fetalnog srca, povećava se produkcija eritrocita, dolazi do hemokoncentracije krvi čime nastaje loša cirkulacija, tkivna perfuzija i postnatalna hiperbilirubinemija (*Creasy et al. 2004, Hoffert Gilmartin et al. 2008*).

Perinatalni morbiditet u dijabetičnim trudnoćama smanjen je pronalaskom insulina te razvojem intenzivne neonatalne nege, ali je on i dalje značajno veći kada se poredi sa normalnim trudnoćama. Komplikacije su izraženije kod majki koje duže boluju od dijabetesa, koje imaju postojeće sekvele bolesti i koje imaju lošu kontrolu glikemije. Najznačajnije komplikacije dijabetičnih trudnoća su pobačaji, kongenitalne anomalije, IUGR, fetalna makrozomija, respiratorni distres sindrom, hipoglikemija (*Becerra et al. 1990, Hornberger 2006, Hrabovski i sar. 2011, Milašinović et al. 2012*). Ova deca nakon porođaja mogu imati i kasne sekvele u vidu gojaznosti, glukozne intolerancije, kardiomiopatije i neuroloških poromećaja (*Pettitt and Knowler 1998*).

Posteljica ima značajnu ulogu, u fetalnom odgovoru na maternalni dijabetes, jer je posteljica osetljiva na glukozu i insulin majke. Uprkos dobroj kontroli glikemije majke učestalost fetalne makrozomije je visoka (13,2-37,5%) (*Najafion and Cheraghi*

2012). Stalna i prekomerna ponuda glukoze, povećan placentni transport slobodnih masnih kiselina i esencijalnih amino kiselina, dovodi do hronične hiperinsulinemije fetusa, što rezultuje povećanju ukupne telesne mase i selektivne organomegalije tkiva osjetljivih na insulin (potkožno masno tkivo, jetra, pluća slezina, nadbubrežne žlezde, skeletna muskulatura, timus i pankreas) (*Jansson et al. 2002, Lindegaard et al. 2006*). U dijabetičnih trudnica koje su razvile hipertenziju i preeklamsiju, dolazi do placentalne insuficijencije, koncentracija raspoložive glukoze i insulina je niska, što rezultira usporenim fetalnim rastom. Trudnice sa vaskularnim dijabetičnim komplikacijama, dijabetičnom nefropatijom i hipertenzijom često rađaju hipotrofičnu decu (*Kurjak i sar. 2003, Ericsson et al 2007*).

U dijabetičnim trudnoćama dokazane su promene funkcije, ekspresije i aktivnosti placentalnih glukoznih transportera (GLUT). Ove promene su lokalizovane u plazma membranama sinciciotrofoblasta, transportnog epitela humane placente. Proteinska ekspresija u primarnoj placentalnoj glukoznoj transporterskoj izoformi (GLUT1), kao i glukozna transportna aktivnost povećana je u bazalnoj plazmatskoj membrani kod dijabetesa tipa I. Ove promene utiču na povećanje fetalnog rasta dijabetičnih majki čak i u slučaju stroge maternalne glikemijske kontrole. Gestacijski dijabetes nije udružen sa promenama placentalnih glukoznih transportera (*Jansson et al. 2002*).

Trudnoća dijabetičnih trudnica često se završava operativnim putem, prvenstveno zbog čestih komplikacija koje ove trudnoće nose; hipertenzija/preeklamsija kod trudnica, fetalna makrozomija, hronična fetalna hipoksija, karlični položaj ploda i nezrelost grlića materice (*Kurjak i sar. 2003*).

1.8.3. Dijagnoza dijabetesa u trudnoći

Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa nisu isti za vreme trudnoće i izvan trudnoće. WHO je 1985. godine predložila korišćenje 2-satnog testa sa oralnim opterećenjem glukoze (oGTT), sa 75g glukoze i vrednostima od 7,8 mmol/l nakon 120 min. Potrebno je izvršiti odabir trudnica, kod kojih će biti urađen oGTT (*WHO 1999*). U tu grupu trudnica spadaju gojazne trudnice, trudnice starije od 30 godina i trudnice kod kojih jedan ili više članova porodice imaju šećernu bolest, ranije mrtvoređeno dete, ranije rođeno makrozomno dete, predhodni spontani pobačaji, raniji prevremeni porođaj,

glikozuriju u ranoj trudnoći i gestacijski dijabetes u ranijoj trudnoći (*American Diabetes Association 2008*).

1.8.4. Lečenje dijabetesa u trudnoći

Ishod trudnoće i frekvencija fetalnih malformacija u direktnom je odnosu sa stepenom majčine hiperglikemije, te je iz tog razloga održavanje normoglikemije tokom cele trudnoće od izuzetnog značaja (*Hunt and Schuller 2007*). Regulacija glikemije tokom trudnoće bazira se na održavanju normoglikemije dijetetskim režimom ishrane, umerenom aktivnošću uz redovnu kontrolu, a terapija inzulinom praktikuje se samo ako preventivne mere nisu dale adekvatne rezultate (*Crowther et al. 2005*).

1.9. Carski rez

Carski rez je hirurška procedura porođaja fetusa, posteljice i fetalnih membrana kroz rez načinjen na trbušnom zidu i materici trudnice (*www.emedicine.medscape.com*). Incidenca carskog reza kreće se 5-40% ukupnog broja porođaja, ona raste kontinuirano u razvijenim zemljama, dok je u nerazvijenim zemljama relativno niska (*Mukherjee 2006*). Od 70-tih godina prošlog veka stopa carskih rezova raste u razvijenim zemljama, razlozi za to nalaze se u sve starijoj starosnoj dobi kada se ostvaruje prva trudnoća, tehnološkim dostignućima koja povećavaju sigurnost operativnog zahvata, sve veći stepen obrazovanja žena, psihosocijalni faktori (strah od gubitka deteta), medicinski faktori (udruženost drugih bolesti i trudnoće), promena odnosa žena prema porođaju i sve većeg broja žena koje su predhodno imale carski rez (*Kambale 2011*). WHO daje preporuku za maksimalnu stopu od 15% carskih rezova od ukupnog broja porođaja (*Kambale 2011, Bragg et al. 2010*).

Carski rez se izvodi kao elektivna ili hitna procedura. Elektivni carski rez je planiran hirurški zahvat koji se izvodi na osnovu predhodno utvrđenih akušerskih i medicinskih indikacija, uz adekvatnu pripremu trudnice i procenu optimalnog vremena porođaja, dok je hitan carski rez predhodno neplaniran hirurški zahvat koji se vrši na osnovu postavljenih indikacija u toku započetog vaginalnog porođaja, koja ima za cilj

smanjenje morbiditeta i mortaliteta trudnica i novorođenčadi (*Vejnović 2009*). Carski rez je intervencija koja nosi mnogobrojne rizike koji se povećavaju u narednim trudnoćama. U poređenju sa vaginalnim porođajem, porođaj carskim rezom nosi veće rizike, uključujući rizik anestezije, pojavu krvarenja, tromboze, rupturu materice, povredu bešike i drugih organa, karlične infekcije, stvaranje priraslica, placente previje kao i druge ređe komplikacije (*Bragg et al. 2010*). Neonatalne komplikacije kod novorođenčadi rođenih carskim rezom su veće u odnosu na komplikacije novorođenčadi rođene vaginalnim putem i podrazumevaju pojavu pretećeg respiratornog distres sindroma, pojavu plućne hipertenzije, jatrogeni prematuritet, teškoće u adaptaciji novorođenčeta na spoljnu sredinu, teškoće u povezivanju majke i deteta kao i probleme sa dojenjem (*Leveno et al. 2007*).

Uprkos mnogobrojnim rizicima mnoge žene u današnje vreme se pre odlučuju za porođaj carskim rezom u odnosu na prirodni vaginalni porođaj. Najčešći razlog za to je osećaj sigurnosti planiranog porođaja i strah od mogućeg produženog porođaja (*Bragg et al. 2010, Vojnović 2009*). Ako se planira da porođaj bude izveden carskim rezom, neophodno je da se proceni optimalno vreme za porođaj i da fetus bude zrelo. Procena zrelosti ploda vrši se uvidom u predhodnu medicinsku dokumentaciju trudnice tokom aktuelne trudnoće i ultrazvučnom procenom, a u stanjima kada je potrebno završiti trudnoću pre termina, rade se testovi prenatalne procene fetalnog maturiteta pluća fetusa zbog sprečavanja nastanka respiratornog distresa fetusa (*Leveno et al. 2007, Engle and Kominiarek 2008*)

1.10. Premedikacija kod carskog reza

Idealna premedikacija treba da omogući redukciju staha i anksioznosti, da omogući da se pacijent suoči sa svojom operacijom smiren i samopouzdan. Ona potencira nestanak neželjenih efekata anestezioloških agenasa i tehnike, redukuje neželjene refleksne aktivnosti, dovodi do amnezije i obezbeđuje lakši oporavak i administraciju dalje terapije sa specijalnim terapijskim efektom (*Chaurasia et al. 1999*).

Operativne intervencije u trudnoći, povećavaju već postojeći problem mučnine i povraćanja i mogu da dovedu do brojnih komplikacija u toku same operacije kao i u postoperativnom periodu. Stopa intraoperativne i postoperativne mučnine i povraćanja

kod carskog reza iznosi 60-80% (*Mishriky et al. 2012*). Etiologija ovih simptoma tokom operacije je multifaktorijalna, a najznačajniji uzroci su intraoperativna hipotenzija nastala kompresijom vene kave, visceralna stimulacija, dejstvo lekova koji se koriste tokom operacije (opioidi, uterotonici), psihofizički distres izazvan insuficijentnom ili preobilnom anestezijom (*Voigt et al. 2013*).

U toku porođaja postoji opasnost od aspiracije kiselog želudačnog sadržaja jer je u toku trudnoće smanjen tonus gastroezofagealnog sfinktera, smanjen motilitet želudca, povećan intergastrični pritisak, kao i kiselost želudačnog sadržaja. Učinak progesterona postaje naglašeniji za vreme porođaja i rezultat je povišenog tonusa simpatikusa (hiperadrenalinemija, izazvana strahom i bolom) i primene lekova (opioidi, spazmolitici, benzodiazepini, antiholinergici), dovodeći do povećanja kapaciteta želudca, njegovog usporenog pražnjenja i produženog kontakta hrane sa želudačnom sluznicom, što sve zajedno dovodi do porasta u lučenju hlorovodonične kiseline. Pritisak gravidnog uterusa na želudac i litotomni položaj tokom porođaja, dodatno povećavaju intragastrički pritisak i mogućnost aspiracije kiselog sadržaja. Aspiracija kiselog sadržaja može da dovede do nastanka plućne atelektaze, opstruktivnog pneumonitisa i pojave plućnog apscesa, a aspiracija tečnog acidotičnog sadržaja rezultuje pojavom hemijskog pneumonitisa (Mendelsonov sindrom), koji se rezultuje visokim mortalitetom (*Milašinović i sar. 2005*).

Kliničke komplikacije postoperativne mučnine i povraćanja su opstrukcija disajnih puteva, dehidracija, aspiracioni pneumonitis te dehiscencija rane. Ove komplikacije zahtevaju dodatne terapijske mere, angažovanje lekara i medicinskog osoblja, kao i dodatnu potrošnju materijalnih resursa što povećava ukupne troškove lečenja i stvara enormni ekonomski teret (*Voigt et al. 2013*).

Kao profilaksa mučnine, povraćanja i nastanka udruženih komplikacija u premedikaciji kod carskog reza koriste se antracidi i prokinetici. Primenjen preoperativno u toku carskog reza, metoklopramid smanjuje gastroezofagealni refluks i vreme gastričnog pražnjenja, čime se smanjuje intraoperativna i postoperativna mučnina i povraćanje, kao i komplikacije ovih simptoma, te se njegova primena preporučuje u premedikaciji kod carskog reza u dozi od 10 mg (*Mishriky et al. 2012*).

Upotreba ranitidina u premedikaciji smanjuje rizik aspiracione pneumonije, povećava želudačni pH, redukuje želudačni volumen i produkciju želudačnog soka (*Nishina et al. 2000, Agnew et al. 2001*).

Carski rez se smatra čistom kontaminiranom procedurom ako je elektivni i ako nije došlo do započinjanja porođaja ili prsnuća plodovih ovojaka. U slučaju hitnog carskog reza, ako je došlo do početka porođaja i/ili rupture plodovih ovojaka, carski rez se smatra kontaminiranom procedurom (*Liabsuetrahul et al. 2002*). Mnoge studije su pokazale benefit preoperativne antimikrobne profilakse u prevenciji postoperativnih infekcija nakon carskog reza (*Ziogos et al. 2010*). Antibiotik primenjen u samo jednoj dozi u cilju profilakse infekcije smatra se za odličan režim u poređenju sa višednevnim antibiotskim režimom bez obzira na urgentnost procedure. Većina infekcija nakon carskog reza su infekcije mekih tkiva uzrokovane mikroorganizmima koji se normalno nalaze u donjem genitalnom traktu kao što su Gram negativni mikroorganizmi i anaerobi. Smatra se da najefikasniji režim antimikrobne profilakse još nije ustanovljen (*Murphy et al. 1989, Ziogos et al. 2010*).

Upotreba antibiotika u cilju prevencije infekcije kod carskog reza, značajno redukuje postoperativne infekcije, skraćuje vreme hospitalizacije, redukuje broj dodatnih medicinskih tretmana i cenu lečenja, ona je visoko kost-efektivna, tako da se preporučuje kod svih trudnica koje će se podvrgnuti carskom rezu (*Liabsuetrahul et al. 2002*). ACOG preporučuje upotrebu jedne doze antibiotika uskog spektra tj. cefalosporinima I generacije, jer su jednako efektivni i manje koštaju kao i antibiotici širokog spektra (*Tita et al. 2009, Lamont et al. 2011*). Studije pokazuju da antibiotici širokog spektra značajnije redukuju rizik od postoperativne infekcije, naročito infekcije operativnog polja i akutne infekcije, međutim postoji zabrinutost da primene antibiotika širokog spektra, a naročito njihova višedozna primena dovodi do stvaranja infekcija rezistentnih mikroorganizama kao što su *Clostridium difficile* ili meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, što nije moguće primenom single doze antibiotika (*Lamont et al. 2011*).

1.10.1. Cefalosporini

Cefalosporini su grupa lekova koji imaju različitu hemijsku strukturu, ali sličan antibakterijski spektar. To su polusintetski β laktamski antibiotici koji svojim mehanizmom delovanja nalikuju penicilinski lekovima. Imaju široki antimikrobni spektar, deluju baktericidno i nisu toksični (*Delmiš i sar. 2006*).

Cefalosporinski antibiotici prolaze placentu i spadaju u grupu B lekova, za primenu lekova tokom trudnoće i dojenja. Široko se primenjuju u trudnoći u lečenju različitih infekcija, a s obzirom da ne postoje dokazi o teratogenom dejstvu ovih lekova tokom trudnoće, njihova primena smatra bezbednom u trudnoći (*Czeizel et al.2001*).

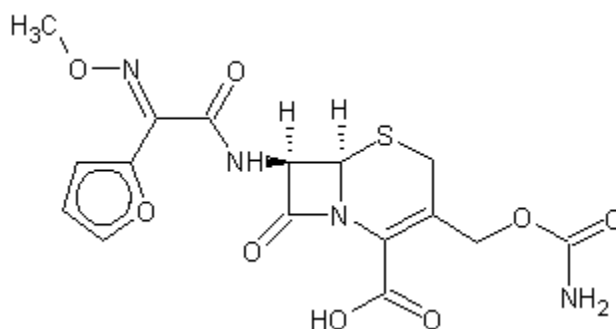
Najznačajnija nuspojava je reakcijska preosetljivost i oko 10% pacijenata preosetljivih na penicilin je unakrsno preosetljivo i na cefalosporine (*Herbert et al. 2000*).

1.10.1.1. Cefuroksim

Cefuroksim je cefalosporin II generacije. Baktericidno deluje na mikroorganizme, mehanizmom inhibicije sinteze ćelijskog zida. Otporan je na većinu β laktamaza. Dokazano je da in vitro ima širok antibiotski spektar (*Perry and Broqden 1996*).

Cefuroksim je lek izbora za infekcije respiratornog i urinarnog trakta, mekih tkiva, kostiju, zglobova, gonoreju, septikemiju, meningitis, kao i profilaksu infekcija u hirurgiji. Aplikuje se duboko i.m. ili sporo i.v. 3-5 minuta ili i.v. infuzijom (*Kalman et al. 1990*).

Cefuroksim karakteriše dobra bioraspoloživost i penetracija u tkiva, bezbedan je za decu i novorođenčad (FDA- kategorija B).



Šema 1. Strukturna formula cefuroksima

Maksimalni nivo ($27\mu\text{g/ml}$) lek dostiže nakon 35-45 minuta nakon i.m. ili i.v. primene. U plazmi se vezuje za proteinske nosače 33-50 %. Volumen distribucije (Vd) se kreće od 12-18 L/kg, poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi oko 70 minuta, a produženo

je kod bubrežnih bolesnika i neonatusa. Cefuroksim se ne metaboliše se i skoro kompletno (oko 95%) od i.v. date doze se eksretuje glomerularnom filtracijom i renalnom tubularnom sekrecijom, pri čemu skoro kompletno isčezava iz urina (gde postiže visoke koncentracije) u vremenu od 24h, dok najveći deo biva elimenisan u prvih 6h (www.lekhim.ua/eng/products/cefuroxim.html).

Cefuroksim veoma brzo prodire kroz placentu dostižući terapijske koncentracije u fetalnom serumu i plodovoj vodi. Neželjeni efekti na novorođenče nakon ekspozicije cefuroksima in utero nisu zabeleženi. Iz tog razloga upotreba cefuroksima tokom trudnoće smatra se bezbednom. Terapeutski nivo antibiotika kod novorođenčeta može se dokazati i do 6 sati nakon porođaja, a merljiva koncentracija kod fetusa perzistira do 26 sati (*Briggs et al. 2001*).

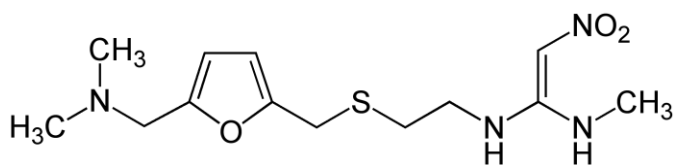
Cefuroksim prolazi placentu prostom difuzijom i detektibilan je u plazmi tokom dugog vremena, a koncentracija mu se smanjuje eksponencijalno 60-100 mg/l. Cefuroksim se kod odraslih skoro kompletno ekskretuje bubrezima. Kod trudnica se akumulacija leka u fetus povećava kad je redukovana renalna ekskrecija, tako da se povećava mogućnost fetalne akumulacije leka. Nije dokazana značajna povezanost između transplacentalnog prenosa cefuroksima i gestacijske starosti (*Holt et al 1993, Mastoraki et al. 2007*).

Generalno cefalosporini produkuju malo neželjenih efekata. Hipersenzitivna reakcija je najčešća sekvela. Anafilaktička reakcija je neuobičajena. Ukrštena hipersenzitivnost sa penicilinom se dešava u manje od 2% slučajeva. Smatra se da visoke doze (doze veće od 12g na dan) mogu da dovedu do oštećenja bubrega. Zabeleženo je i oštećenje jetre sa tranzitornim povećanjem serumskih transaminaza, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze. Ovi efekti su obično blagi i reverzibilni nakon obustavljanja terapije. Lokalna reakcija na i.v. ili i.m. administraciju leka je česta (bol, otok, induracija) (*Kalman et al.1990*).

1.10.2. Ranitidin

Ranitidin je kompetitivni, reverzibilni inhibitor histaminskih H₂-receptora. Svoje dejstvo ostvaruje snažno kočeći bazalnu i stimulisanu sekreciju hlorovodonične kiseline (HCl) u želudcu, te smanjenjem količine želudačnog soka i sadržaja pepsina.

Anatisekretorno delovanje ranitidin ostvaruje selektivnom blokadom histaminskih H₂ receptora u parijetalnim ćelijama želudca (*Roberts 1984*).



Šema 2. Strukturna formula ranitidina

Ranitidin se primenjuje u obliku tableta i injekcionog rastvora. Terapijsko delovanje leka nakon oralne i intravenske primene započinje brzo i traje dugo. Ranitidin ima najveći efekat na smanjenje bazalne sekrecije želudačne kiseline i manje izražen efekat na produkciju samu kiseline (*Zhon et al. 2006*).

Bioraspoloživost ranitidina iznosi 39-88%. U plazmi je svega 15% leka vezano za proteinske nosače. Ranitidin se metaboliše se u jetri, bez uticaja na jetreni citohrom P₄₅₀ te ne omete oksidativne enzimske procese. Poluvreme eliminacije leka je 2-3h. Ranitidin se izlučuje 30-70% bubrezima, oko 70% kao nepromenjen lek (*Roberts 1984*).

Ranitidin se koristi u lečenju i održavanju pacijenata sa ulkusom želudca ili dvanaestopalačnog creva, patoloških hipersekretornih stanja kao što su Zollinger-Elisonov sindrom i gastroezofagealna refluksna bolest. Ranitidin je efikasan u otklanjanju simptoma gastrointestinalnog refluksa tokom trudnoće (*Lalkin et al.1997, Matok et al.2010*).

Primena leka kod bolesnika sa oštećenjem bubrežne funkcije zahteva oprez, a dozu treba prilagoditi stepenu bubrežnog oštećenja (*Garq et al. 1986*).

Kontraindikacija za primenu ranitidina je preosetljivost na lek. Antagonisti H₂ receptora mogu prikriti simptome karcinoma želudca, pa je poželjno da se na samom početku lečenje želudačnog ulkusa isključi eventualno postojanje malignog procesa. Ranitidin treba izbegavati kod bolesnika sa akutnom porfirijom (www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18514/SPC/Zantac).

Klinički nema potvrđene signifikantne interakcije ranitidina sa drugim lekovima. Ranitidin može da utiče na absorpciju lekova tako što povećava gastrični pH ili dovodi do smanjenja hepatičnog ili renalnog klirensa leka sa jednim ili nekoliko mehanizama, uključujući promenu hepatičnog CYP₄₅₀ u metabolizmu lekova, redukuje hepatični

protok krvi i smanjuje renalnu tubularnu sekreciju. Ranitidin prolazi kroz proksimalne tubularne kanaliće pa preko transportnog sistema katjona, može da se takmiči sa ostalim lekovima koji se odstranjuju na ovaj način (*Abel et al. 2000*).

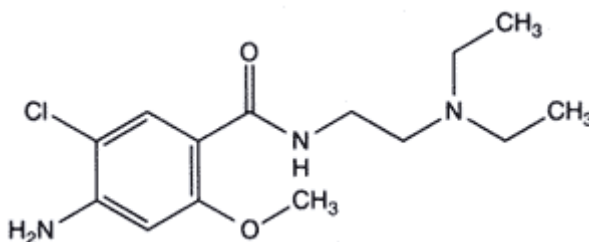
Ranitidin je katjonskog hidrofilni lek, male molekulske težine koji prolazi placentu najvećim delom slobodnom difuzijom preko transcelularnog puta, a delom preko placentalnih epitelnih ćelija procesima koji su potpomognuti aktivnim transportom preko P-glikoproteinske pumpe (*Dicke et al. 1988, Müller et al. 2005*). Tokom porođaja ranitidin se može davati sam ili u kombinaciji sa drugim antracidima, u prevenciji aspiracije gastrične kiseline (Mendelsonov sindrom), a terapijska doza nema uticaj na promenu toka porođaja, kao ni oporavak majke i bebe. Nisu dokazani uticaji leka primenjenog u porođaju na rad fetalnog srca, uticaj na neonatalnu gastričnu kiselost i Apgar skor novorođenčeta. S obzirom da nema podataka o teratogenom i toksičnom dejstvu kod životinja, kao i da nema dostupnih podataka o njihovom štetnom dejstvu u humanoj trudnoći, smatra se da ranitidin nema značajno teratogeno svojstvo. Ranitidin nije pokazao antiandrogenu aktivnost kod životinja i ljudi (trudnice nisu bile podvrgnute ovom ispitivanju), smatra se da je njegova upotreba sigurna u trudnoći i kod hronične upotrebe (*Briggs et al. 2001*).

Ranitidin se najčešće primenjuje oralno u dozi od 300 mg, podeljenoj u dve doze, a može se primeniti i u jednokratnoj dozi intravenski 50mg. Predoziranja lekom su retko zabeležena, a nuspojave su retke i prolazne (glavobolja, proliv, obstipacija, vrtoglavica, pospanost, mučnina, povraćanja, osip). Retke su alergijske reakcije ili hematološke promene (www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18514/SPC/Zantac).

1.10.3. Metoklopramid

Metoklopramid je antagonist dopamina, ima dejstvo antiemetika i propulziva. Po hemijskom sastavu pripada grupi sulfonamida, mada nema antibiotsko svojstvo. Deluje tako što dovodi do simpatomimetske aktivnosti i dopaminskog antagonizma centralnog nervnog sistema (CNS) sa direktnim delovanjem na hemoreptorsku okidačku zonu. Na taj način povećava prag osetljivosti dopaminskih receptora i smanjuje prenos draži iz gastrointestinalnog trakta do centra u mozgu za povraćanje čime ga i sprečava. Metoklopramid ostvaruje antagonističko dejstvo na serotoninске

receptore tako što povećava prag za povraćanje i ubrzava pražnjenje želuca, čime deluje antiemetički. Kao prokinetik deluje tako što stimuliše motilitet gornjeg gastrointestinalnog trakta, ubrzava peristaltiku želuca i dvanaestopalačnog creva, podiže tonus gastrointestinalnog sfinktera u mirovanju, a relaksira sfinkter pilorusa (*Di Palma 1990*).



Šema 3. Strukturna formula metoklopramida

Metoklopramid hidrohlorid je derivat prokainamida, 5-HT₄ agonista i 5-HT₃ antagonista čiji efekat je baziran na njegovu dva mehanizma. U CNS-u deluje kao antagonista D₂ dopaminskih receptora i ima agonistički efekat na holinergični sistem želuca i creva, a rezultat je poboljšanje gastroduodenalne koordinacije. Uz ova dejstva, metoklopramid stimuliše i povećava motilitet žučne kesice. Povećanjem doze leka dobija se inhibišući efekat serotonergičnog (5-HT₃) receptora u neuronu creva. Aktivnost metoklopramida je dozno zavistna, tako da je važna kvantitativna doza oslobađanja leka (*Frutos et al. 2001*).

Metoklopramid ima centralnu i perifernu farmakološku aktivnost. Po prirodi je lipofilni lek koji je bazne prirode. Lek postiže efekat za 30-60 minuta nakon oralne primene, 10-15 minuta nakon intramuskularne primene i 1-3 minuta nakon intravenske primene. Molekularna masa leka je 299,80 g/mol. Bioraspoloživost leka je 80±15% nakon oralne primene, i skoro 100% nakon intravenske primene. Vreme polueliminacije je 5-6 sati. U plazmi je u malom obimu vezan za proteine, svega oko 30% leka. Volumen distribucije leka je velik iznosi oko 3,5 l/kg i ekstenzivno se distribuira u tkivima. Primarno mesto metabolizma je jetra, preko CYP_{2D6}, a sulfatna konjugacija je glavni put metabolizma. Eliminira se 70-85% urinom i 2% fecesom (*Graffner et al. 1979; www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.html*).

Terapijske indikacije za primenu metoklopramida su: smetnje motiliteta gastrointestinalnog trakta sa dispeptičnim manifestacijama (mučnina, povraćanje, osećaj nadutosti i podrigivanje), gastro-ezofagealni refluks, postoperativne mučnine,

povraćanja i gastrična staza, dijabetična gastropareza, prevenira povraćanje izazvano antineoplastičnim lekovima, priprema za radiološka ispitivanja i/ili endoskopiju jednjaka i biopsiju tankog creva (www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.htm, *Leucuta et al. 2004*).

Metoklopramid je supstanca sa antiemetičkim dejstvom i spada u riziko faktor B_M. Tokom trudnoće najčešće se koristi u svojsvu antiemetika sa ciljem da smanji vreme pražnjenja u želucu, a terapijske doze nisu specifične. Upotrebljava se u tretmanu nauzeje i povraćanja u ranoj trudnoći, kao i kod hiperemeze gravidarum. Studije vršene na životinjama nisu dale dokaze o uticaju na fertilitet, kao ni oštećenju fetusa kao rezultat korišćenja ovog leka. U studiji koja je vršena na gravidnim ovcama upotreba metoklopramida dovela je do ubrzanja maternalne srčane frekvence, ali nije bilo efekta na krvni pritisak, protok krvi kroz uterus niti fetalne hemodinamske varijable. Kod trudnica koje su tokom rane trudnoće uzimale metoklopramid, nije bilo signifikantne razlike u odnosu na trudnice u terminu koje ga nisu uzimale u pogledu kongenitalnih malformacija, niske porođajne težine i prevremenog porođaja (*Pasternak et al. 2013; Matok et Parman 2014*).

Dokazano je da metoklopramid prolazi placentu. Metoklopramid smanjuje gastroezofagealni refluks smanjujući vreme gastričnog pražnjenja, te se uspešno koristi u prevenciji povraćanja tokom anestezije. Upotreba tokom porođaja nije imala neželjeni efekat na porođaj niti na fetus. Nisu primećene razlike u Apgar skor, neurološkim reakcijama, srčanoj akciji i krvnom pritisku kod fetusa u odnosu na one fetuse čije majke nisu koristile ovaj lek (*Briggs et al. 2001*).

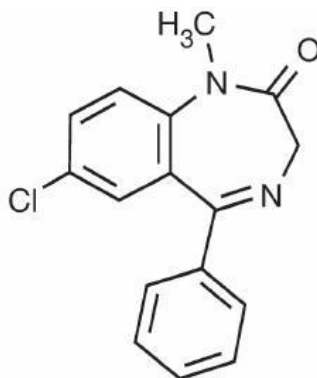
Metoklopramid se metaboliše u jetri sa N-4-sulfatom i N-glukuronid konjugacijom u II enzimskoj metaboličkoj fazi, a moguća je interakcija i sa drugim supstratima. CYP₄₅₀ sistem je najznačajniji sistem odgovoran za metabolisanje lekova i sastoji se od više od 20 familija enzima primarno lokalizovanih u hepatocitima i mukozi creva. Svaka izoforma CYP poseduje karakteristike širokog spektra katalitičkih aktivnosti na supstrate. Metoklopramid je supstrat za CYP_{2D6}. Metoklopramid ima ekstrapiramidalni efekat u visokim dozama, što može da bude od važnosti u kliničkom monitoringu kod pacijenata tretiranih sa komedikamentima (*Leucuta et al. 2004*).

Kontraindikacije za primenu leka su preosetljivost na lek i srodne sulfonamide, gastrointestinalna krvarenja, mehaničke opstrukcije i perforacije u gastrointestinalnom traktu, epilepsija, feohromocitom, postojanje prolaktinoma, prolaktin zavisni tumori, istovremena primena sa lekovima koji mogu dovesti do ekstrapiramidalne reakcije.

Mere opreza treba da postoje kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, hipertenzijom, tumorom dojki, bolestima bubrega, depresijom, kod dece do 14 godina i starijih osoba (www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.htm).

1.10.4. Diazepam

Diazepam je dugo delujući benzodiazepamski lek koji ima anksiolitičko, antikonvulzivno, hipnotičko, sedativno, relaksantno i amnestičko svojstvo. Pozitivni je modulator γ -amino buterne kiseline (GABA). Farmakološko dejstvo postiže vezivajući se za specifičnu subjedinicu $GABA_A$ receptor, na taj način poboljšava efekat neurotransmitera GABA, dovodeći do smanjenja aktivnosti neurona i depresije CNS-a. On se neselektivno vezuje za $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ i α_5 subjedinicu sadržećeg $GABA_A$ receptora, povećava otvaranje hloridnih jonskih kanala, čime se postiže da više hloridnih jona ulazi u neuron, uzrokujući hiperpolarizaciju postsinaptičke membrane i depresivni efekat CNS-a. Takođe vezuje se i za kalcijumsko zavisne kanale i značajno inhibiše depolarizaciju, koja je uslovljena preuzimanjem kalcijuma. Inhibiše i oslobađanje acetilholina i smanjuje oslobađanje prolaktina (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary).



Šema 4. Strukturna formula diazepama

Diazepam je visoko lipofilni lek koji se dobro distribuira kroz telo nakon administracije i brzo prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu. Diazepam se odlikuje linearnom farmakokinetikom (*Mandelli 1978*).

Prednosti diazepama u odnosu na druge benzodiazepame, su brz početak delovanja i visoka stopa efikasnosti, a relativno niska toksičnost kod predoziranja. Svoje

farmakološko mesto, diazepam je našao u lečenju anksioznosti, paničnih napada, nesanic, epileptičnih napada, spazma mišića, lečenju alkoholizma, lečenju konvulzija izazvanih predoziranje lekovima ili hemijskim otrovima, profilaksi febrilnih konvulzija kod dece i profilaksi i lečenju eklamptičnih napada trudnica. Diazepam nalazi primenu u postupku premedikacije određenih medicinskih procedura i hirurških intervencija, kako bi redukovali strah i napetost pacijenta, i kako bi tokom hirurškog zahvata došlo do amnezije (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary).

Diazepam se sreće u oralnoj, injekcionoj, inhalatornoj i rektalnoj formi. Oralno uzet diazepam se brzo resorbuje, brz je i početak delovanja. Intramuskularna apsorpcija je spora, nepotpuna i nestalna. Početak delovanja diazepam nakon intravenske administracije je 1 do 5 minuta, a nakon intramuskularne administracije 15 do 30 minuta.

Nakon oralne primene diazepam postiže pik u plazmi za 30-90 minuta, nakon intramuskularne primene za 30-60 minuta, a nakon rektalne primene za 10-45 minuta. Poluživot leka u plazmi je 20-50 sati. 96-99% apsorbovanog leka se vezuje za proteine plazme. Distribucija leka iznosi 2-13 minuta, vreme polueliminacije do 30 minuta. Volumen distribucije 1-3 l/kg (www.rxlist.com/valium-drug/clinical-pharmacology.htm).

Diazepam je veoma liposolubilno jedinjenje, koje se veoma dobro distribuira u organizmu nakon administracije. On lako prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu, i ekskretuje se i u majčino mleko. Nakon apsorpcije lek se redistribuira u mišiće i masno tkivo, a skladišti se u neke organe uključujući i srce. Akumulacija leka je izražena naročito kod fetusa i novorođenčadi u slučaju kad se diazepam hronično uzima u toku trudnoće i dojenja (*Jauniaux et al. 1996*).

Oksidativni metabolizam diazepam se odvija preko demetilacije, hidroksilacije i glukonizacije u jetri preko CYP₄₅₀ enzimskog sistema. Procesom metabolizma leka stvara se nekoliko farmakološki aktivnih metabolita. Najaktivniji metabolit je desmetildiazepam, a manje aktivni metaboliti su temazepam i oksazepam. Ovi metaboliti se konjuguju sa glukuronidom i ekstrahuju se primarno preko mokraće. Zbog postojanja aktivnih metabolita, serumski nivo diazepam, kao takav nije koristan u predviđanju efekta leka. Diazepam ima bifazični poluživot 1-3 dana i 2-7 dana sa aktivnim metabolitom desmetildiazepamom (*Andersson et al. 1994*).

Lek se ekskretuje putem mokraće i majčinog mleka. Vreme polueliminacije leka diazepam i desmetildiazepam raste signifikantno kod starijih osoba, rezultujući

produženim delovanjem i akumulacijom leka tokom ponovljenih administracija (*Dusci et al. 1990*).

Lek intereaguje sa drugim lekovima, a naročito sa supstancama koje imaju efekat na metabolički put jetrenog CYP₄₅₀ ili konjugaciju, te mogu da promenu i put metabolizma diazepama. Depresija CNS-a se povećava ako se diazepam uzima zajedno sa alkoholom, hipnotičkim sedativima, narkoticima, mišićnim relaksantima, antikonvulzivima, antipsihoticima i sedativnim antihistaminicima. Oralna kontracepcija smanjuje eliminaciju metabolita diazepama (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary).

Transport kroz placentu počinje još u 6. gestacijskoj nedelji trudnoće, pasivnom difuzijom. Prolaskom kroz placentu diazepam i njegov metabolit desmetildiazepam akumuliraju se u fetalnoj cirkulaciji sa nivoom većim jedan do tri puta nego što je nivo diazepama u maternalnom serumu, a akumulira se i u fetalnim tkivima tokom organogeneze. Sposobnost fetalnih tkiva da eliminišu diazepam i N-demetildiazepam je ograničena. U terminu ekvilibrijum između majke i fetusa dešava se unutar 10 do 15 minuta nakon intravenske administracije. Transplacentarna pasaža lekova u terminu je veoma brza, a ako se lek ordinira pri postojanju uterinih kontrakcija, dolazi do redukcije količine leka koji prolazi do fetusa (*Delmiš i sar. 2006, Briggs et al. 2001, Bakke et al. 1982*).

Primena diazepama u trudnoći kao anksiolitika nosi rizik razvoja rascepa nepca i usne u novorođenčadi, posebno ako se koristi u prvom trimestru trudnoće. U većem broju studija nije dokazana povezanost između upotrebe diazepama u trudnoći sa facijalnim malformacijama. Davanje diazepama tokom drugog trimestra trudnoće povećava rizik nastanka hemangioma i kardijalnih i cirkulatornih defekata intrauterino eksponirane dece (*McElhatton 1994*). Primena diazepama u kasnoj trudnoći ponavljanim dozama ili davanjem velike pojedinačne doze tokom porođaja može dovesti do sindroma mlitavog deteta, čiji su simptomi respiratorna depresija, apnea, hipotonija, hipotermija, letargija, teškoće sa sisanjem te apstinencijalni sindrom: intrauterina retardacija rasta, tremor, iritabilnost, hipertonija, hiperrefleksija, povraćanje, dijareja i promene EEG-a. Lečenje diazepamom tokom trudnoće može prouzrokovati oštećenje termogeneze, gubitak varijabiliteta srčanog rada i smanjenje fetalnih pokreta. Primena diazepama tokom trudnoće povećava učestalost žutice u intrauterino eksponirane dece, što je verovatno povezano sa indukcijom pojedinih enzima. Davanje diazepama za vreme porođaja obično nije praćeno štetnim

posledicama. Primena doze diazepama veće od 20 mg majci tokom porođaja može prouzrokovati neonatalnu hiperbilirubinemiju (*Đelmiš i sar. 2006, Briggs et al. 2001*).

Neželjeni efekat dizepam su anterogradna amnezija, sedacija, konfuzija, ataksija, tolerancija, hipotenzija, pogoršanje epileptičnih napada, depresije, refleksna tahikardija, promene libida, distonija. Dugotrajni efekti leka su tolerancija na lek, psihička i fizička zavisnost, kognitivni poremećaji.

Kontraindikacije za primenu leka su teška hiperventilacija, teška hepatična i renalna disfunkcija, teške respiratorne bolesti, sleep apnea, ataksija, teška depresija, psihoza, koma, šok, akutna intoksikacija alkoholom i narkoticima, miastenija gravis, autoimune bolesti, alergija i hipersenzitivnost (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

2. Ciljevi rada i hipoteze

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Da se ispita da li cefuroksim, ranitidin, metoklopramid i diazepam prolaze placentalnu barijeru i u kojoj meri.
2. Da se ispita da li bolesti poput hipertenzije i dijabetesa utiču na prodor cefuroksima, ranitidina, metoklopramida i diazepamama kroz placentu, ako prodor lekova kroz placentu postoji.
3. Da se ispita da li bolesti kao što su hipertenzija i dijabetes utiču na promenu farmakokinetike cefuroksima, ranitidina, metoklopramida i diazepamama.
4. Da se ispita da li primenjeni lekovi u premedikaciji kod carskog reza imaju neželjen uticaj na novorođenče.

Hipoteze istraživanja bile su:

1. Očekuje se da cefuroksim, ranitidin, metoklopramid i diazepam prolaze kroz placentu.
2. Očekuje se da bolesti kao što su hipertenzija i dijabetes utiču na prodor lekova kroz placentu.
3. Očekuje se promena farmakokinetike lekova kod hipertenzije i dijabetesa.
4. Očekuje se da primenjeni lekovi u premedikaciji carskog reza nemaju neželjene uticaje na novorođenče.

3. Materijal i metode

3.1. Odabir učesnica studije

3.1.1. Kriterijumi za uključivanje ispitanica u studiju

U studiju su bile uključene zdrave trudnice kod kojih se trudnoća završavala operativnim putem iz akušerskih indikacija (predhodni carski rez, fetomaternalna disproporcija, abnormalnosti položaja fetusa,...) kao i trudnoće sa arterijskom hipertenzijom (dijagnostikovanom pre ili u toku trudnoće) i šećernom bolešću (bilo da je postojala pre trudnoće ili je dijagnostifikovana u samoj trudnoći).

3.1.2. Kriterijumu za isključivanje ispitanice iz studije

Iz studije su isključene trudnice koje su u istoriji bolesti imale poznatu alergiju reakciju na lekove koji će biti primenjeni u studiji (diazepam, cefuroksim, metoklopramid i ranitidin), kao i trudnice sa abnormalnim jetrenim i renalnim funkcijama, trudnice koje nose višeploidnu trudnoću i trudnice koje su rodile novorođenčad sa anomalijama.

3.2. Etički aspekti planiranog ispitivanja

Protokol ispitivanja odobrio je Etički odbor Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine N^o100-08/9 i informisani pristanak potpisala je svaka trudnica pre uključivanja u studiju.

3.3. Preoperativna priprema trudnica

Sve trudnice koje su uključene u studiju pregledane su:

1. Anamnetstički (sa detaljnim osvrtom na bolesti od kojih eventualno boluju, terapije koje primenjuju, kao i informacije o postojanju eventualnih alergija na hranu i lekove)
2. Klinički (izmerena je telesna masa (TM), telesna visina (TV), izmerene su karlične mere, izmeren je krvni pritisak (TA) i urađena fetalna kardiotokografija (CTG))
3. Laboratorijski (kompletna krvna slika (KKS), urin, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, ukupni proteini u krvi, nivo glukoze u krvi (ŠUK), fibrinogen, faktori koagulacije, krvna grupa i Rh faktor)
4. Sonografski neposredno pre planiranog carskog reza.

Nakon obavljene preoperativne pripreme trudnice su bile pregledane i od strane interniste i anesteziologa u sklopu preoperativne pripreme, koja se uobičajeno obavlja na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, i podrazumevale je: laboratorijsku obradu trudnice, određivanje elektrokardiograma (EKG), auskultaciju srčanog rada i pluća i merenje krvnog pritiska (TA). Sve trudnice su imale pravo da se slobodno odluče u razgovoru sa anesteziologom o vrsti anestezije koju će primiti u toku carskog reza. Trudnicama koje su se odlučile za opštu anesteziju ordinirani su propofol, sukcinilholin i fentanil, a trudnicama koje su se odlučile za spinalnu anesteziju ordiniran je 0,5% bupivakain hidrohlorid.

Sve pacijentkinje uključene u studiju praćene su klinički i nakon carskog reza.

3.4. Izvođenje studije i prikupljanje uzoraka

Studija je izvedena kao prospektivna studija u periodu od 24.03.2011. do 30.10.2011. godine. Ukupno 75 trudnica je uključeno u studiju i podeljeno u tri grupe:

zdrave trudnice-kontrolna grupa (n=31), trudnice sa hipertenzijom (n=30) i trudnice sa dijabetesom (n=14).

Sve trudnice su u premedikaciji primile iste lekove koji su deo standardne kliničke procedure na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Trudnice su primile jednu dozu pola ampule diazepama intramuskularnom injekcijom (10mg/2ml), a intravenski su primile pojedinačne doze cefuroksima (1,5g), metoklopramida (10mg/2ml) i ranitidina (50mg/2ml).

Maternalna periferna venska krv u količini od 2 ml, prikupljena je u okviru 3 različita vremenska intervala preko braunile postavljene u kubitalnu venu, u toku anesteziološke pripreme u periodu premedikacije. Prvi uzorak maternalne krvi uzet je nakon aplikacije svih lekova koji su dati u premedikaciji (antibiotik, antiemetik, antracid i sedativ), a pre početka same operacije (t_1). Drugi uzorak maternalne krvi bio je uzet u toku operacije u trenutku klemovanja pupčanika novorođenčeta (t_2). Treći uzorak maternalne krvi bio je uzet nakon operacije i smeštaja pacijentkinje u šok sobu u toku uobičajene kontrole krvnih parametara operisane porodilje (t_3). Sva vremena uzorkovanja maternalne krvi zabeležena su u protokol ispitivanja.

Neonatalna krv iz umbilikusa uzorkovana je i iz arterije umbilikalis i iz vene umbilikalis, iz presečenog dela pupčanika nakon klemovanja pupčanika, a nakon ekstrakcije posteljice. Vreme uzorkovanja zabeleženo je kao vreme klemovanja pupčanika (t_4 , t_5).

Uzorci krvi su sakupljeni u vakumsku epruvetu obloženu antikoagulantom etilen- diamino-tetra sirćetna kiselinom (EDTA).

Po rođenju novorođenče je zbrinuto i pregledano od strane pedijatra. Prilikom pregleda izvršena je procena vitalnih parametara novorođenčeta, te je isto ocenjeno od strane pedijatra u prvom i petom minutu Apgar skorom (AS) (procena stanja novorođenčeta na osnovu srčane radnje, boje kože, refleksa, mišićnog tonusa i disanja), izvršena je procena gestacijske starosti novorođenčeta, a potom je izmerena i telesna masa (TM) i dužina (TD) novorođenčeta.

3.5. Priprema uzoraka plazme za analizu

Procedura obrade uzorkovane krvi i trudnica i novorođenčadi bila je identična. Od svakog para majka-dete ukupno je analizirano po 5 uzoraka. Uzorci krvi od majke uzimani su u tri vremenske tačke: nakon davanja leka (t_1 , minuta), u momentu ekstrakcije deteta (t_2 , minuta) i nakon porođaja (t_3 , minuta). Uzorci krvi deteta uzimani su nakon porođaja iz pupčane vene (v. umbilicalis) i pupčane arterije (a. umbilicalis). Pre same analize uzoraka, uzorci krvi su zaštićeni od svetlosti, centrifugirani 5 minuta na 3000 obrtaja, a dobijen supernatant plazme zamrzavan je u plastičnim epruvetama na -20°C , do prikupljanja dovoljnog broja uzoraka za analizu na HPLC uređaju sa DAD detektorom.

Prikupljeni uzorci plazme analizirani su na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu metodom tečne hromatografije visokih performansi (High-performance liquid chromatography - HPLC).

U svakom uzorku plazme merena je koncentracija metoklopramida, ranitidina, diazepama i cefuroksima. Ekstrakcijom hloroformom su dobijeni uzorci u kojima je merena koncentracija metoklopramida, ranitidina i diazepama (liposolubilni lekovi), dok je korišćenjem vodenog rastvora trihlorsirćetne kiseline izdvojen iz plazme cefuroksim (hidrosolubilni lek).

3.6. Ekstrakcija lekova iz uzorka

Pre samog početka analize lekova iz uzoraka plazme vršena je ekstrakcija lekova, postupkom koji se razlikovao kod liposolubilnih (diazepam, metoklopramid, ranitidin) i hidrosolubilnih lekova (cefuroksim).

3.6.1. Ekstrakcija cefuroksima iz uzoraka plazme

Ekstrakcija hidrosolubilnog cefuroksima vršena je postupkom tečno-tečne ekstrakcije. Procedura proteinske precipitacije vršena je dodavanjem 75 μ l trihlor sirćetne kiseline (TCA) u 0,3ml plazme. Smeša je homogenizovana mešanjem u vorteksu 30 sekundi. Nakon homogenizacije uzorci su centrifugirani po 5 minuta na 10000 obrtaja u sekundi. Donji hloroformski sloj (0,4 ml) je prenošen nakon centrifugiranja u druge konične epruvete, propisno obeležene koje se potom ređaju u vodeno kupatilo zagrejano na 40°C. Kada hloroform upari, radi se rekonstrukcija dodatkom 100 μ l mobilne faze. U HPLC je injektovano 10 μ l.

3.6.2. Ekstrakcija ranitidina, metoklopramida i diazepama iz uzoraka plazme

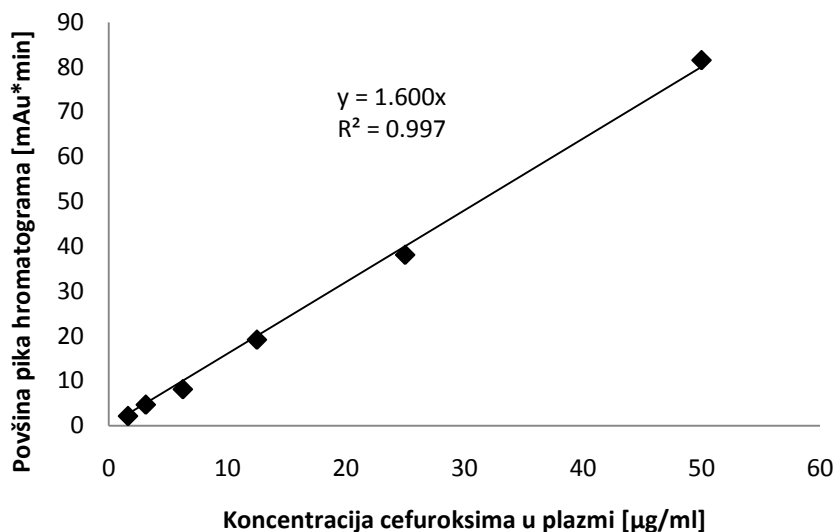
Ekstrakcija liposolubilnih lekova vršena je postupkom tečno-tečne ekstrakcije. Najpre je u 0,5 ml uzorka plazme dodato je 0,5ml rastvora smeše 5M natrijum hidroksida (NaOH) i 3M natrijum hlorida (NaCl). Smeša je mešana 30 sekundi na vorteksu, nakon čega je dodato 2,5 ml hloroforma za ekstrakciju, nakon čega je uzorak homogenizovan 90 sekundi. Nakon homogenizacije uzorci su centrifugirani 10 minuta na 10 000 obrtaja u sekundi. Donji hloroformski sloj (1,5ml) je prenet nakon centrifugiranja u konične kivete, propisno obeležene, koja su potom ređane u vodeno kupatilo i zagrejane na 60°C. Pre injektovanja uzorka u HPLC sistem, upareni uzorci su rekonstruisani sa 100 μ l mobilne faze, a zatim je 20 μ l uzorka injektovano u HPLC.

3.7. Analiza uzoraka

3.7.1. Analiza cefuroksima na HPLC uređaju

Određivanje koncentracije cefuroksima vršeno je na HPLC uređaju po ranije publikovanim metodama (*Al-Said 2000, Szlagowska 2010*). Analiza je rađena na HPLC uređaju marke *Dionex*. Korišćena je ODS *Hypersil* kolona (*Agilent 100 mmx2,1 mm, 5µm*) sa ODS predkolonom (*Agilent; 20 mmx2,1 mm, 5µm*). Mobilna faza se sastojala od 50 mM kalijum dihidrogen fosfat pufera (pH 3, podešeno sa KCl) i acetonitrila u odnosu 90:10 (v/v). Protok je iznosio 0,4 ml/min. Analiza je vršena na sobnoj temperaturi (25°C) na 275 nm.

Limit detekcije (LOD) bio je 0,1 µg/ml, a limit kvantifikacije (LOQ) 0,2 µg/ml sa prinosom od 89,66±2,48%. Kalibraciona kriva je postavljena na koncentracionoj stopi od 0,2-60 µg/ml. (*Grafikon 1.*)



Grafikon 1. Kalibraciona kriva za cefuroksim

3.7.2. Analiza ranitidina, metoklopramida i diazepama na HPLC uređaju

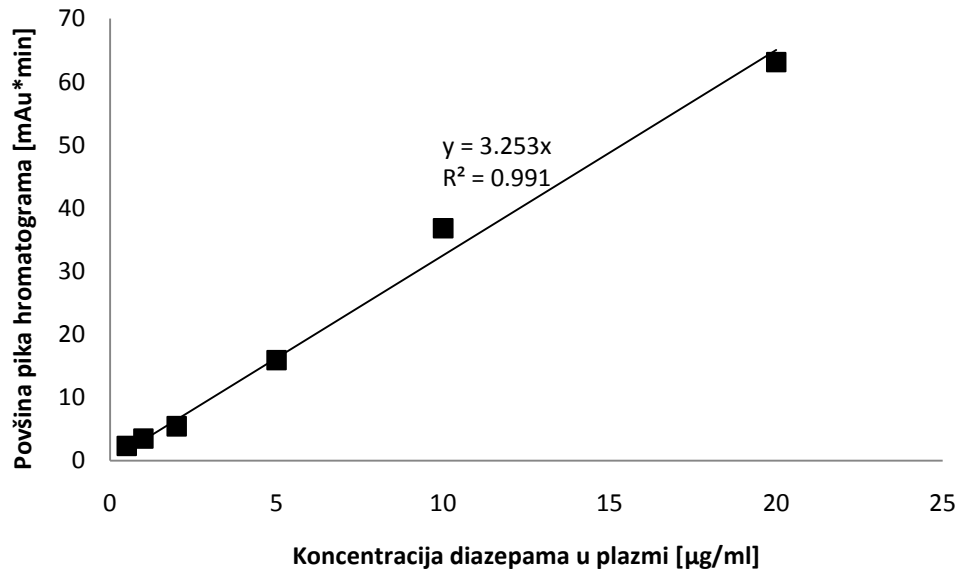
Koncentracija ranitidina, metoklopramida i diazepama su merene simultano korišćenjem HPLC, ranije publikovanih metoda i prilagođenih simultanom merenju ovih jedinjenja (*Rouini 2008, El-Sayed et al. 1994, Campanero et al. 1998*). Ista metoda ekstrakcije je korišćena za izdvajanje sva tri jedinjenja. Merenje je rađeno na HPLC uređaju marke Dionex, korišćenjem ODS *Hypersil* kolone (Agilent, 100mmx2,1 mm, 5 µm). Uzorak je dva puta injektovan i analiza je vršena korišćenjem dve mobilne faze. U prvoj analizi sa istom mobilnom fazom mereni su metoklopramid i diazepam, a u drugom injektovanju sa promenjivom mobilnom fazom merena je koncentracija ranitidina.

Mobilna faza za diazepam i metoklopramid sastojala se od 50 mM kalijum dihidrogen fosfata (pH 3) i acetonitrata u odnosu 65:35 (v/v). Mobilna faza za ranitidin se sastojala od 50 mM rastvora kalijum dihidrogen fosfata (pH 3) i acetonitrila u odnosu 94:6 (v/v), uz dodatak mobilnoj fazi 2 ml 0,2% rastvora tri etilen amina (TEA).

Protok je uvek iznosio 0,4 ml/min, a analiza je vršena na 25°C na UV 313 nm (ranitidin), 273 nm (metoklopramid) i 230 nm (diazepam).

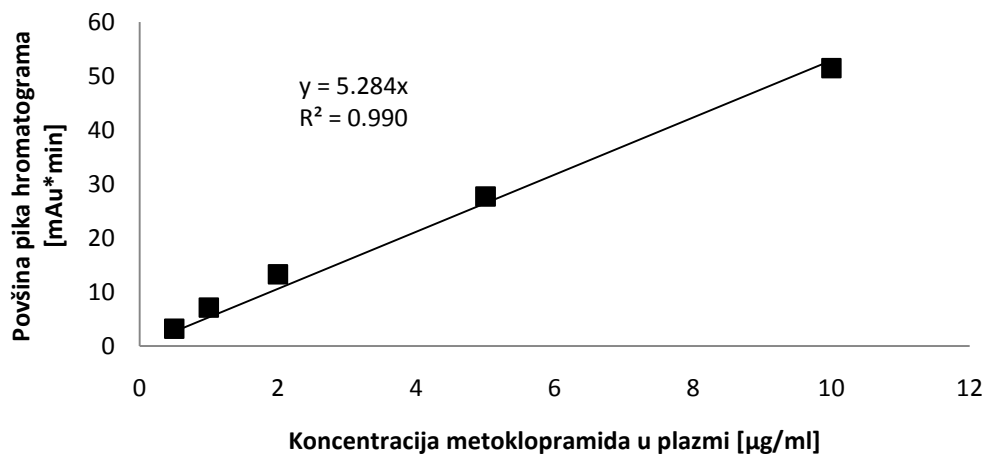
Pri ovim uslovima retenciono vreme za diazepam je iznosilo 7,5 minuta, za metoklopramid 1,9 minuta, a retenciono vreme za ranitidin je iznosilo 15,4 minuta.

Za diazepam LOD je iznosio 0,005 µg/ml, dok je prinos ekstrakcije bio 94,33±2,12. Kalibraciona kriva diazepama bila je linearna u ispitivanom opsegu 0,01-20 µg/ml. (*Grafikon 2.*)



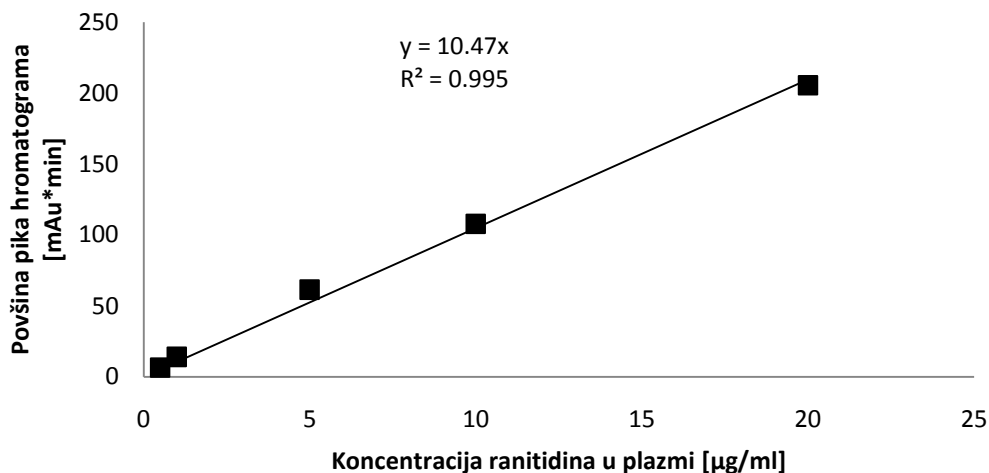
Grafikon 2. Kalibraciona kriva diazepama

Za metoklopramid LOD je iznosio 0,002 µg/ml, a LOQ 0,01 µg/ml, dok je prinos ekstrakcije bio 91,02±3,03. Kalibraciona kriva metoklopramida bila je linearna u ispitivanom opsegu 0,01-10 µg/ml. (Grafikon 3.)



Grafikon 3. Kalibraciona kriva metoklopramida

Za ranitidin LOD je iznosio 0,001 $\mu\text{g/ml}$, dok je prinos ekstrakcije bio $98,22 \pm 4,31$. Kalibraciona kriva ranitidina bila je linearna u ispitivanom opsegu 0,005-20 $\mu\text{g/ml}$. (Grafikon 4.)



Grafikon 4. Kalibraciona kriva ranitidina

3.8. Statistička analiza i predstavljanje rezultata

Sve vrednosti su iskazane u okviru standardne devijacije. Rezultati su analizirani ANOVA testom preko SPSS 17.0 (Systat Software Inc., San Jose, CA) i prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija (sr. vred \pm SD). Razlike su iskazane kao signifikantne ako je $p \leq 0,05$. Površina ispod krive računata je trapezoidnim metodom uz pomoć WinNonLin (verzija 4.1; SCI software, Pharsight Corp., Gary NC, USA).

3.9. Farmakokinetičke analize

Farmakokinetički podaci koji su korišteni u analizi su površina ispod krive koncentracija-vreme (AUC_{0-t}), poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$), srednje vreme zadržavanja leka u organizmu (MRT), volume distribucije (Vd) i klirens leka (Cl), a računati su

programom *WinNonLin* (version 5.0.1., SCI software, Pharsight Corporation, Garz, NC, USA).

Površina ispod krive koncentracija - vreme računata je trapezoidnim metodom

Na podatke promene koncentracije u toku vremena primenjena je nekompartmentna analiza. Ukupna površina ispod krive koncentracija-vreme do merenog vremena (AUC_{0-t}) je izračunata korišćenjem trapezoidalnog metoda. (Formula 1.)

$$AUC_{0-t} = \int_0^t C_{pt} * dt \quad \text{(Formula 1.)}$$

Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) je računato preko konstante eliminacije λ_z (Formula 2.)

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z} \quad \text{(Formula 2.)}$$

Srednje vreme zadržavanja leka u organizmu (MRT) je računato preko $AUC_{0-\infty}$. (Formula 3.)

$$MRT = \frac{AUMC_{0-t}}{AUC_{0-t}} \quad \text{(Formula 3.)}$$

Ukupan klirens leka (CL) je računat kao (Formula 4.)

$$Cl = \frac{Doza}{AUC_{0-\infty}} \quad \text{(Formula 4.)}$$

Volumen distribucije (Vd) je određen korišćenjem date doze leka i izračunate $AUC_{0-\infty}$ (Formula 5.).

$$Vd = \frac{Doza}{AUC_{0-\infty} * \lambda_z} \quad \text{(Formula 5.)}$$

Prolaz lekova kroz placentarnu barijeru određivan je preko feto-maternalnog odnosa koncentracije lekova (c_v/c_m) koji je računat tako što je deljena koncentracija leka u neonatalnoj umbilikalnoj venskoj krvi sa vrednostima koncentracije leka u majčinoj venskoj krvi, koje su određene u momentu porođaja. Zadržavanje leka u organizmu

novorođečeta je određivano je preko odnosa koncentracije leka u umbilikalnoj arterijskoj i umbilikalnoj venskoj krvi (c_a/c_v).

Da bi se mogla pratiti specifična raspodela lekova u organizmu u odnosu na njihovu lipofilnost (diazepam, metoklopramid i ranitidin) i hidrofilnost (cefuroksim) svi farmakokinetički parametri su praćeni u odnosu na demografske karakteristike majke i deteta. Uzimani su za majku demografski podaci visina (m), telesna težina (kg) i starost, odnosno za dete dužina (cm), gestacijski uzrast (dani gestacije po poslednjoj menstruaciji) i telesna težina (kg), kao i Apgar vrednost u 1 i 5. minutu.

Takođe su računane i vrednost indeksa telesne težine (*Body Mass Index*, BMI, kg/m^2), mršavu mišićnu masu (*Lean Body Weight*, LBW, kg) i telesne površine (*Body Surface Area*, BSA, m^2) i to korišćenjem formula x, x (a i b) i x respektivno (*Rouini et al. 2008, El-Sayed et al.1994, Campanero et al.1998, Al-Said et al. 2000, Szlagowska et al.2010*):

Indeks telesne težine

$$BMI = \frac{\text{telesna težina (kg)}}{\text{visina (cm}^2\text{)}} \quad \text{(Formula 6.)}$$

Mršavu mišićnu masa je računata Hjumovom jednačinom:

$$LBW (\text{žene}) = 0.452 * (\text{telesna težina, kg}) + 0.147 * (\text{visina, cm}) - 7.3 \quad \text{(Formula 7.)}$$

Odnosno za žene preko 30 godina:

$$LBW (\text{žene}) = (0.29569 * (\text{telesna težina, kg})) + (0.41813 * (\text{visina, cm})) - 43.2933$$

(Formula 8.)

Površina tela je računata Bojdovom jednačinom:

$$BSA = 0.000327 * \text{telesna težina (g)}^{(0.7285 - 0.0188 \log_{10} \text{telesna težina (g)})} * \text{visina (cm)}$$

(Formula 9.)

4. Rezultati

Dobijeni rezultati rad su obrađeni statistički i prikazani tabelarno i grafički.

4.1. Demografske karakteristike

Demografske karakteristike trudnica po grupama prikazane su u *tabeli 1*. Prosečna starost trudnica u kontrolnoj grupi bila je 31.03 ± 4.13 , u hipertenzivnoj grupi 33.87 ± 5.72 , i u dijabetičnoj grupi 32.14 ± 5.79 . Nema statističke značajne razlike u starosti trudnica između ispitivanih grupa. Kod svih trudnica zabeležen je uredan tok trudnoće i rodile su po jedno zdravo novorođenče. Demografske karakteristike trudnica po grupama prikazane su u *tabeli 1*.

Tabela 1. Zbirni prikaz demografskih karakteristika trudnica (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max)).

Karakteristike trudnica	Kontrolna grupa [n=31]	Hipertenzivna grupa[n=30]	Dijabetična grupa [n=14]
Starost [godine]	31.03 \pm 4.13 (23-40)	33.87 \pm 5.72 (20-42)	32.14 \pm 5.79 (24-41)
Visina [m]	1.65 \pm 0.078 (1.52-1.81)	1.66 \pm 0.059 (1.51-1.80)	1.65 \pm 0.065 (1.53-1.78)
Težina [kg]	79.97 \pm 14.09 (60-136)	95.71 \pm 22.69 (51-142)#	87.00 \pm 21.51 (60-127)
BSA [m ²]*	1.87 \pm 0.23 (1.09-2.59)	2.087 \pm 0.28 (1.48-2.62)	1.97 \pm 0.27 (1.61-2.45)
BMI	29.19 \pm 4.72 (21.30-41.51)	34.91 \pm 7.34 (21.11-51.56)#	31.77 \pm 7.47 (22.32-44.47) Δ
LBW**	49.84 \pm 6.07 (40.78-72.87)	53.35 \pm 9.78 (42.08-71.71)	35.6 \pm 3.09 (30.7-42.27) ### Δ
Sistolni pritisak (mmHg)	111.3 \pm 11.9 (90-130)	150.0 \pm 14.3 (130-180) #	120.0 \pm 16.4 (90-150) Δ
Dijastolni pritisak (mmHg)	70.6 \pm 8.5 (60-80)	96.7 \pm 8.8 (80-120) #	73.6 \pm 9.3 (60-90) Δ

*Bojdova formula $BSA = 0.000327 * weight (g)^{(0.7285 - 0.0188 \log_{10} weight (g))} * height (cm)$

** LBW (žene <30 godina) = 0.452(telesna masa, kg)+0.147(telesna visina, cm)-7.3

LBW (žene >30 godina) = (0.29569*(telesna masa, kg))+(0.41813*(telesna visina, cm)-43.2933)

#kontrolna grupa vs. hipertenzivna grupa, $p \leq 0.05$

##kontrolna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$

Δ hipertenzivna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$

Hipertenzivne trudnice imale su značajno veću telesnu masu u odnosu na kontrolnu grupu trudnica, kao i indeks telesne mase (BMI), koji je bio značajno veći u odnosu na kontrolnu i dijabetičnu grupu. Mršava mišićna masa (*lean body weight*; LBW), ukazuje na vrednost čiste mišićne mase, bez masnog tkiva, koja je kod

dijabetičnih trudnica bila je značajno niža. Vrednost LBW je bila statistički niža i kod dijabetičnih trudnica, dok između ostalih grupa nije bilo razlike.

Telesna visina u ispitivanim grupama iznosila je od 1.51 m do 1.81 m, i između ispitivanih grupa nije bilo signifikantne statističke razlike.

Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u hipertoničnih trudnica bile su značajno više u odnosu na dijabetične trudnice i trudnice iz kontrolne grupe.

Novorođenčad su komparirana prema dužini, težini i telesnoj površini (*Body Surface Area*; BSA). Demografske karakteristike novorođenčadi po grupama prikazane su u *tabeli 2*.

Tabela 2. Zbirni prikaz demografskih karakteristika neonatusa i Apgar skor (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max)).

Karakteristike novorođenčadi	Kontrolna grupa [n=31]	Hipertenzivna grupa [n=30]	Dijabetična grupa [n=14]
Dužina [cm]	49.84 \pm 1.97 (45-53)	48.43 \pm 3.03 (42-53)	49.43 \pm 3.95 (41-54)
Težina [kg]	3.49 \pm 0.51 (2.27-4.54)	3.12 \pm 0.88 (1.73-4.65)	3.54 \pm 0.75 (1.83-4.50)
BSA [m ²]*	0.22 \pm 0.002 (0.10-0.17)	0.21 \pm 0.04 (0.13-0.14)	0.23 \pm 0.03 (0.13-0.14)
Apgar score (1 min)	8.97 \pm 1.36 (5-10)	7.9 \pm 1.33 (5-10) #	8.79 \pm 1.26 (6-10)
Apgar score (5 min)	9.58 \pm 0.83 (7-10)	8.83 \pm 0.90 (7-10) #	9.43 \pm 0.82 (7-10)
Gestacijska starost (dani)	277.1 \pm 5.4 (270-296)	265.53.1 \pm 16.7 (220-287) #	267.8 \pm 5.1 (257-275) ##
Pol neonatusa (muški/ ženski)	14/17	22/8	8/6

*Bojdova formula $BSA = 0.000327 * weight (g)^{(0.7285 - 0.0188 \log_{10} weight (g))} * height (cm)$

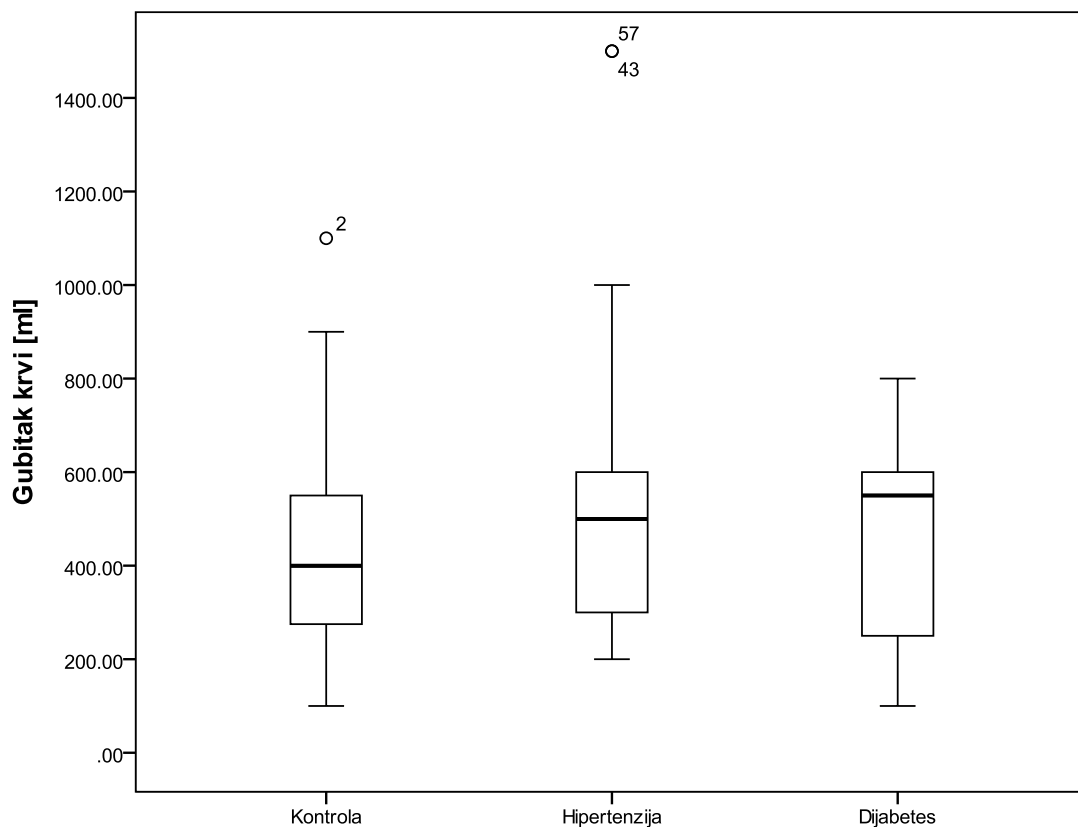
#kontrolna grupa vs. hipertenzivna, $p \leq 0.05$

##kontrolna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$

Statistička analiza pokazala je da ne postoji razlika u dužini i težini novorođenčadi po grupama, a nije bilo razlike ni u BSA novorođenčadi.

AS meren u 1. i 5. minutu nakon porođaja u većine novorođenčadi pokazao je normalne vrednosti. U kontrolnoj grupi bilo je dva novorođenčeta sa AS 6 u 1. minutu i jedno novorođenče sa ocenom 5. U dijabetičnoj grupi bilo je jedno novorođenče sa sa AS 6 u 1. minutu, dok je dva novorođenčeta u hipertenzivnoj grupi imalo AS 5. Sva novorođenčad su u 5. minutu nakon porođaja imala AS 7 ili veći. Međutim u statističkoj

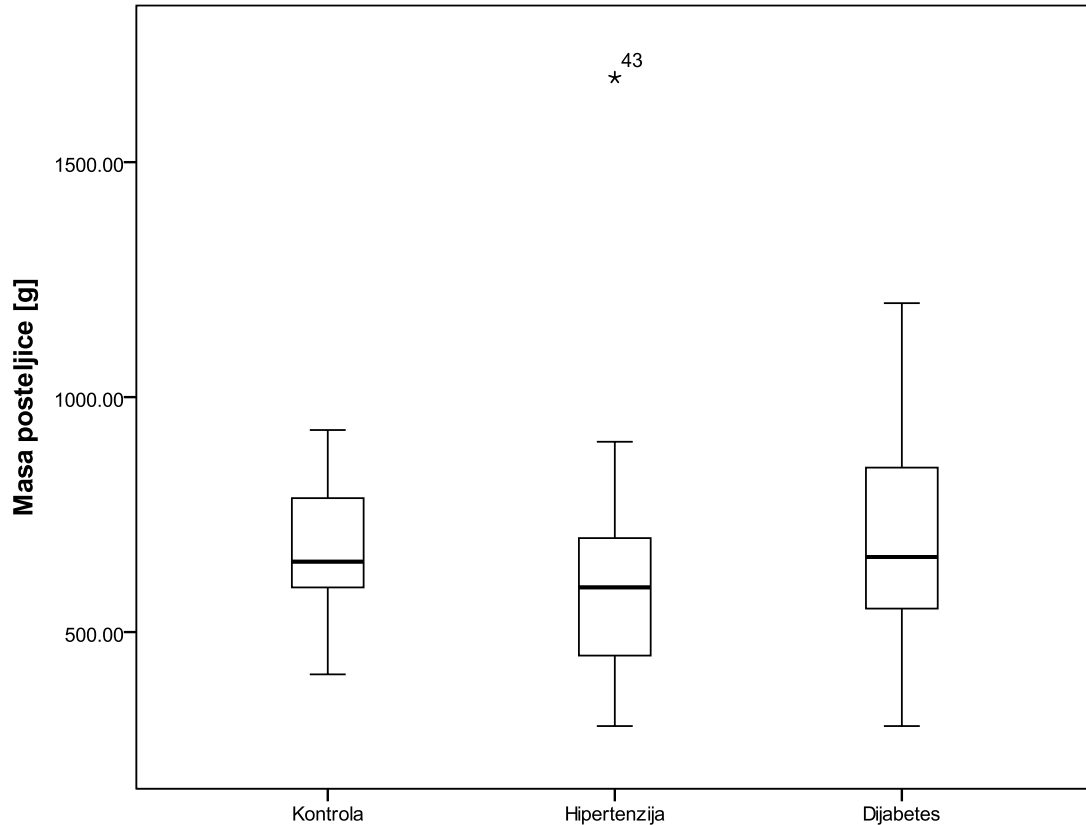
obradi niži AS zabeležen je u hipertenzivnoj grupi i u prvom i u petom minutu, i ta vrednost je bila statistički niža nego u kontrolnoj grupi novorođenčadi. Novorođenčad iz hipertenzivnih i dijabetičnih trudnoća rođena su statistički značajno ranije od novorođenčadi iz kontrolne grupe. Dok u kontrolnoj grupi nije bilo novorođenčadi rođenih pre termina (pre 37. gestacijske nedelje), u hipertenzivnoj grupi rođeno je pre termina 8 novorođenčadi (8/30), dok je u dijabetičnoj grupi jedno novorođenče rođeno pre termina (1/14). Porođaji visoko rizičnih trudnica planirani su od strane akušera, prvenstveno zbog rizika koje ove trudnoće nose kako po zdravlje majki tako i po zdravlje novorođenčadi.



Grafikon 5. Grafički prikaz gubitka krvi tokom operacije po grupama.

U toku porođaja meren je gubitak krvi koji je kod kontrolne grupe iznosio 432.26 ± 234 (100-1100) ml, kod hipertenzive 543.33 ± 316.7 (200-1500) ml, a kod dijabetične grupe gubitak je bio 475.01 ± 219.05 (100-800) ml (Grafikon 5). Iako su

gubici krvi u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi težili višim vrednostima u odnosu na kontrolnu grupu, nema statistički značajnih razlika u gubitku krvi između ispitivanih grupa.

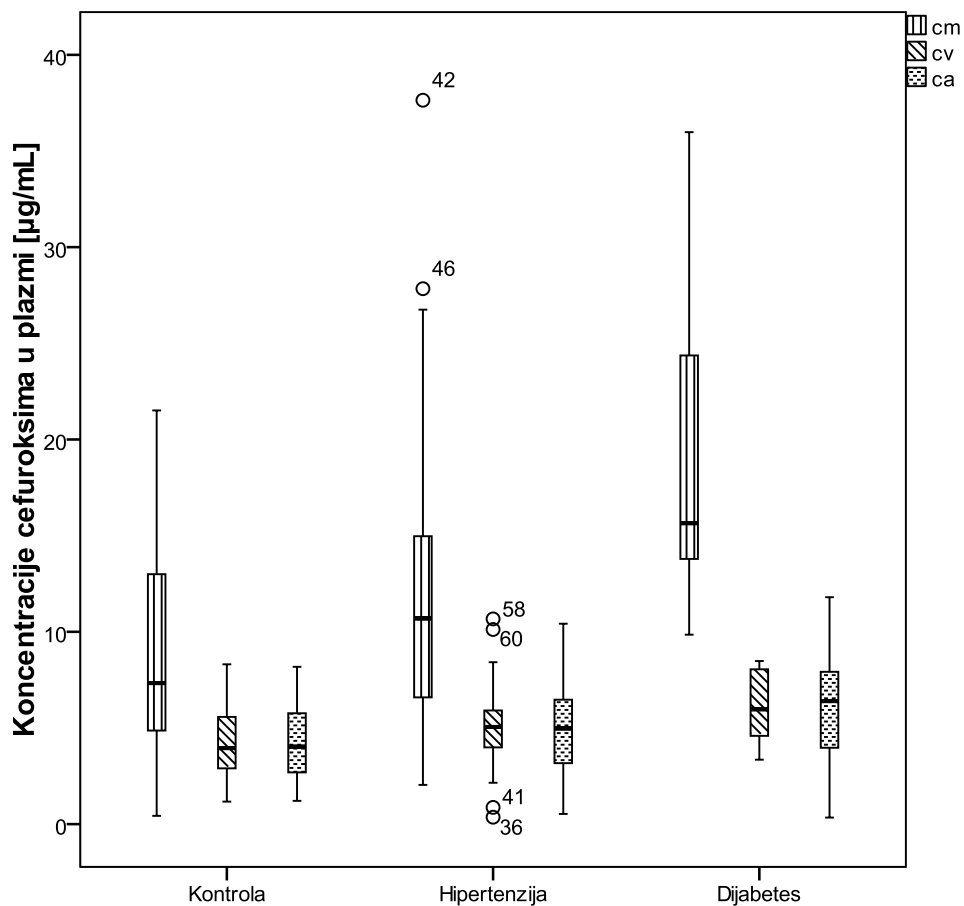


Grafikon 6. Grafički prikaz težina posteljice po grupama.

Nakon porođaja merena je masa posteljice. Težina posteljice u kontrolnoj grupi iznosila je 679.03 ± 133.1 (410-930) g, u hipertenzivnoj grupi 616.17 ± 255.3 (300-1680) g, a u dijabetičnoj grupi 697.14 ± 241.83 (300-1200) g (*Grafikon 6.*). Izmerene vrednosti posteljice po grupama nisu se statistički razlikovale.

4.2. Farmakokinetička analiza cefuroksima

Sve trudnice preoperativno su primile 1,5 g cefuroksima intravenski. Kako je cefuroksim hidrosolubiln lek, doziranje je predstavljeno normalizovanom dozom po mršavoj mišićnoj masi (LBW; mg/kg). Normalizovana doza cefuroksima u dijabetičnog grupi bila je statistički veća u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu trudnica (kontrola grupa $30,40 \pm 3,22$ (20,59-36,79) mg/kg LBW; hipertenzivna grupa $27,89 \pm 4,04$ (20,92-35,64) mg/kgLBW; dijabetična grupa $42,42 \pm 3,61$ (35,49-48,86) mg/kg LBW).



Grafikon 7. Prikaz vrednosti koncentracija cefuroksima ($\mu\text{g/ml}$) iz plazme majčine venske krvi (C_m), neonatalne krvi iz umbilikalne vene (C_v) i umbilikalne arterije (C_a) [beli kružići su outlier vrednosti].

Prosečne koncentracije cefuroksima u plazmi majki (C_m) na porođaju bile su $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ (kontrola grupa $8,82 \pm 5,47$ l (5,43-21,51) $\mu\text{g/ml}$; hipertenzivna grupa

11.75±5.31 (4.04-23.64) µg/ml; dijabetična grupa 19.40±7.56 (9.85-30.98) µg/ml). Koncentracija cefuroksima u krvi dijabetičarki bila je statistički viša u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu (*Grafikon 7.*).

Koncentracija cefuroksima u veni umbilikalis (C_v) u kontrolnoj grupi bila je 4.48±2.07 (1.17-8.31) µg/ml, u hipertenzivnoj grupi 5.32±2.33 (2.87-10.67) µg/ml i u dijabetičnoj grupi 6.05±1.87 (3.35-8.48) µg/ml. Iako je koncentracija cefuroksima u veni umbilikalis novorođenčadi iz dijabetičnih trudnoća težila višoj vrednosti, ona se statistički nije razlikovala u odnosu na koncentracije leka u veni umbilikalis novorođenčadi iz drugih grupa (*Grafikon 7.*).

Koncentracije cefuroksima u arteriji umbilikalis (C_a) u kontrolnoj grupi bila je 4.40±1.99 µg/ml (1.21-8.18), u hipertenzivnoj grupi 5.25±2.51 µg/ml (2.92-10.42) i u dijabetičnoj grupi 6.015±3.13 µg/ml (3.34-11.8). Koncentracija cefuroksima u arteriji umbilikalis novorođenčadi iz dijabetičnih trudnoća težila je višoj vrednosti, ali se nije statistički razlikovala od koncentracije leka u arteriji umbilikalis u ostalim grupama (*Grafikon 7.*)

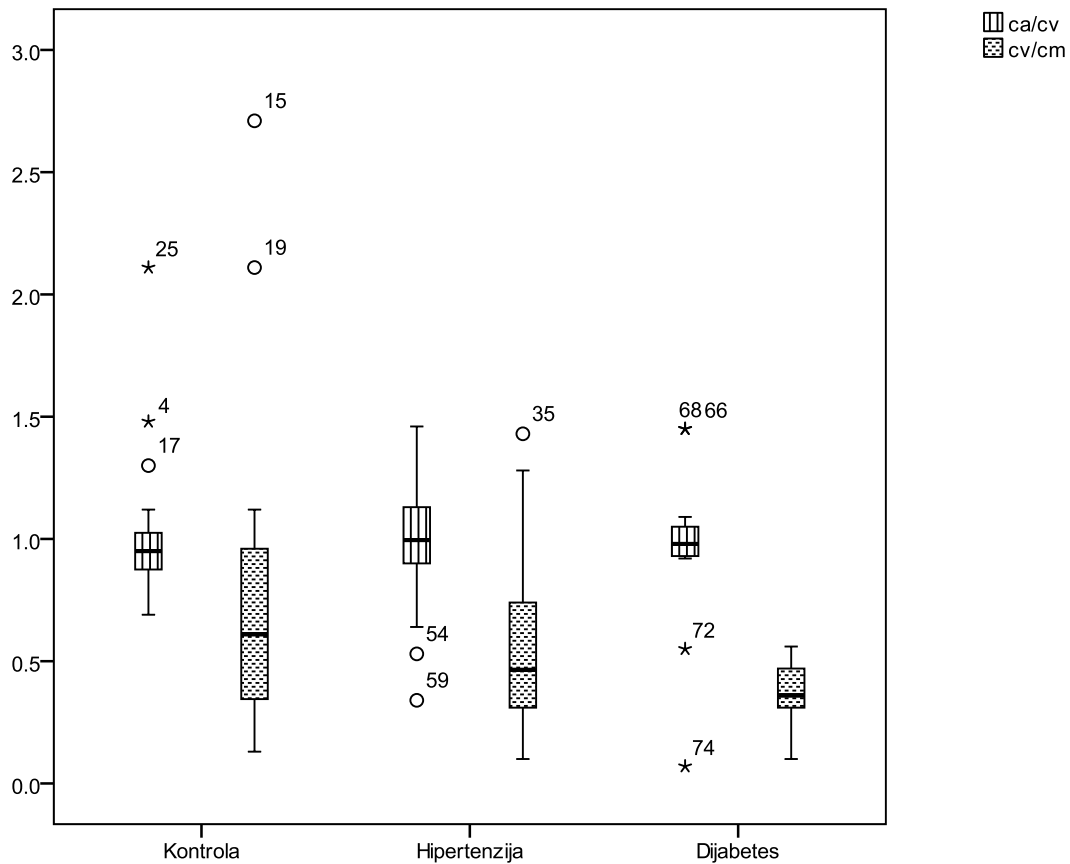
Vremena uzorkovanja majčinih uzoraka krvi pokazuje veliku standardnu devijaciju i prikazana su u *tabeli 3.* Studija je rađena tako da ne ometa normalnu operativnu procedure što je rezultiralo vremenskom varijabilnošću.

Tabela 3. Prikaz vremena uzorkovanja krvi trudnica po grupama t₁, t₂ i t₃ (min) (srednja vrednost±standardna devijacija (min-max))

Vreme uzorkovanja krvi (min)	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
t ₁	81.00±58.38 (19-240)	51.04±49.82 (7-197)	28.00±16.30 (6-64) ^{##}
t ₂	114.18±62.41 (29-295)	84.36±53.27 (17-242)	57.58±33.51 (17-136) ^{##}
t ₃	185.44±63.66 (70.0-335.0)	150.91±69.34 (74.0-320.0)	128.75±25.76 (91.0-170.0) ^{##Δ}

^{##}dijabetična grupa vs. kontrolna grupa, p≤0.05

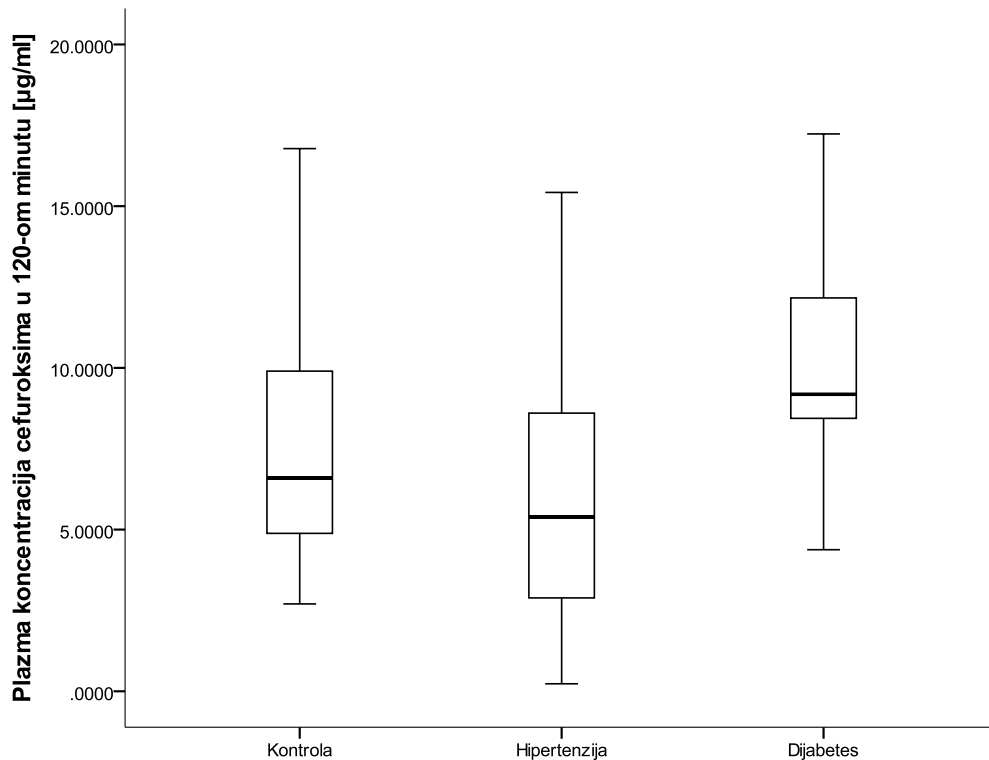
^Δdijabetična grupa vs. hipertenzivna grupa, p≤0.05



Grafikon 8. Prikazi neonatalnog umbilikalnog arterio-venskog odnosa cefuroksima u plazmi (C_a/C_v) i feto-meternalnog koncentracionog odnosa cefuroksima (C_v/C_m) po grupama (crne zvezde predstavljaju ekstremne slučajeve, a beli kružić predstavlja outlier vrednosti)

Koncentracioni odnos cefuroksima između arterije i vene umbilikalis (C_a/C_v) u sve tri grupe bio približan jedinici, i nije bilo značajnih razlika između grupa (kontrolna grupa 1.01 ± 0.3 ; hipertenzivna grupa 1.00 ± 0.3 ; dijabetična grupa 0.95 ± 0.3). U našoj studiji hipertenzija i dijabetes majki nisu imali uticaj na akumulaciju cefuroksima u novorođenčetu (Grafikon 8.).

Feto-meternalni odnos (C_v/C_m) bio je statistički niži u dijabetičnoj grupi u poređenju sa kontrolnom i hipertenzivnom grupom (kontrolna grupa 0.62 ± 0.3 ; hipertenzivna grupa 0.63 ± 0.4 ; dijabetična grupa 0.35 ± 0.1). Vrednosti feto-meternalnog odnosa ukazuje na nizak placentalni transfer cefuroksima koji se i očekuje kod hidrofilnih lekova (Grafikon 8.).



Grafikon 9. Prikazi normalizovanih koncentracija cefuroksima u plazmi majki po grupama u 120 minutu

Normalizovane koncentracije cefuroksima na 120 minuta od vremena ordiniranja leka u plazmi majki bile su statistički značajno više u dijabetičnoj grupi trudnica u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu, koje se međusobno nisu razlikovale (kontrolna grupa 7.61 ± 3.96 (2.7-16.78) $\mu\text{g/ml}$; hipertenzivna grupa 6.05 ± 3.99 (2.23-15.42) $\mu\text{g/ml}$; dijabetična grupa 10.40 ± 3.48 (4.38-17.23) $\mu\text{g/ml}$) (Grafikon 9.). MIC cefuroksima koja iznosi $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ za većinu patogena odgovornih za nastanak infekcija u akušerstvu imalo je 10/31 trudnica u kontrolnoj grupi, 11/30 trudnica u hipertenzivnoj grupi i 12/14 trudnica dijabetične grupe.

Koncentracija leka u plazmi u nultom vremenu (C_0) i srednje vreme zadržavanja cefuroksima (MRT_{0-13}) se nisu statistički razlikovali između grupa. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) bilo je statistički značajno kraće, a vrednosti klirensa (Cl) statistički više u hipertenzivnoj grupi u odnosu na kontrolnu i dijabetičnu grupu. Volumen distribucije (V_d) bio je u hipertenzivnoj grupi statistički veći u poređenju sa dijabetičnom grupom ali ne i sa kontrolnom grupom. U dijabetičnoj grupi vrednosti Cl je bila

statistički manja, a $t_{1/2}$ statistički veće u poređenju sa hipertenzivnom grupom, ali nije bilo statističke razlike u poređenju sa kontrolnom grupom (*Tabela 4.*).

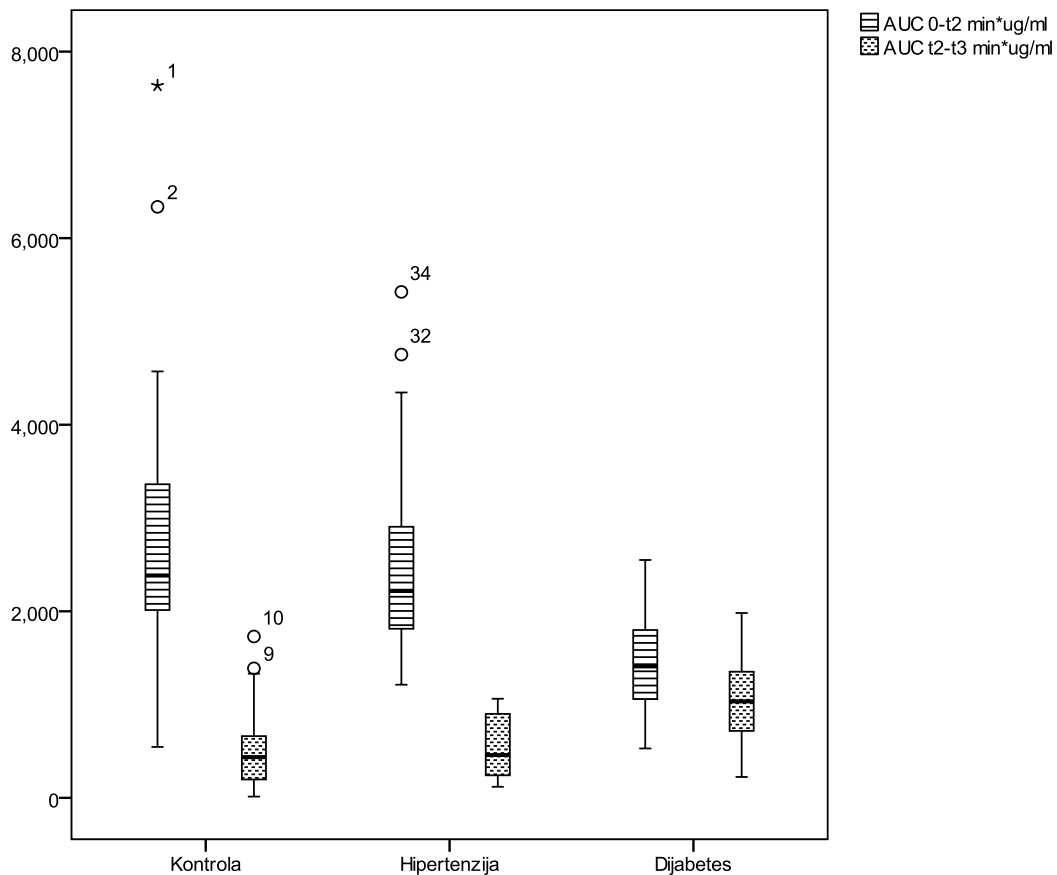
Tabela 4. Zbirni prikaz farmakokinetičkih parametara cefuroksima nakon aplikacije 1500 mg intravenski trudnicama (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max)).

Farmakokinetički parametri cefuroksima	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
MRT 0-t₃ [min]	38.64 \pm 19.56 (8.11-90.49)	36.29 \pm 13.93 (19.79-76.91)	44.63 \pm 9.84 (30.87-62.00)
t_{1/2} [min]	80.21 \pm 34.30 (34.3-186.81)	57.02 \pm 22.59 (20.68-93.33) #	91.02 \pm 31.05 (49.62-145.61) Δ
Vd [ml/kg LBW]	1034.48 \pm 575.47 (23.2-2472.6)	1155.38 \pm 459.95 (485.9-2758.1)	537.46 \pm 193.93 (231.1-783.1) Δ ##
Cl [ml/min/kg LBW]	8.94 \pm 5.18 (0.47-19.68)	12.83 \pm 6.69 (3.14-26.85) #	5.30 \pm 2.29 (2.23-10.31) Δ
C₀ [μg/mL]	58.02 \pm 31.81 (14.24-122.07)	49.15 \pm 24.68 (11.61-95.25)	42.57 \pm 17.83 (21.21-75.20)

#kontrolna grupa vs. hipertenzivna grupa, $p \leq 0.05$

##kontrolna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$

Δ dijabetična grupa vs. hipertenzivna grupa, $p \leq 0.05$



Grafikon 10. Prikazi površina ispod koncentracionih kriva u dva perioda; a) period od nultog vremena do vremena porođaja (AUC_{0-t2}) b) period od porođaja do vremena uzorkovanja krvi nakon porođaja (AUC_{t2-t3}) (crne zvezde predstavljaju ekstremne slučajeve, a beli kružić predstavlja outlier vrednosti)

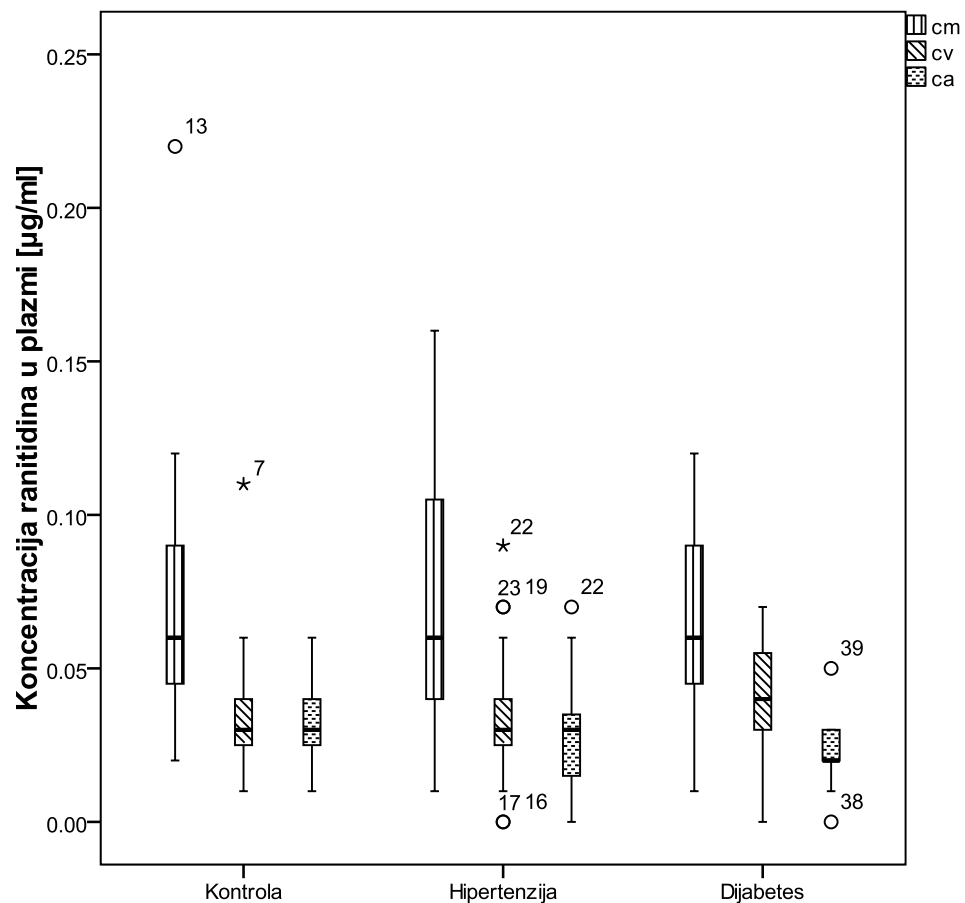
Površina ispod koncentracione krive cefuroksima (AUC) od nultog vremena do momenta porođaja (AUC_{0-t2}), ukazuje na izloženost novorođenčeta cefuroksimu. Vrednost AUC_{0-t2} je bila statistički manja u dijabetičnoj grupi trudnica u odnosu na trudnice iz kontrolne i hipertenzivne grupe (kontrola grupa 2200.42±865.32 min*μg/ml (725.03-6622.59), hipertenzivna grupa 2104±698.98 min*μg/ml (1180.43-5438.77), dijabetična grupa 1521.33±254.51 min*μg/ml (402.76-2878.54)) (Grafikon 10.).

Površina ispod koncentracione krive od momenta porođaja do vremena uzorkovanja krvi nakon porođaja (AUC_{t2-t3}), ukazuje na eliminacije cefuroksima iz centralnog kompartmana, i ova vrednost je statistički veća u dijabetičnoj grupi u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu (kontrola grupa 432.49±198.02 min*μg/ml (0.03-

1995.59), hipertenzivna grupa $450.87 \pm 188.98 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ (0.03-1100,54), dijabetična grupa $1033.398 \pm 209.43 \text{ min} \cdot \mu\text{g/ml}$ (102.98-2032.21)) (*Grafikon 10.*).

4.3. Farmakokinetička analiza ranitidine

Tokom premedikacije svaka trudnica dobila je 50mg ranitidina intravenski (ampula 2 ml). Doze ranitidine su normalizovane na kg telesne mase (TM; mg/kg). Pošto je TM bila statistički veća u hipertenzivnoj grupi trudnica dobijene su statistički niže doze u ovoj grupi (kontrolna grupa $0.64 \pm 0.09 \text{ mg/kg}$ (0.37-0.83); hipertenzivna grupa $0.55 \pm 0.14 \text{ mg/kg}$ (0.35-0.98); dijabetična grupa $0.61 \pm 0.15 \text{ mg/kg}$ (0.39-0.83)).



Grafikon 11. Prikaz koncetracije ranitidina u majčinoj krvi (Cm), u veni umbilikalis (Cv) i arteriji umbilikalis (Ca) po grupama (beli kružić predstavlja outlier vrednosti, crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti)

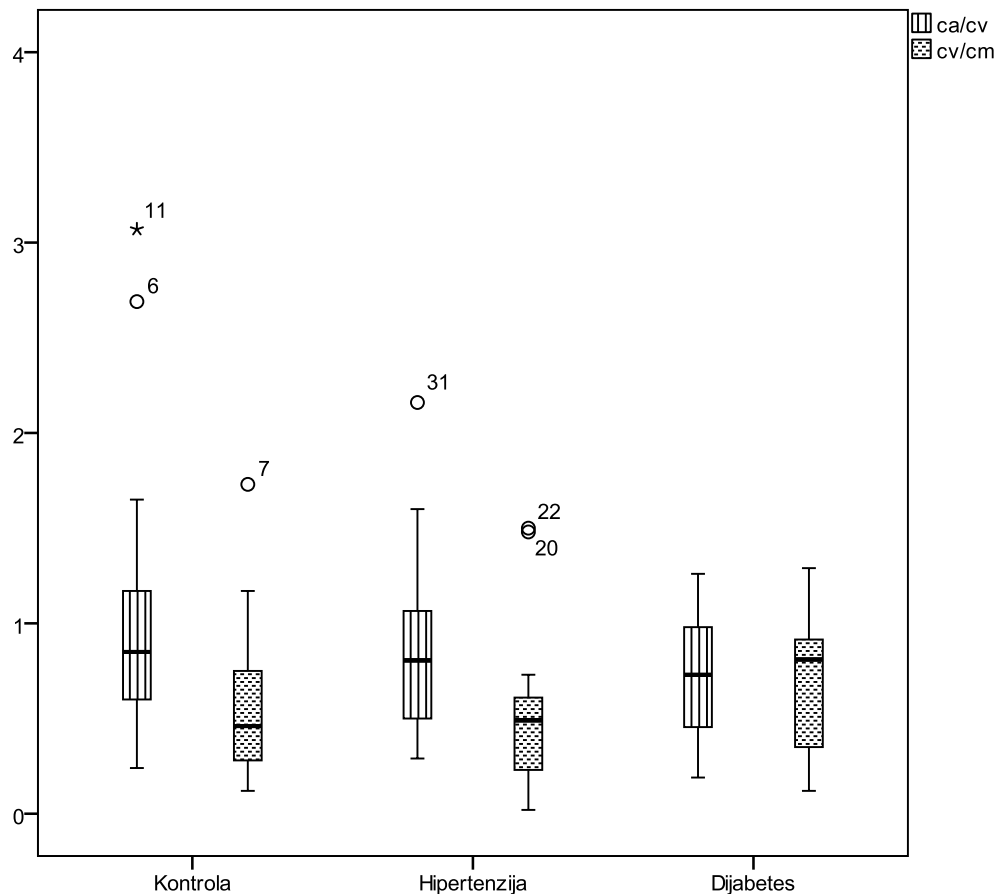
Izmerene koncentracije ranitidina u krvi majki (C_m) nisu se statistički razlikovale po grupama (u kontrolnoj grupi 0.077 ± 0.05 (0.02-0.22) $\mu\text{g/ml}$; u hipertenzivnoj grupi 0.071 ± 0.042 (0.01-0.16) $\mu\text{g/ml}$; u dijabetičnoj grupi 0.064 ± 0.034 (0.01-0.12) $\mu\text{g/ml}$) (*Grafikon 11.*).

Izmerene koncentracije ranitidina u veni umbilikalis (C_v) nisu se statistički razlikovale kod novorođenčadi (kontrolna grupa 0.037 ± 0.024 (0.01-0.11) $\mu\text{g/ml}$; hipertenzivna grupa 0.036 ± 0.023 (0.01-0.09) $\mu\text{g/ml}$; dijabetična grupa 0.041 ± 0.022 (0.01-0.07) $\mu\text{g/ml}$), kao ni izmerene koncentracije u arteriji umbilikalis (C_a) (kontrolna grupa 0.032 ± 0.015 (0.01-0.06) $\mu\text{g/ml}$; hipertenzivna grupa 0.028 ± 0.018 (0.001-0.7) $\mu\text{g/ml}$; dijabetična grupa 0.024 ± 0.013 (0.001-0.05) $\mu\text{g/ml}$) (*Grafikon 11.*).

Vremena uzorkovanja nisu pokazala varijabilnost po grupama, niti su se međusobno značajno razlikovala (*Tabela 5.*).

Tabela 5. Zbirni prikazi vremena uzorkovanja krvi trudnica po grupama t_1 , t_2 i t_3 (min) (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max))

Vreme uzorkovanja krvi (min)	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
t_1	22.93 ± 11.07 (9-53)	24.7 ± 9.07 (9-41)	23.64 ± 12.86 (6-43)
t_2	56.9 ± 29.18 (26-121)	57.2 ± 22.5 (24-99)	53.5 ± 35.13 (17-139)
t_3	129.87 ± 44.1 (75-210)	116.9 ± 34.6 (70-177)	130.3 ± 22.75 (91-173)



Grafikon 12. Prikazi feto-maternalnog koncentracionog odnosa ranitidina (C_v/C_m) i neonatalnog umbilikalnog arterio-venskog odnosa ranitidina u plazmi (C_a/C_v) po grupama (beli kružić predstavlja outlier vrednosti, crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti)

Plazmatski koncentracioni odnos ranitidina između arterijske i venske umbilikalne krvi (C_a/C_v) ukazuje da nije bilo statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa, dobijene vrednosti ukazuju da nije došlo do akumulacije leka u neonatusu. U kontrolnoj grupi C_a/C_v iznosio je 1.09 ± 0.82 (0.24-3.07), 23% podataka imalo je odnos C_a/C_v veći od 1, 12 % veći od 2; ostali podaci su 1 ili manji od 1. U hipertenzivnoj grupi C_a/C_v bio je 0.90 ± 0.47 (0.29-2.16), 24% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 1; ostali odnosi su 1 ili manji od 1. U dijabetičnoj grupi C_a/C_v bio je nešto niži nego u kontrolnoj i hipertenzivnoj grupi i iznosio je 0.73 ± 0.34 (0.19-1.26), 18% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 1; ostali odnosi su 1 ili manji od 1 (Grafikon 12.).

Feto-maternalni koncentracioni odnos ranitidina (C_v/C_m) nije se statistički razlikovao između ispitivanih grupa, a vrednosti ispod jedan, ukazuju na nizak transplacentalni transfer ranitidina, koji je očekivan za hidrofilne lekove. U kontrolnoj

grupi C_v/C_m iznosio je 0.58 ± 0.42 (0.12-1.73), u 18% podataka odnos C_v/C_m veći od 1; ostali manji od 1. U hipertenzivnoj grupi C_v/C_m iznosio je 0.51 ± 0.39 (0.02-1.5), u 10% podataka odnos C_v/C_m veći od 1; ostali manji od 1. U dijabetičnoj grupi C_v/C_m bio je nešto viši i iznosio je 0.67 ± 0.40 (0.12-1.29), u 18% podataka ima odnos C_v/C_m veći od 1; ostali manji od 1.

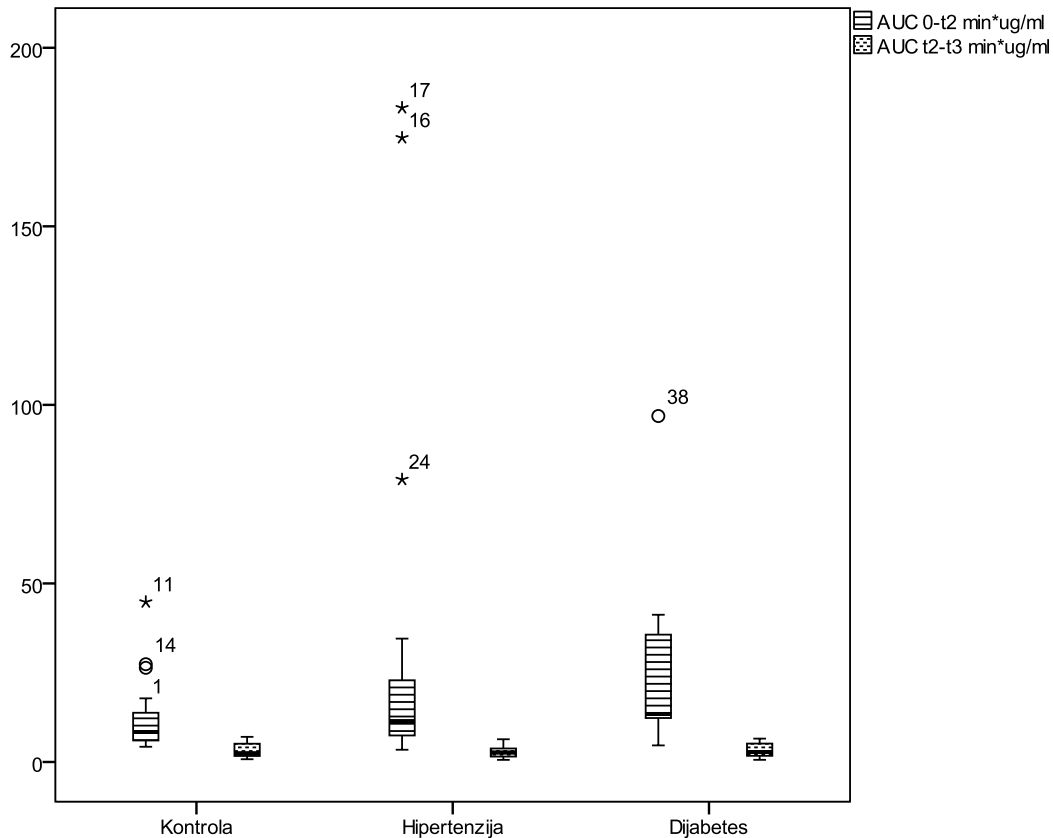
Farmakokinetički parametri kao što su srednje vrednosti zadržavanja leka (MRT_{0-t_3}), vreme polueliminacije ($t_{1/2}$), koncentracija leka u plazmi u nultom vremenu (C_0) nisu se statistički razlikovali po grupama. Volumen distribucije (V_d) u kontrolnoj grupi bio je statistički viši nego kod hipertenzivne i dijabetične grupe (*Tabela 6.*).

Tabela 6. Zbirni prikaz farmakokinetičkih parametara ranitidine nakon aplikacije 50 mg intravenski trudnicama (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max)).

Farmakokinetički parametri ranitidina	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
MRT 0-t₃ [min]	30.48 \pm 17.19 (8.06-71.93)	25.97 \pm 14.4 (1.42-50.63)	25.77 \pm 17.54 (2.33-55.93)
t_{1/2} [min]	80.95 \pm 72.17 (8.56-291.63)	45.86 \pm 41.22 (10.97-136.93)	52.68 \pm 35.05 (19.26-131.41)
Vd [ml/kg]	3587.04 \pm 2439.42 (310.86-9615.29)	2074.56 \pm 1985.71 (31.07-7648.47) #	2039.46 \pm 1419.38 (794.88-5247.8) ##
CL [ml/min/kg]	44.37 \pm 25.18 (13.3-98.12)	35.95 \pm 29.8 (1.91-131.5)	27.17 \pm 12.19 (10.3-52.46)
C₀ [µg/mL]	0.79 \pm 1.12 (0.07-4.05)	1.62 \pm 2.46 (0.06-8.12)	6.15 \pm 11.52 (0.16-35.78)

#kontrolna grupa vs. hipertenzivna grupa, $p \leq 0.05$

##kontrolna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$



Grafikon 13. Prikaz vrednosti površine ispod krive (AUC) ranitidina u majčinoj venskoj krvi od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC 0-t2) i vreme od momenta porođaja do vremena uzimanja uzorka nakon carskog reza (AUC t2-t3) (beli kružić predstavlja outlier vrednosti, crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti)

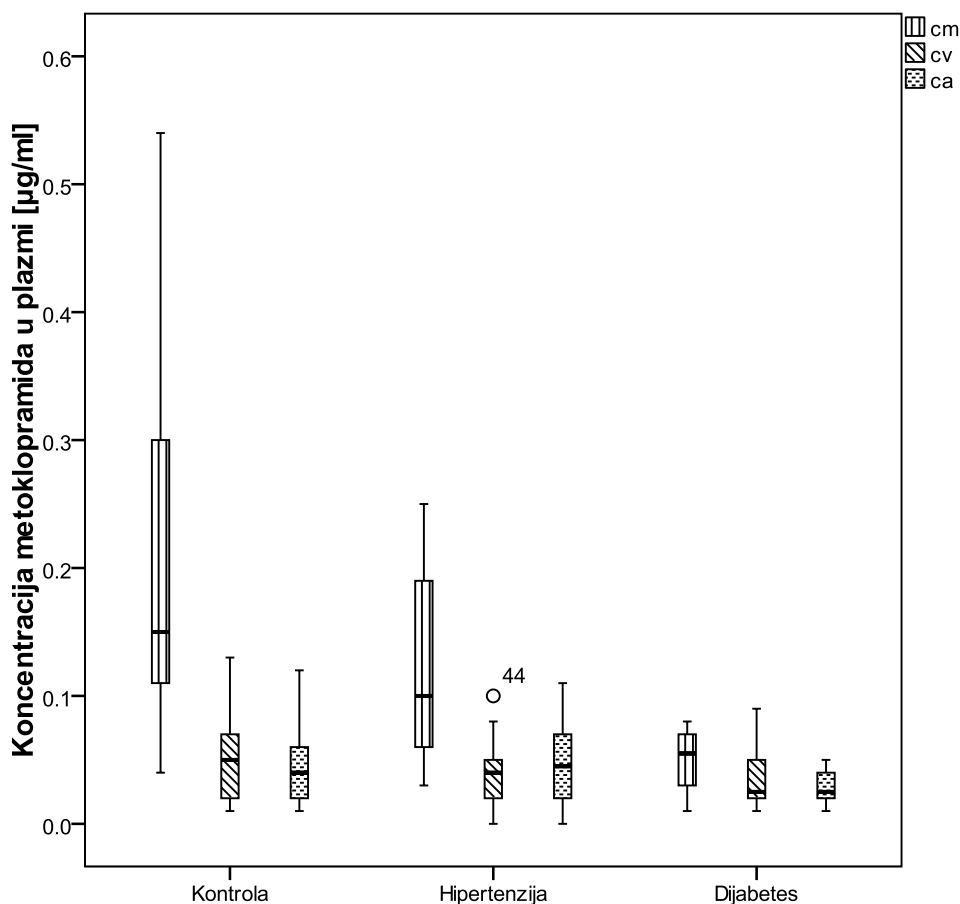
Vrednosti površine ispod koncentracione krive ranitidina od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC_{0-t2}), ukazuju na izloženosti fetusa ranitidinu i uočava se da u kontrolnoj grupi AUC teži nižim vrednostima u odnosu na hipertenzivnu i dijabetičnu grupu. Zbog velike standardne devijacije nema statistički značajne razlike. U kontrolnoj grupi AUC_{0-t2} bio je 12.9 ± 11.5 (4.26-44.79) min* $\mu\text{g/ml}$, u hipertenzivnoj grupi 32.35 ± 52.88 (3.43-183.19) min* $\mu\text{g/ml}$, a u dijabetičnoj grupi 26.06 ± 26.64 (4.64-96.88) min* $\mu\text{g/ml}$ (Grafikon 13).

Vrednosti površine ispod koncentracione krive ranitidina od momenta porođaja do uzorkovanja krvi nakon porođaja (AUC_{t2-t3}), ukazuje na eliminaciju ranitidina iz centralnog kompartmana, i uočava se da nema razlika između ispitivanih grupa u ovoj vrednosti (kontrolna grupa 3.37 ± 2.17 (0.77-7.04) * $\mu\text{g/ml}$, u hipertenzivna grupa

2.79 ± 1.71 (0.59-6.37) $\text{min}^* \mu\text{g/ml}$, a u dijabetična grupa 3.39 ± 2.14 (0.6-6.55) $\text{min}^* \mu\text{g/ml}$ (Grafikon 13).

4.4. Farmakokinetička analiza metoklopramida

Sve trudnice su u toku premedikacije primile 10 mg metoklopramida intravenski (ampula 2 ml). Doze metoklopramida su normalizovane po telesnoj masi (TM; mg/kg). Hipertenzivne trudnice su primile signifikantno nižu dozu u odnosu na trudnica kontrolne i dijabetične grupe (kontrola grupa $0,13 \pm 0,02$ (0.07-0.17) mg/kg, hipertenzivna grupa $0,11 \pm 0,02$ (0.07-0.13) mg/kg i dijabetična grupa $0,12 \pm 0,03$ (0.08-0.17) mg/kg).



Grafikon 14. Prikazi koncentracija metoklopramida ($\mu\text{g/ml}$) u plazmi maternalne krvi (Cm) i neonatalne venske umbilikalne krvi (Cv) i arterijske umbilikalne krvi (Ca) po grupama (beli kružić predstavlja outlier vrednosti)

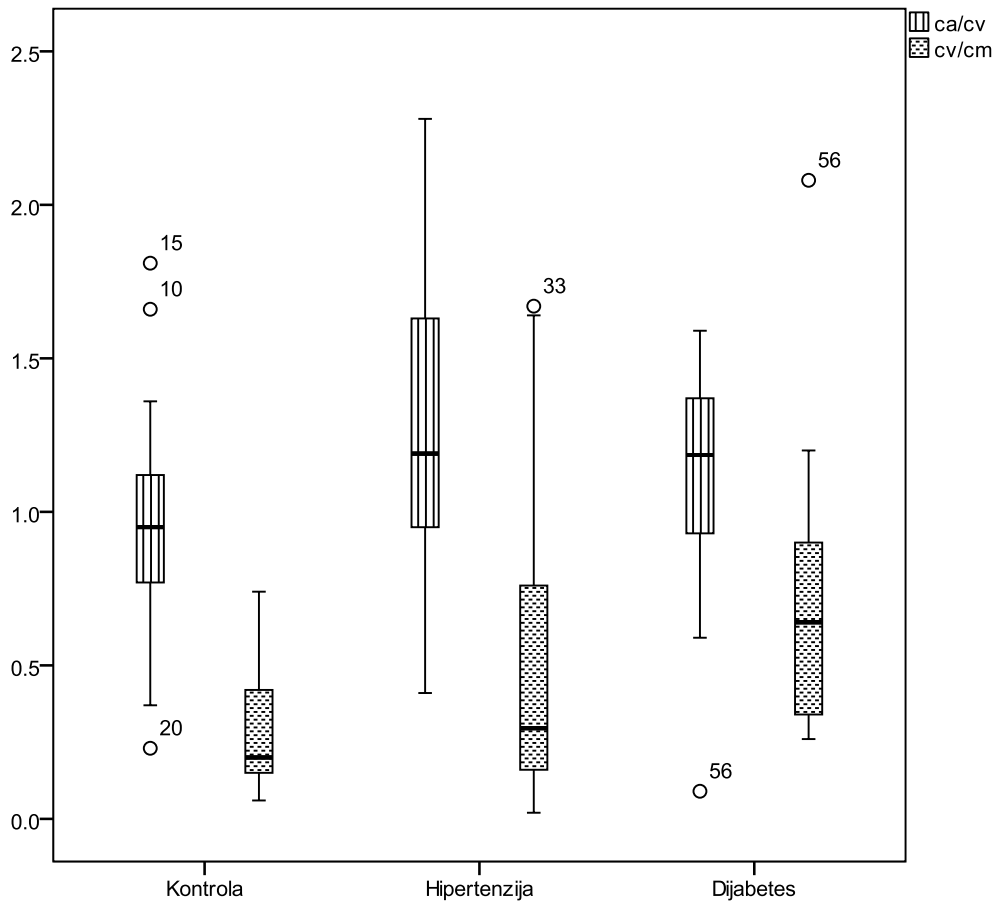
Koncentracija metoklopramida u plazmi majki (C_m) je statistički viša u kontrolnoj grupi (0.20 ± 0.13 ($0.04-0.54$) $\mu\text{g/ml}$) u poređenju sa dijabetičnom (0.05 ± 0.02 ($0.01-0.08$) $\mu\text{g/ml}$) i grupom trudnica sa hipertenzijom (0.11 ± 0.03 ($0.07-0.16$) $\mu\text{g/ml}$), dok nema statističke razlike između grupa trudnica sa dijabetesom i hipertenzijom (*Grafikon 14.*).

Koncentracije leka u fetalnoj krvi nisu pokazale statističku razliku. Koncentracija metoklopramida u venskoj umbilikalnoj krvi novorođenčeta (C_v), izmerene u kontrolnoj grupi bile su 0.05 ± 0.03 ($0.01-0.13$) $\mu\text{g/ml}$, u hipertenzivnoj grupi 0.04 ± 0.02 ($0.01-0.10$) $\mu\text{g/ml}$ i dijabetičnoj grupi 0.035 ± 0.03 ($0.01-0.09$) $\mu\text{g/ml}$. Vrednosti leka u arterijskoj umbilikalnoj krvi (C_a) u kontrolnoj grupi bile su 0.04 ± 0.02 ($0.01-0.12$) $\mu\text{g/ml}$, u hipertenzivnoj grupi 0.05 ± 0.03 ($0.01-0.11$) $\mu\text{g/ml}$ i u dijabetičnoj grupi bile su 0.03 ± 0.01 ($0.01-0.05$) $\mu\text{g/ml}$ (*Grafikon 14.*).

Vremena uzorkovanja krvi trudnica nakon primene metoklopramida prikazana su u *tabeli 7.*, vremena nisu pokazala varijabilnost i nisu ukazivala na statističku različitost.

Tabela 7. Prikazi vremena uzorkovanja krvi trudnica po grupama t_1 , t_2 i t_3 (min) (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max))

Vremena uzorkovanja krvi (min)	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
t_1	25.2 ± 22.92 (7-121)	23.6 ± 9.11 (9-42)	25.7 ± 11.39 (14-43)
t_2	58.6 ± 31.15 (21-147)	57.8 ± 21.98 (26-97)	53.8 ± 32.14 (29-137)
t_3	138.68 ± 41.2 (71-213)	118.62 ± 32.5 (70-178)	129.7 ± 21.89 (99-171)



Grafikon 15. Prikazi fetometernalnog koncentracionog odnosa metoklopramida (Cv/Cm) i neonatalnog umbilikalnog arterio-venskog odnosa metoklopramida u plazmi (Ca/Cv) po grupama (beli kružić predstavlja outliner vrednosti)

Koncentracioni odnos između arterijske i venske umbilikalne krvi (C_a/C_v) u kontrolnoj grupi bio je 0.93 ± 0.37 (0.23-1.81), u hipertenzivnoj grupi 1.26 ± 0.47 (0.41-2.28) i u dijabetičnoj 1.08 ± 0.46 (0.09-1.59). Kontrolna grupa ima statistički niži odnos C_a/C_v u odnosu na grupu sa hipertenzijom, dok između ostalih grupa nema statistički značajne razlike. Vrednosti veće od jedan u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi ukazuju da je došlo do zadržavanja metoklopramida u fetusu. U kontrolnoj grupi 36% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 1; ostali odnosi su 1 ili manji, u hipertenzivnoj grupi 50% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 1; 8% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 2; ostali odnosi su 1 ili manji, u dijabetičnoj grupi 70% podataka ima odnos C_a/C_v veći od 1; ostali odnosi su 1 ili manji (Grafikon 15.).

Feto-maternalni odnos (C_v/C_m), bio je u svim grupama manji od jedan što ukazuje na nizak transplacentalni transport (kontrolna grupa 0.28 ± 0.18 (0.06-0.74), hipertenzivna grupa 0.50 ± 0.37 (0.02-1.67) i dijabetična grupa 0.75 ± 0.55 (0.26-2.08)). Grupa trudnica sa dijabetesom ima statistički veći C_v/C_m u poređenju sa kontrolnom grupom. Dok između ostalih grupa nema razlika. U kontrolnoj grupi nijedan C_v/C_m odnos nije bio veći od 1, u hipertenzivnoj grupi 12% podataka ima odnos C_v/C_m veći od 1; ostali 1 ili manji, u dijabetičnoj grupi 1% podataka ima odnos C_v/C_m veći od 1; a 1% veći od 2; ostali 1 ili manji (*Grafikon 15.*).

Potrebno je istaći da u ovoj studiji farmakokinetički parametri metoklopramida nisu se mogli precizno izračunati jer vreme uzorkovanja t_2 se u većem broju slučajeva nalazilo u periodu distribucije metoklopramida (*Tabela 8.*). S obzirom da su intervali od momenta davanja metoklopramida pa do uzimanja uzoraka u vremenima t_1 , t_2 i t_3 bili jako varijabilni po grupama, a uzimajući u obzir dvokompartmansku kinetiku ovoga leka, farmakokinetički parametri imaju veliku varijabilnost i odraz su u većini slučajeva brze ditribucione faze, pre nego faze eliminacije.

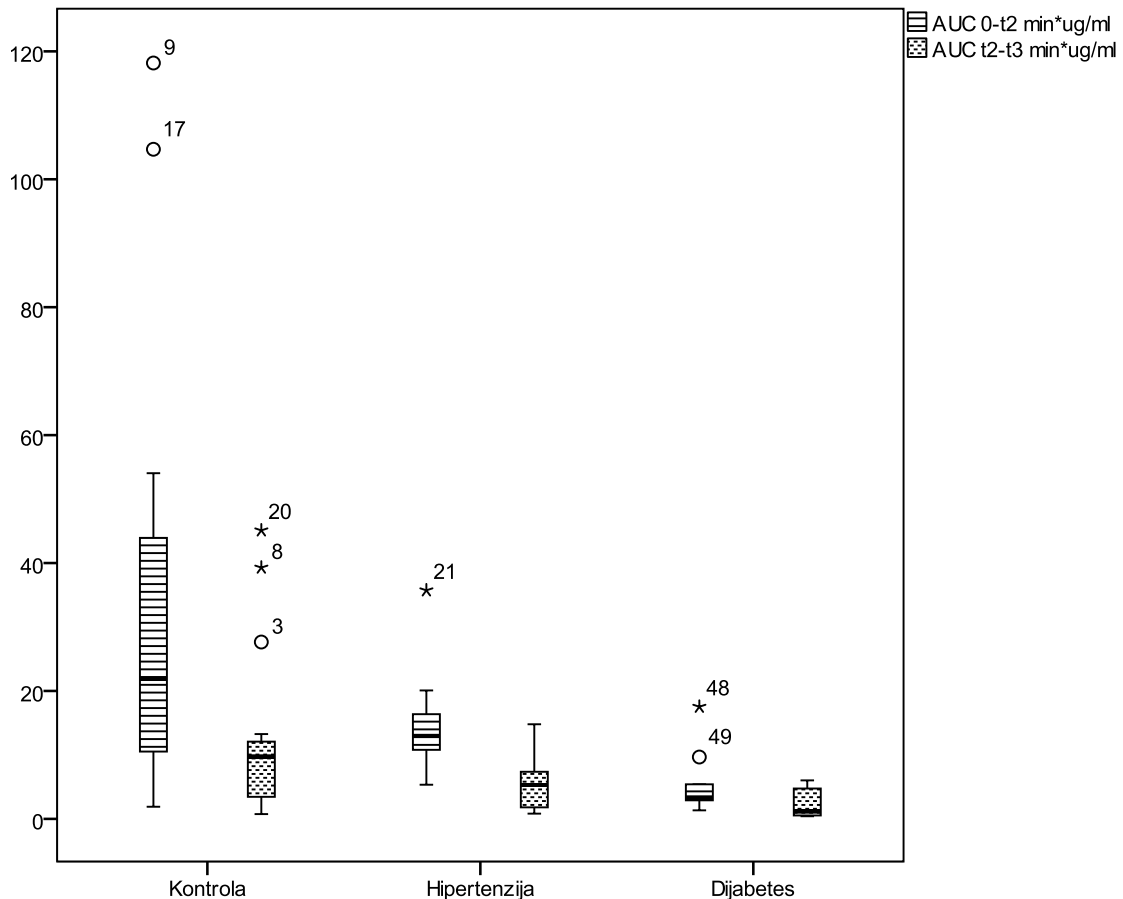
Tabela 8. Zbirni prikaz farmakokinetičkih parametara metoklopramida nakon davanja 10 mg intravenski trudnicama (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max)).

Farmakokinetički parametri metoklopramida	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
MRT 0-t ₃ [min]	36.23 \pm 19.62 (8.95-78.46)	33.56 \pm 15.49 (6.46-59.69)	40.84 \pm 21.03 (11.82-73.36)
t _{1/2} [min]	60.09 \pm 46.9 (7.83-185.34)	69.94 \pm 45.54 (17.08-205.45)	99.11 \pm 100.32 (13.34-315.39) ^{##} Δ
Vd [ml/kg]	280.63 \pm 235.36 (41.49-984.04)	461.12 \pm 300.2 (130.67-1370.25)	1257.11 \pm 882.83 (173.62-2862.41) ^{##} Δ
CL [ml/min/kg]	5.5 \pm 7.51 (0.37-33.68)	5.56 \pm 3.52 (1.15-15.7)	15.63 \pm 14.22 (2.28-49.51) ^{##} Δ
C ₀ [μ g/mL]	1.18 \pm 1.39 (0.09-5.79) ^{###}	0.59 \pm 0.07 (0.16-3.32)	0.19 \pm 0.22 (0.03-0.69)

kontrolna grupa vs. hipertenzivna grupa, $p \leq 0.05$.

kontrolna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$.

Δ hipertenzivna grupa vs. dijabetična grupa, $p \leq 0.05$.



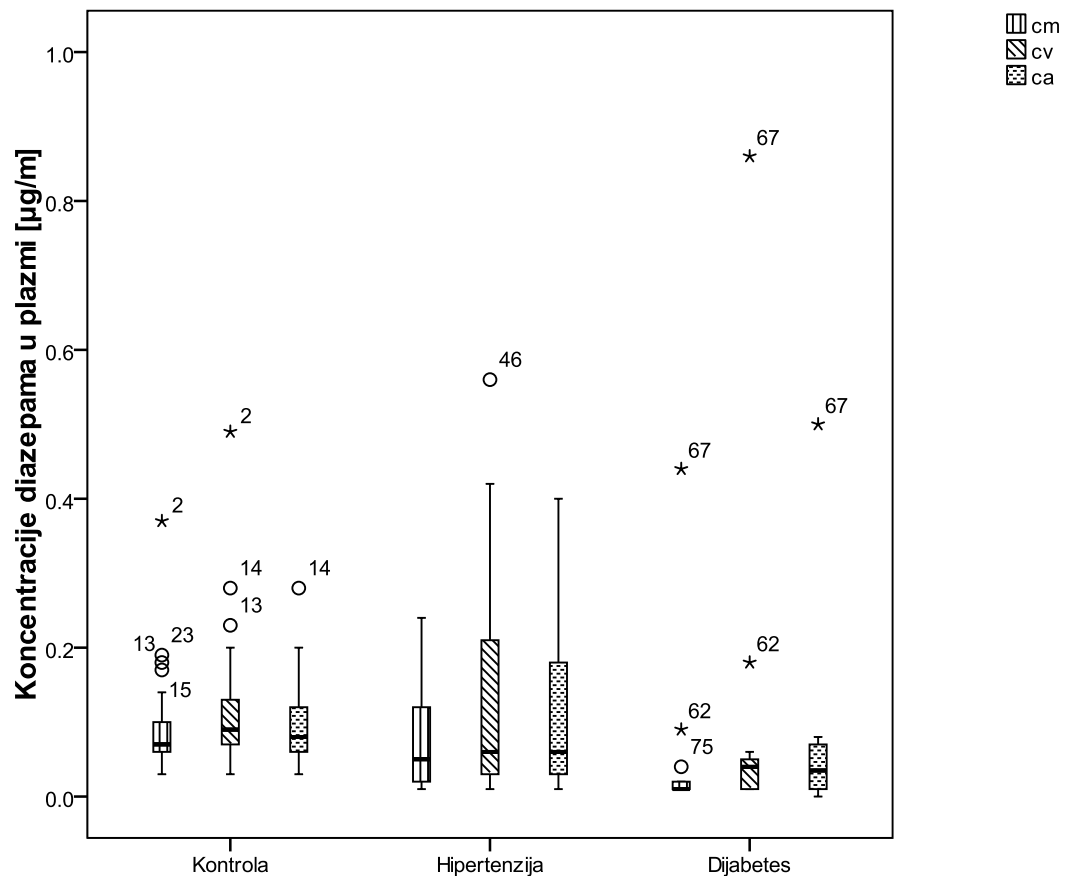
Grafikon 16. Prikazi vrednosti površine ispod krive (AUC) metoklopramida u majčinoj venskoj krvi od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC_{0-t2}) i vremena od momenta porođaja do vremena uzimanja uzorka nakon carskog reza (AUC_{t2-t3}) (beli kružić predstavlja outliner vrednosti, crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti)

Vrednosti površine ispod krive (AUC) za metoklopramid u krvi trudnica od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC_{0-t2}), opisuju izloženost fetusa metoklopramidu, i statistički su bile veće u kontrolnoj grupi (32.43 ± 31.08 (1.9-118.18) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$), u odnosu na hipertenzivnu (13.71 ± 6.09 (5.34-35.73) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) i dijabetičnu grupu (5.49 ± 5.11 (1.34-17.53) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) (Grafikon 16.).

Vrednosti površine ispod krive za metoklopramid od momenta porođaja do vremena uzimanja uzorka nakon porođaja (AUC_{t2-t3}), opisuje eliminaciju metoklopramida iz centralnog kompartmana, i vrednosti su bile takođe statistički veće kod kontrolne grupe (11.8 ± 12.01 (0.75-45.11) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) u odnosu na hipertenzivnu (5.56 ± 4.35 (0.82-14.8) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) i dijabetičnu grupu (2.61 ± 2.31 (0.41-6.02) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) (Grafikon 16.).

4.5. Farmakokinetička analiza diazepama

Sve trudnice su u toku premedikacije primile 5mg diazepama intramuskularno (ampula 10mg/2 ml, pola ampule aplikovano). Doze diazepama su normalizovane na telesnu masu (TM, mg/kg). Trudnice u hipertenzivnoj grupi su dobile statistički niže doze diazepama (kontrola grupa 0.06 ± 0.01 mg/kg (0.04-0.08); hipertenzivna grupa 0.05 ± 0.01 mg/kg (0.04-0.10); dijabetična grupa 0.06 ± 0.02 mg/kg (0.04-0.09))



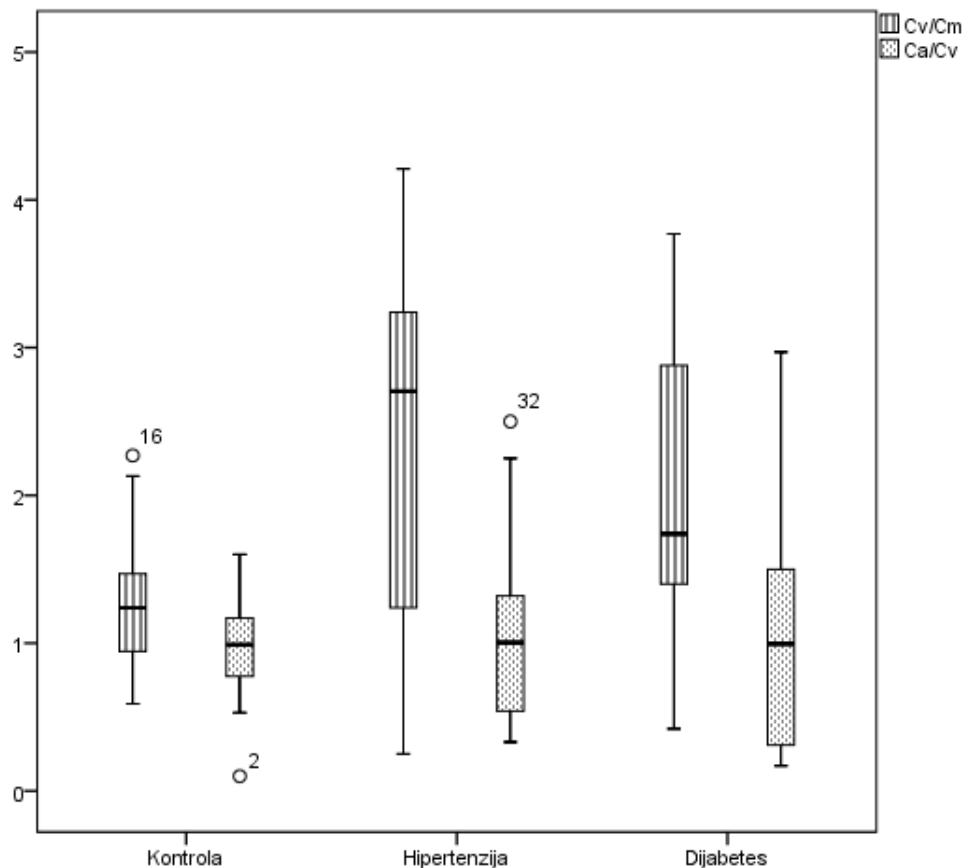
Grafikon 17. Prikaz vrednosti koncentracija diazepama ($\mu\text{g/ml}$) iz plazme majčine venske krvi (Cm), neonatalne krvi iz umbilikalne vene (Cv) i umbilikalne arterije (Ca) (crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti, a beli kružići su outlier vrednosti).

Maternalna koncentracija diazepama bila je statistički veća u kontrolnoj ($0.09 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$) i hipertenzivnoj grupi ($0.07 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$) u poređenju sa grupom dijabetičnih trudnica ($0.02 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$). Novorođenčad rođena iz hipertenzivnih trudnoća ($0.12 \pm 0.09 \text{mcg/ml}$) i novorođenčad iz kontrolne grupe ($0.1 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$) imala su statistički značajno višu koncentraciju diazepama u arteriji umbilikalis (C_a), nego novorođenčad rođena iz dijabetičnih trudnoća ($0.04 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$). Postojala je značajno statistički niža koncentracija diazepama u veni umbilikalis (C_v) novorođenčadi iz dijabetične grupe ($0.05 \pm 0.04 \mu\text{g/ml}$), u poređenju sa hipertenzivnom ($0.13 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$) i kontrolnom grupom ($0.11 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$). (*Grafikon 17.*)

Vremena uzorkovanja krvi trudnica nakon primene diazepama, nisu bila varijabilna i ne ukazuju na statističku razliku među grupama (*Tabeli 9.*).

Tabela 9. Prikazi vremena uzorkovanja krvi trudnica po grupama t_1 , t_2 i t_3 (min) (srednja vrednost \pm standardna devijacija (min-max))

Vremena uzorkovanja krvi (min)	Kontrolna grupa	Hipertenzivna grupa	Dijabetična grupa
t_1	25.9 ± 21.51 (5-118)	28.70 ± 18.18 (10-93)	20.31 ± 11.84 (7-42)
t_2	60.23 ± 31.87 (18-144)	64.37 ± 22.69 (25-114)	45.38 ± 30.25 (18-138)
t_3	132.39 ± 42.07 (67-230)	130.40 ± 39.90 (76-278)	122.38 ± 22.61 (92-172)

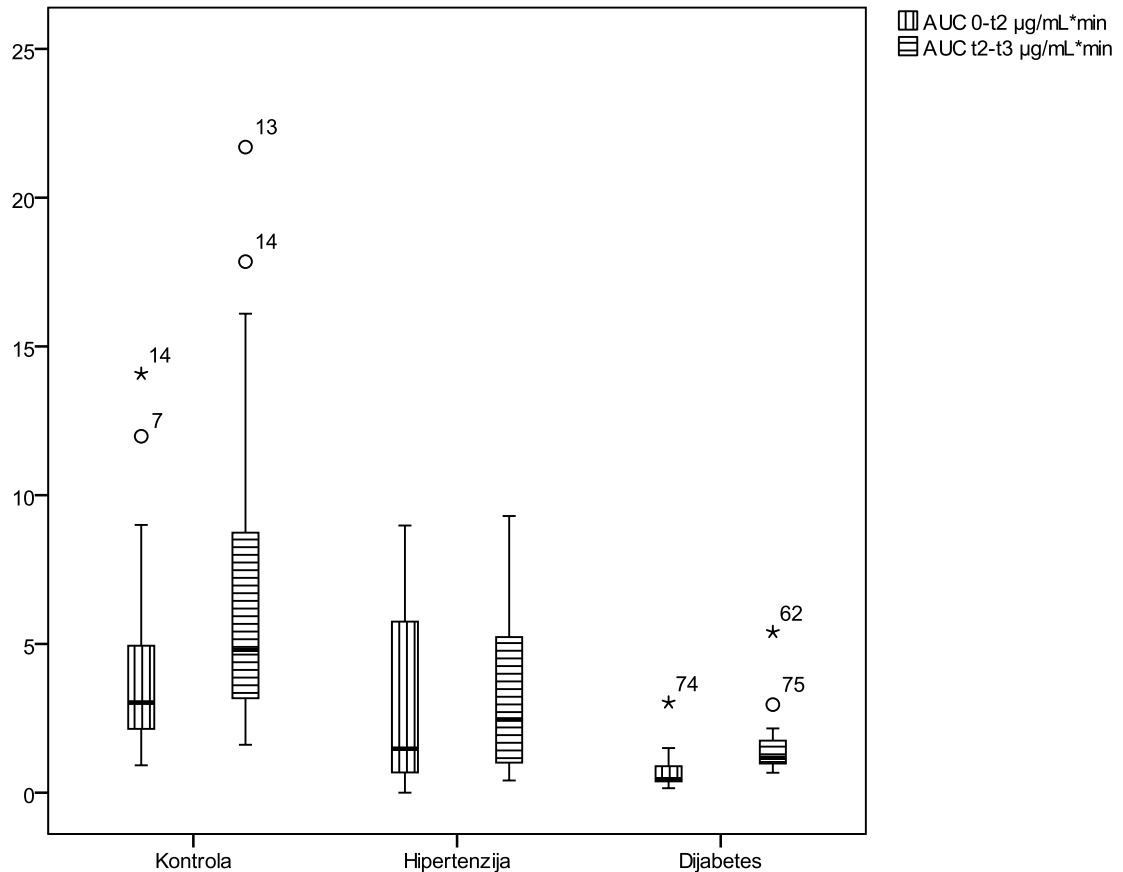


Grafikon 18. Prikaz vrednosti odnosa plazmatske koncentracije diazepama između fetusa i majke (C_v/C_m) i odnosa plazmatske koncentracije diazepama između arterije i vene umbilikalis (C_a/C_v) (crne zvezdice prikazuju ekstremne slučajeve a beli kružići su outliner vrednosti).

Srednja vrednost plazmatskog koncentracionog odnosa u pupčaniku između arterije i vene umbilikalis (C_a/C_v) bila je slična u svim grupama i nije bilo statistički značajne razlike (kontrolna grupa 0.97 ± 0.31 (0.1-1.6); hipertenzivna grupa 1.08 ± 0.6 (0.33-2.5); dijabetična grupa 1.02 ± 0.77 (0.17-2.97)). C_a/C_v je bio oko vrednosti jedan, što ukazuje da nije bilo akumulacije leka u fetusu. Međutim, u kontrolnoj grupi 45% C_a/C_v bilo je veće od 1, dok je u dijabetičnoj i hipertenzivnoj grupi 50% C_a/C_v bio veći od 1. 13% slučajeva u hipertenzivnoj grupi i 7% slučajeva u dijabetičnoj grupi imale su odnos veći od 2, što nije bio detektovano u kontrolnoj grupi (Grafikon 18.).

U kontrolnoj grupi fetomaternalni odnos (C_v/C_m) bio je veći od 1 u 71% slučajeva, u hipertenzivnoj grupi u 80% slučajeva, a u dijabetičnoj grupi u 78%

slučajeva, što ukazuje da je lek dobro prolazio kroz tranplacentarnu membranu. C_v/C_m u kontrolnoj grupi bio je 1.3 ± 0.48 (0.59-2.27), u hipertenzivnoj grupi 2.26 ± 1.23 (0.25-4.21), a u dijabetičnoj grupi 2.01 ± 1.1 (0.42-3.77). C_v/C_m je bio statistički veći u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi u poređenju sa kontrolnom grupom. Nije bilo statistički signifikantne razlike u C_v/C_m između hipertenzivne i dijabetične grupe (*Grafikon 18.*).



Grafikon 19. Prikazi vrednosti površine ispod krive (AUC) diazepam u majčinoj venskoj krvi od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC_{0-t2}) i vremena od momenta porođaja do vremena uzimanja uzorka nakon carskog reza (AUC_{t2-t3}) (beli kružić predstavlja outlier vrednosti, crne zvezdice predstavljaju ekstremne vrednosti)

Vrednosti površine ispod krive (AUC) za diazepam u krvi trudnica od vremena aplikacije leka do momenta porođaja (AUC_{0-t2}), opisuju izloženost fetusa diazepam, i statistički se nisu razlikovale između (kontrola $4,15 \pm 3,16$ (0,92-14,08) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$), hipertenzivna grupa ($2,9 \pm 1,9$ (0,72-8,98) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) i dijabetična grupa ($0,76 \pm 0,75$ (0,15-3,03) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) (*Grafikon 19.*).

Vrednosti površine ispod krive za diazepam od momenta porođaja do vremena uzimanja uzorka nakon porođaja (AUC_{12-13}), opisuju eliminaciju diazepama iz centralnog kompartmana i bile su statistički veće kod kontrolne grupe ($6,72 \pm 4,3$ ($1,61-21,70$) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) u odnosu na hipertenzivnu ($3,06 \pm 2,5$ ($0,41-9,3$) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) i dijabetičnu grupu ($1,61 \pm 1,26$ ($0,67-5,4$) $\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$) (*Grafikon 19.*).

Koncentracije diazepama u plazmi iz venske (C_v), arterijske krvi pupčanika (C_a) i majčine plazme (C_m), korelirane su međusobno, kao i sa telesnom masom, visinom, BSA, AUC_{0-t} i aplikovanom dozom (računat je Pirsonov (Pearson) koeficijent korelacije (r^2)). Koncentracije diazepama u plazmi vene umbilikalis (C_v) i koncentracije u plazmi majčine venske krvi (C_m), pozitivno su korelirale u sve tri grupe ($r^2 = 0,75$ kontrolna grupa; $r^2 = 0,80$ dijabetična grupa i $r^2 = 0,77$ u hipertenzivnoj grupi, u hipertenzivnoj grupi tri para su isključena iz korelacije). Nije bilo korelacije između doza, AUC_{0-t} , BSA, telesne mase i plazmatske koncentracije diazepama u majčinoj krvi (C_m), kao ni korelacije između težine novorođenčadi, BSA i koncentracije leka u pupčaniku.

5. Diskusija

Istraživanjem, čiji su rezultati izneti u predhodnom poglavlju, obuhvaćeno je 75 trudnica, koje su podvrgnute elektivnom carskom rezu, kao načinu završavanja trudnoće iz akušerskih indikacija. Pacijentkinje su podeljene u tri ispitivane grupe: hipertenzivne trudnice (n=30), dijabetične trudnice (n=14) i kontrolnu grupu koju su činile zdrave trudnice (n=31).

5.1. Diskusija analize demografskih podataka trudnica i novo-rođenčadi

Trudnice uključene u studiju imale prosečno 32.35 ± 5.21 godine. Starosna struktura trudnica bila je homogena između ispitivanih grupa, odnosno nije postajala značajna statistička razlika u starosnoj strukturi između ispitivanih grupa. Najmlađa trudnica imala je 20 godina, a najstarija 42.godine.

Hipertenzivna grupa trudnica imala je signifikatno veću telesnu masu od telesne mase trudnica u kontrolnoj grupi. Ovaj podatak je i očekivan jer se zna da kod gojaznih žena u trudnoći često dolazi do povećanja krvnog pritiska, takođe trudnice koje su razvile hipertenziju češće imaju izražene oteke i veći prirast telesne mase u trudnoći (*Gaillard et al. 2011*). Gojaznost je uslovljena nepravilnom ishranom, neadekvatnom fizičkom aktivnošću i genetskom predispozicijom, a udružena je sa insulinskom rezistencijom, endotelijalnom disfunkcijom, dislipidemijom, promenom imune funkcije i inflamatornog odgovora, kao i protrombotičnim promenama (*Calaway et al.2009*).

U hipertenzivnoj grupi trudnica BMI je bio signifikantno veći u odnosu na kontrolnu grupu, što je i očekivano s obzirom na veću telesnu masu trudnica u ovoj grupi.

Telesne površine (*body surface area (BSA)*) je iz mnogih kliničkih razloga bolji indikator metaboličke mase nego telesna težina, jer na nju manje utiče abnormalna masa masnog tkiva. BSA je koristan pokazatelj doziranja medikamenata sa uskim

terapeutskim indeksom, a pri tom je procena BSA jednostavnija nego merenje volumena. U ispitivanim grupama nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima BSA.

Za hidrofilne lekove (npr. cefuroksim) mršava mišićna masa (LBW) je od većeg značaja jer bolje opisuje distribuciju leka u organizmu. Ovu vrednost predstavlja masa tela koja se dobija oduzimanjem telesne masti od totalne telesne mase. Dijabetične trudnice su imale signifikantno manji LBW u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu. Prisustvo metaboličke bolesti kao što je dijabetes, a posebno u uznapredovaloj formi bolesti dovodi do gubitka mišićne mase, što pokazuju i naši podaci u ovoj studiji (*Pupim LB. et al. 2005*).

Novorođenčad rođena iz ispitivanih grupa trudnica nisu pokazala značajno odstupanje u telesnoj masi i dužini. Deca rođena iz hipertenzivnih trudnoća imala su signifikantno niže ocene AS u 1. i 5. minutu, što je ukazivalo na njihovu slabiju adaptaciju nakon rođenja. Deca rođena iz dijabetičnih i hipertenzivnih trudnoća, rođena su značajno ranije u odnosu na decu zdravih trudnica. Ovaj rezultat je očekivan jer se u kliničkom radu često visoko rizične trudnoće završavaju ranije iz medicinskih indikacija kako zbog osnovnih bolesti trudnica tako i zbog njihove novorođenčadi.

5.1.1. Diskusija analize težine posteljice kod ispitivanih trudnica

Mnoge studije su pokazale da sistemske bolesti trudnice poput hipertenzije i dijabetesa utiču na nastanak patoloških promena posteljice. U ovoj studiji se može uočiti da težina posteljice kod trudnica sa hipertenzijom, iako se statistički ne razlikuje ima niže vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu. Isto tako težina posteljice kod trudnica sa dijabetesom se statistički ne razlikuje, ima više vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu. Kod trudnica sa povišenim krvnim pritiskom promene na posteljici su najizraženije na krvnim sudovima (*La Marca et al. 2011*). Okluzija i suženje placentalnih krvnih sudova dovode do ishemije placente. Infarkti, povećani broj sincicijalnih čvorova, hipervaskularnost i smanjenje broja vilusa, smanjenje debljine trafoblastne bazalne membrane, ateroza spiralnih arterija uzrok su smanjene funkcionalne površine posteljice koja se ogleda i smanjenjem celokupne posteljice

(*Soma et al. 1982, Krielessi et al. 2012*). Šećerna bolest uzrokuje promene na posteljici koje zavise od kvaliteta regulacije glikemije majke, koja je od velikog značaja u kritičnom periodu razvoja posteljice i primenjene terapije. Posteljica je često teža i edematozna kao rezultat skladištenja glikogena, triglicerida, fosfolipida i holesterola. Povećava se broj vilusa i krvnih sudova kao posledica strukturalne adaptacije na hipoksiju, stanjuje se bazalna membrana, dolazi do suženja i okluzije krvnih sudova, kao i povećanog broja degenerativnih i vaskularnih lezija. Kod trudnica sa dijabetesom, kod kojih je kontrola glikemije loša, a promene na krvnim sudovima opsežne, javljaju se masivne degenerativne promene, koje smanjuju funkcionalnu površinu placente i njenu masu (*Desoye et al. 2007, Daskalakis et al. 2008, Rudge et al. 2011*).

5.2. Diskusija analize farmakokinetike cefuroksima

U većini studija aplikacija antibiotika u okviru antibiotske profilakse kod carskog reza, vršena je intravenskim putem, kao pojedinačna doza (*Rizk et al. 1998, Ziogos et al. 2010*). Pojedinačna doza antibiotika podjednako je efikasna kao i primena dve ili tri doze, međutim davanje antibiotika u više doza predstavlja lečenje, a ne profilaksu, i povećava troškove lečenja kao i rizik od sporednih efekata antibiotika (*Vejnovic 2009, Grujić i sar. 2009, Ziogos et al. 2010, Lamont et al. 2011*).

Studije na životinjama pokazuju da je koncentracijski profil cefuroksima sličan u sva tri vida ordiniranja leka: intramuskularnim, intraperitonealnim i intravenskim putem. Proces distribucije leka bio je brži intravenskom primenom, a nakon intramuskularne primene koncentracijski maksimum bio je izraženiji (*Zhao et al. 2012*).

Iako cefuroksim može imati neželjene efekte na majku (hipersenzitivna reakcija, toksična nefropatija, aplastična anemija, pojava neobičnih krvarenja), primena cefuroksima u trudnoći smatra se bezbednom za fetus, jer nema podataka koji ukazuju na embriotoksični, teratogeni rizik, kao ni rizik od spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja (*Berkovich et al. 2000*).

Vreme ordiniranja antibiotika kod carskog reza, pitanje je brojnih polemika i kontroverzi. U većem broju studija dokazano je da preoperativna administracija

antibiotika signifikantno redukuje incidencu postpartalnog endometritisa i da ne postoje validni dokazi da preoperativno primenjeni antibiotici imaju neželjene efekte na neonatus (*Baageel et al 2013, Sun et al. 2013, Grujić i sar. 2010*).

Od 1970. godine više od 20 studija bavilo se profilaktičkom upotrebom antibiotika, i sve studije su pokazale značajano smanjenje učestalosti postoperativnog endometritisa kod pacijentkinja koje su primale antibiotike. Studije su pokazale da antibiotska profilaksa može da smanji učestalost urinarnih infekcija i infekcija rane kod pacijentkinja sa velikim rizikom za nastanak infekcije kao i u populaciji porodilja nižeg ekonomskog statusa. Antibiotska profilaksa je značajna jer minimalizuje rizik za nastanak infekcija. Da bi bila adekvatna, antibiotska profilaksa treba da obezbedi adekvatnu koncentraciju antibiotika u tkivu tokom hirurškog zahvata, a vreme primene profilakse je od velikog značaja. Kod većine antibiotika lek se primenjuje i.v. 30 minuta pre incizije kože, a postoje dokazi da je primena leka preoperativno u trajanju od 60 minuta povezana sa većim rizikom za nastanak hirurške infekcije. Pojedine studije ukazuju na to da neadekvatno vreme primene antibiotske profilakse dovodi do pojave antibiotske rezistencije (*Stefansdottir et al 2009*).

Najadekvatnija primena antibiotske profilakse je 15 do 45 minuta pre početka operacije. Ordiniranje antibiotska više od 45 minuta pre početka operacije je neadekvatno, zbog kratkog poluživota najčešće korišćenih antibiotika. Ordiniranje antibiotika u vremenu kraćem od 15 minuta pre početka operacije je takođe neadekvatna, jer primenjeni lek u vidu infuzije još nije dospao u cirkulaciju u periodu incizije (*Tomita et al.2007*).

U našoj studiji cefuroksim je dat pre samog porođaja u vremenskom razmaku od 17 do čak 295 minuta od otpočinjanja operacije, ove velike varijacije rezultat su kliničkog rada i poteškoća koje su se javile tokom kliničkog rada (nedovoljan broj operacionih sala, ograničen broj anesteziologa i hitnih carskih rezova koji su se desili, te je došlo do pomeranja vremena elektivnih carskih rezova i trudnica koje su učestvovala u studiji).

Pojedini autori smatraju da antibiotike sa ciljem prevencije infekcije u toku carskog reza treba primeniti nakon porođaja deteta i klemovanja pupčanika, jer antibiotici primenjeni u toku premedikacije brzo dospevaju u fetalni kompartman, te postoji opasnost za fetalnu ekspoziciju antibioticima koji mogu zamaskirati postojanje

neonatalne infekcije. Takođe postoji mogućnost selekcije rezistentnih mikroorganizama na ordinirani antibiotik, koji značajno mogu da utiču na perinatalni ishod, nastanak sepsa i poskupljuju dalje lečenje infekcije. Rana neonatalna sepsa može da dovede do rane patogene kolonizacije creva, a povezuje se i sa ranom pojavom astme i alergija kod dece (*Tita et al 2009, Lamont et al.2011*).

Infekcija nakon carskog reza spada u pet vodećih uzroka koji dovode do povećanja maternalnog morbiditeta i mortaliteta. U poređenju sa ženama porođenim vaginalnim putem, carski rez povećava rizik infekcije za 5-20 puta. Najčešće infekcije posle carskog reza su infekcije hirurškog polja (endometritis, infekcija rane) i infekcije urinarnog trakta. Pelvični absces, septični pelvični flebitis, pneumonija i sepsa su retke infektivne postoperativne komplikacije. Ove infekcije su u vezi sa globalnim zdravstvenim stanjem populacije i ekonomskom razvijenošću zemlje. Infekcije nakon carskog reza se naročito često sreću u populaciji sa niskim socio-ekonomskim statusom, kod nenapredovanja porođaja i neuspeha indukcije porođaja, stanja fetusa koje uslovljavaju hitan carski rez i gojivosti trudnice (*Tita et al.2009*).

Najznačajniji faktori rizika za nastanak postoperativne infekcije su česti vaginalni pregledi, više od 6 pregleda pre izvršenja carskog reza, gubitak krvi tokom operacije veći od 500 ml, neadekvatno prenatalno praćenje trudnoće, ruptura plodovih ovojaka, udruženost drugih bolesti koji doprinose opštem teškom fizičkom stanju trudnice. Potencijalni bakterijski patogeni mogu da kontaminiraju endometrijalnu šupljinu u toku carskog reza, a rez na materici, peritoneum i rez na koži takođe mogu biti kontaminirani (*Ziogos et al 2010*). U ovoj studiji većina žena je imala gubitak krvi manji ili jednak od 500 ml, a samo 8 u kontrolnoj, 9 u hipertenzivnoj i 7 u dijabetičnoj grupi imale su gubitak krvi veći od 500 ml.

Cefuroksim, iako je hidrofилna supstanca, lako prolazi membrane prostom difuzijom i dobro se raspoređuje po svim kompartmanima. Cefuroksim je slaba kiselina i skoro kompletno disocira na pH krvi. Efektivna antibiotska koncentracija u profilaksi infekcija trebala bi da bude jednaka ili veća od minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) za potencijalne patogene. MIC cefuroksima za mikroorganizme koji uzrokuju maternalne i fetalne infekcije najčešće je manja od 1 µg/ml (*Gibbs et al.1978, Yoder et al.1983*). Međutim 20% sojeva *Escherichia coli* ima MIC 4-16µg/ml a samo 50% sojeva *Klebsiella pneumoniae* ima MIC manji od 31 µg/ml (*Neu et al. 1979*). U našoj

studiji koncentracija cefuroksima u maternalnoj plazmi bila je u proseku viša kod dijabetične grupe trudnica nego kod kontrolne i hipertenzivne grupe trudnica. U sve tri ispitivane grupe izmerena koncentracija cefuroksima u trenutku porođaja bila je ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ i bila je veća od MIC za većinu patogena.

Normalizovane koncentracije cefuroksima u 120. minuti od ordiniranja leka pokazuju da je koncentracija leka bila statistički značajno viša u dijabetičnoj grupi trudnica u odnosu na kontrolnu i hipertenzivnu grupu i da su vrednosti koncentracije cefuroksima bile veće od MIC-e samo u dijabetičnog grupi. Na problematiku kojom trudnoća svojim fiziološkim promenama utiče na farmakokinetiku antibiotika ukazala je Heikkila A. u svojim radovima, jer povećanje volumena tečnosti dovodi do brže eliminacije antibiotika iz organizma trudnice i smanjenja koncentracije primenjenog antibiotika u plazmi majke, čime se smanjuje njegov efekat u borbi protiv mikroorganizama (*Heikkila 1993, Heikkila and Erkkola 1994*). I drugi autori se slažu da postoji problem u određivanju terapijskih doza kako antibiotika tako i drugih lekova kod trudnica jer se mali broj israživanja bavio farmakokinetikom lekova u trudnoći, a postojeća istraživanja bila su veoma skromna i rađena su samo na zdravim trudnicama (*Bergan 1987, Little 1999*). Rezultati našeg istraživanja ukazuju na potrebu daljeg istraživanja farmakokinetike lekova kod trudica, kako zdravih tako i obolelih od različitih bolesti, čiji će rezultati dati jasne smernice zasnovane na naučnim dokazima i omogućiti individualni terapijski pristup svakoj trudnici.

U fetalnoj plazmi koncentracija cefuroksima bila je nešto veća u dijabetičnoj, nego u kontrolnoj i hipertenzivnoj grupi, ali to nije bilo statistički značajno. Koncentracija cefuroksima u fetalnoj plazmi sve tri grupe bila je $\geq 4\mu\text{g/ml}$ što je i dalje veće od MIC koncentracija za veliki broj patogena. Ova studija dokazuje da dijabetes i hipertenzija trudnica nisu uticali na smanjenje terapijske efikasnosti cefuroksima.

Tokom normalnog porođaja, usled postojanja materičnih kontrakcija, dolazi do kompresije krvnih sudova materice, što dovodi do povremenog prekida protoka krvi u posteljicu, a samim tim i do smanjenja oksigenacije fetusa. Rezerve kiseonika u fetusu se obnavljaju u periodu relaksacije materice između dve kontrakcije. Iz tog razloga postoji blagi pad pH vrednosti krvi novorođenčeta tokom normalnog porođaja i kod zdravog fetusa i normalne posteljice. Bolesti majke, placente i fetusa, koje remete normalni porođaj ili ga produžavaju dovode do intraportalne fetalne hipoksije.

Prolaskom leka kroz placentu, on dospeva u sredinu sa nižim pH, gde ako je slaba baza, on se jonizuje i ostaje u fetalnoj cirkulaciji, što dovodi do akumulacije leka u plazmi fetusa, čime se povećava mogućnost neželjenog dejstva leka i njegove toksičnosti (*Gedeon and Koren 2006*). U sve tri ispitivane grupe odnos koncentracije leka između arterije i vene umbilikalis bio je skoro 1, što ukazuje da u našoj studiji hipertenzija i dijabetes trudnica nisu uticali na akumulaciju cefuroksima kod novorođenčadi.

Iako u našoj studiji nismo merili pH vrednost neonatalne krvi, kao ni pH krvi majke, poznato je da novorođenče u stanju hipoksije reaguje adaptivnim mehanizmima koji ublažuju stanje hipoksije. Adaptivni mehanizmi novorođenčeta na postojanje hipoksije mogu se uočiti i proceniti na osnovu vitalnih parametara novorođenčeta koji se boduju AS (procena srčane akcije, refleksa, mišićnog tonusa, boje kože i disanja novorođenčeta u 1. i 5. minutu nakon rođenja). Iako su vrednosti AS bile niže u novorođenčadi iz hipertenzivnih trudnoća, one su verovatno bile posledica niže gestacijske starosti ovih novorođenčadi, jer se hipertenzivne trudnoće iz akušerskih razloga završavaju ranije, ne čekajući da se osvari zrelost fetusa.

Feto-maternalni odnos bio je niži u dijabetičnoj grupi, dok nije bilo statistički značajne razlike između kontrolne i hipertenzivne grupe. Sa obzirom da je veća koncentracija leka i u majčinoj i u fetalnoj krvi bila upravo u dijabetičnoj grupi, ovaj podatak je pokazatelj da je dijabetes doveo do nižeg transplanetalnog transfera leka. Mnoge studije su pokazale da dijabetes dovodi do različitih strukturalnih i funkcionalnih promena placente, koje zavise od kontrole glikemije tokom bolesti, a naročito u kritičnom periodu razvoja posteljice (*Desoye and Hanguel-de Mouson 2007*). Placenta je edematozna, vilusi pokazuju adaptacione promene, istanjuje se bazalna membrana, a krvni sudovi posteljice su suženi, što sve zajedno značajno menja transport kroz placentu (*Desoye and Hanguel-de Mouson 2007, Rudge et al. 2011*).

Kako je gestacijska starost novorođenčadi iz hipertenzivne grupe bila značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu, a nije bilo razlike u feto-maternalnom odnosu između ove dve grupe, znači da gestacijska starost trudnoće nije uticala na obim prolaska cefuroksima kroz placentu. Ovo je u skladu sa literaturnim podacima da cefuroksim prolazi placentu bez obzira na gestacijsku starost trudnoće (*Holt et al. 1993*).

Generalno, iako se cefuroksim absorbuje i ekskretuje aktivnim transportom (*Ruiz-Balaguer et al. 2002*), očekuje se da kao i svi antibiotici i cefuroksim prolazi

placentu prostom difuzijom i da je transport zavisan od stepena jonizacije, rastvorljivosti tečnosti, proteinskih nosača i molekularne težine leka (*Ward 1989*). Feto-maternalni odnos ispod jedan u sve tri grupe ukazuje na nizak placentalni transfer cefuroksima, koji se očekuje kod hidrofilnih lekova. Međutim, manji feto-maternalni odnos u dijabetičnoj grupi, mogao bi da korelira i sa proteinskim nosačima. Cefuroksim je u odraslih 33% vezan za proteine (*Dudley et al 1984, Foord 1976*). Vezivanje cefuroksima za proteinske nosače je koncentracijski zavisn proces. Kada je koncentracija cefuroksima u plazmi veća, manji je procenat vezan za proteine. Međutim kod neonatusa, vezivanje za proteine je koncentracijski nezavisn proces i iznosi oko 15,6% (*Benson et al.1993*). Kako je maternalna koncentracija leka bila viša u dijabetičnoj grupi trudnica, očekuje se da se cefuroksim u manjoj meri vezuje za proteine nego u kontrolnoj grupi i više prolazi u posteljicu. Ovo je i potvrđeno manjim feto-maternalnim odnosom u dijabetičnoj grupi. Veća koncentracija cefuroksima u majčinoj krvi rezultirala je i većoj koncentraciji leka u fetalnoj krvi. Ovim se potvrđuje da cefuroksim biološke membrane uglavnom prolazi pasivnom difuzijom.

Farmakokinetički parametri kao što početna koncentracija cefuroksima u plazmi (C_0), srednje vreme zadržavanja leka (MRT_{0-13}) i površina ispod koncentracija-vreme krive (AUC_{0-13}) nisu pokazale statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa. Ovo je u korelaciji sa skoro totalnom metaboličkom stabilnošću cefuroksima (*Foord 1976, Philipson et al. 1982*) i njegovim niskim kapacitetom za vezujuće proteine. S obzirom da je $t_{1/2}$ bilo kraće, a vrednosti klirensa (Cl) više u hipertenzivnoj grupi, može se zaključiti da je kod trudnica sa hipertenzijom povećana eliminaciju cefuroksima. Ova farmakokinetička promena nije dovela do promena u transplacentalnom transportu cefuroksima. U dijabetičnoj grupi vrednosti Cl je bila statistički manja, a $t_{1/2}$ statistički veće u poređenju sa hipertenzivnom grupom, ali nije bilo statističke razlike u poređenju sa kontrolnom grupom. Nizak klirens u dijabetičnoj grupi u vezi je sa niskim Vd, što je posledica statistički niže vrednosti LBW. Visoki Cl u hipertenzivnoj grupi sa velikim Vd ukazuje da je brža distribucija cefuroksima u okolna tkiva nego njegoa eliminacija iz organizma.

5.3. Diskusija analize farmakokinetike ranitidina

Gastro-ezofagealni refluks i simptomi gastroezofagealnog refluksa su česti u trudnoći sa prevalencom od 30-80%. Najčešći simptomi su osećaj žgaravice, regurgitacije, kiseli sadržaj u ustima i bol u grudnom košu, koji se pogoršavaju sa napredovanjem trudnoće (*Malfertheiner et al. 2012*). Uzroci smetnji prepisuju se hormonskim i fiziološkim promenama trudnoće koje dovode do smanjenog pritiska gastroezofagealnog sfinktera, smanjenog motiliteta želuca, povećanog intragastričnog i intraabdominalnog pritiska i povećane kiselosti želudačnog sadržaja (*Kennie et al. 1998, Lalkin et al. 1997*).

U toku porođaja dejstvo progesterona postaje izraženije kao rezultat povišenog tonusa simpatikusa (izazvan strahom i bolom) i primene lekova u porođaju (opioidi, spazmolitici, benzodiazepini, antiholinergici), dovodeći do povećanja kapaciteta želuca, njegovog usporenog pražnjenja i produženog kontakta hrane sa želudačnom sluznicom, što sve zajedno uzrokuje povećano lučenje HCl. Pritisak gravidnog uterusa na želudac i litotomni položaj tokom porođaja, dodatno povećavaju intragastrički pritisak i mogućnost aspiracije kiselog sadržaja (*Everson 1992*).

Aspiracija kiselog sadržaja tokom porođaja zadaje veliku brigu anesteziolozima i akušerima, jer može da dovede do nastanka plućne atelektaze, opstruktivnog pneumonitisa, plućnog apscesa i hemijskog pneumonitisa (Mendelsonov sindrom), što sve dovodi do povećanja stope mortaliteta (*Calthorpe et al. 2005*).

Ranitidin je reverzibilni inhibitor histaminskog (H_2) receptora, deluje tako što inhibira bazalnu sekreciju HCl u parijetalnim ćelijama želuca. Nakon intravenske primene dejstvo leka počinje veoma brzo. U plazmi je svega 15% leka vezano za proteinske nosače. Ranitidin se metaboliše se u jetri, bez uticaja na jetreni CYP₄₅₀ te ne ometa oksidativne enzimske procese. Ranitidin se izlučuje 30-70% bubrezima, oko 70% kao nepromenjen lek (*Roberts 1984*).

Ranitidin je katjonskog hidrofilni lek, male molekulske težine koji prolazi placentu najvećim delom slobodnom difuzijom preko transcelularnog puta, a delom preko placentalnih epitelih ćelija procesima koji su potpomognuti aktivnim transportom preko P-glikoproteinske pumpe (*Dicke et al. 1988, Müller et al. 2005*).

Ranitidin primenjen preoperativno smanjuje rizik aspiracione pneumonije, povećava želudačni pH, redukuje produkciju želudačnog soka i ima antiemetičko dejstvo. Ranitidin može imati neželjene efekte na CNS izazivajući letargiju, konfuziju, somnolenciju, disorijentaciju, javljaju se češće kod osoba sa oštećenom bubrežnom funkcijom (*Slugg et al. 1992*).

Ranitidin lako prolazi placentu, a njegova primena tokom trudnoće i porođaja nije ukazala na povezanost leka sa povećanim brojem kongenitalnih anomalija, povećanom stopom perinatalnog mortaliteta, prematuriteta, niske porođajne težine i nižeg AS (*Lalkin et al. 1997, Garbis et al. 2005, Matok et al. 2010*). U našoj studiji niži AS kod novorođenčadi iz hipertenzivnih trudnoća, verovatno je posledica niže gestacijske starosti ove novorođenčadi, koja su iz medicinskih indikacija porođena znatno ranije, a ne posledice dolovanja ranitidina, jer su normalizovane doze ranitidina bile niže u hipertenzivnoj grupi.

Publikovane studije na trudnicama, preporučuju primenu ranitidina u jednoj dozi intravenski od 50 mg pre samog carskog reza (*McAuley et al. 1983, Slugg et al. 1992, Larson et al. 1997, Tripathi et al. 1995*), jer značajno smanjuje količinu želudačnog sadržaja, kao i njegov pH, te pojavu gastroezofagealnog refluksa i aspiracione pneumonije. Pojedine studije ukazuju da je i oralna preoperativna priprema ranitidina u dozi od 150 mg ili 300 mg podeljena u dve doze podjednako delotvorna kao i intravenska primena (*McAuley et al. 1983*). Studije koje su ispitivale primenu ranitidina kod trudnica, ne daju striktnu preporuku za vreme primene leka. Pojedini autori su lek primenjivali prilikom uvođenja trudnice u anesteziju (*Slugg et al. 1992, Larson et al. 1997*), a neki i nekoliko sati pre carskog reza (*McAuley et al. 1983*).

Kada se ranitidin primeni intravenski, izmerene koncentracije leka pokazuju koncentracionu krivu koja odgovara dvokompartmanskome modelu. Posle peroralne primene javljaju se dva pika što ukazuje na diskontinuiran ciklični transfer i moguću enterohepatičnu recirkulaciju leka (*Miller 1984*).

Ranitidin primenjen sam ne smanjuje značajno količinu želudačnog sadržaja, pa se u pojedinim studijama daje prednost primene ranitidina sa drugim lekovima, poput metoklopramida, čime se smanjuje mogućnost gastroezofagealnog refluksa, mučnine i povraćanja (*Stuart et al 1996*).

Dobijeni rezultati u našoj studiji da je C_a/C_v odnos bio približan jedinici, ukazuje da nije došlo da akumulacije leka u neonatusu. Ranitidin je lek male molekularne mase relativno hidrofilan, koji je slaba kiselina ($\text{LogP}_{\text{oktanol/voda}}$ 0.27-0.4), koja se skoro kompletno disocira na vrednosti pH krvi (*Collett et al. 1999*).

Feto-maternalni koncentracioni odnos ranitidina (C_v/C_m) nije se razlikovao između ispitivanih grupa, i imao je vrednosti ispod jedan, što ukazuju na nizak transplacentalni transfer ranitidina, koji je i očekivan za hidrofilne lekove kao što je ranitidin. Ujednačene vrednosti koncentracije leka ukazuju da ranitidin prolazi kroz placentu bez obzira na gestacijsku starost ploda, koja se razlikovala po grupama. Dokazano je da ranitidin prolazi placentu najvećim delom pasivnim transportom u oba pravca i to transcelularnim putem, proteinski nosači imaju mali značaj u transportu, interreaguje sa natrijum zavisnim placentarnim holinskim transportnim sistemom (*Müller et al. 2005*), a jednim delom ranitidin prolazi placentu i nedovoljno ispitanim aktivnim transportom verovatno preko P-glikoproteinske pumpe (*Collett et al. 1999*). S obzirom da je ranitidin slaba kiselina njegov transfer kroz placentarnu membranu zavisi od pH gradijenta između maternalne i fetalne krvi (*Gedeon end Koren 2006*).

Sistemske bolesti poput hipertenzije i dijabetesa, mogu da dovedu do promena u razvoju posteljice i krvnih sudova posteljice, promena u koncentraciji i afinitetu proteinskih nosača, promeni hemodinamike, što sve dovodi do promena u transplacentarnom transportu hranljivih materija do fetusa (*Gonzalez Gonzalez et al. 2014, Lapolla et al. 2013, Chakraborty et al. 2013, Nahar et al. 2013, Lyall et al. 2013, Shomer et al. 2013, Salqe et al. 2013*). Studije na babunima nisu potvrdile trvrdnju da gestacijska starost posteljice, bolest i debljina posteljice imaju uticaj na transport ranitidina (*Dicke et al. 1988, Schenker et al. 1987*). U našoj studiji hipertenzija i dijabetes trudnica nisu imali uticaja na akumulaciju ranitidina u neonatusu.

Praćeni farmakokinetki parametri kao što su površina ispod vremenske koncentracione krive (AUC_{0-13}), srednje vrednosti zadržavanja leka (MRT_{0-13}), poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$), klirens leka (Cl) i koncentracija leka u plazmi u nultom vremenu (C_0) nisu se razlikovali po grupama, ovi podaci su slični onima iz literature, da je ranitidin skoro potpuno metabolički stabilan i da ima nizak kapacitet vezivanja za proteine (*Roberts 1984*). Vrednosti $t_{1/2}$ kao i Cl vrednosti u kontrolnoj grupi su težili višim vrednostima, ali zbog velike varijabilnosti podataka nije postojala statistički

značajna razlika u odnosu na dijabetičnu i hipertenzivnu grupu. Poluvreme eliminacije ranitidna iznosi od 1,7-2,2 h a klirens oko 8,9-10,4 ml/min/ kg (Lebert et al. 1981, Chau et al. 1982). U ovoj studiji vrednost klirensa su bile znatno veće što je u vezi sa povećanim volumenom distribucije.

Normalni Vd ranitidina iznosi oko 1600 ml / kg (Lebert et al. 1981). U ovoj studiji Vd bio je u proseku veći od normalne vrednosti što je u vezi sa povećanom telesnom masom trudnica. Vd kod trudnica iz kontrolne grupe bio je statistički viši nego kod trudnica iz hipertenzivne i dijabetične grupe. Ovo ukazuje da je ranitidin kod trudnica iz kontrolne grupe imao veću distribuciju u okolna tkiva pre nego eliminaciju iz organizma. Manji Vd ranitidina kod dijabetičnih i hipertenzivnih trudnica mogao je biti posledica povećanja slobodne frakcije ranitidina (Lindeup et al. 1981). Veći Vd ranitidina u kontrolnoj grupi može se objasniti hemodinamskom nestabilnošću koja je prisutna kod trudnica sa hipertenzijom i dijabetesom, i kod njih se često sreće niži volumen plazme te se ranitidin verovatno distribuirao u okolna tkiva.

5.4. Diskusija analize farmakokinetike metoklopramida

Operativne intervencije u trudnoći, povećavaju već postojeći problem mučnine i povraćanja i mogu da dovedu do brojnih komplikacija u toku same operacije kao i u postoperativnom periodu. Stopa intraoperativne i postoperativne mučnine i povraćanja kod carskog reza iznosi 60-80% (*Mishriky and Habib 2012*). Etiologija ovih simptoma tokom operacije uzrokovana je mnogobrojnim faktorima, a najznačajniji uzroci su intraoperativna hipotenzija nastala kompresijom vene kave, visceralna stimulacija, dejstvo lekova koji se koriste tokom operacije (opioidi, uterotonici), kao i psihofizički distress izazvan insuficijentnom ili preobilnom anestezijom (*Voigt et al. 2013*).

Metoklopramid ima centralnu i perifernu farmakološku aktivnost. Primenjen preoperativno u toku carskog reza smanjuje gastroezofagealni refluks i vreme gastričnog pražnjenja, čime se smanjuje intraoperativna i postoperativna mučnina i povraćanje, kao i komplikacije ovih simptoma, pa se primena metoklopramida

preporučuje u premedikaciji kod carskog reza u dozi od 10 mg (*Mishriky and Habib 2012*).

Nakon intravenske administracije distribucija leka je veoma brza, distribicioni ekvilibrijum postiže se za 15 minuta nakon administracije, a efekat leka traje 1-2 sata. $t_{1/2}$ iznosi 5-6 h, a vreme distribucije oko 30-40 minuta. Svega oko 30% leka vezuje se za proteine plazme. Vd leka iznosi oko 3,5 l/kg i dobro se distribuira u tkivima. Primarno mesto metabolizma je jetra, preko CYP_{2D6}, a sulfatna konjugacija je glavni put metabolizma i ima individualne karakteristike individue. Metoklopramid se primarno ekskretuje preko bubrega oko 85%, 20-30% leka se ekskretuje u nepromenjenom obliku, a u oko 50% se ekskretuje konjugovan, glukuronilskom ili sulfatnom konjugacijom (*Graffner et al 1979, www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.htm*).

Metoklopramid je bazno liposolubilno jedinjenje male molekulske mase koje lako prolazi placentu pasivnom difuzijom preko transcelularnog puta, a njegova primena se preporučuje u premedikaciji kod carskog reza jer je bezbedan za primenu kod trudnica ima nisku cenu i visoku efikasnost u prevenciji mučnine i povraćanja (*Mishriky and Habib 2012, Voigt et al. 2013, Bysma-Howell et al. 1983*).

Veći deo metoklopramida se nalazi u slobodnom stanju, što olakšava prolazak kroz placentu (*www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.htm*). Transfer leka zavisi od građe placentе i njene funkcije. On zavisi od više faktora kao što su: placentalni protok krvi, broj proteinskih nosača, liposolubilnost i pKa, ali i pH krvi (*Lindeup and Orune 1981, Gedeon and Koren 2006*). U trudnoći s obzirom na diluciju plazme i hipoproteinemiju očekuje se veći deo slobodnog metoklopramida u plazmi majke. Malo se zna o plazmatskim proteinskim nosačima metoklopramida. Zna se da je metoklopramid većim delom vezan za α_1 kiseli glikoprotein (oko 65%), a manjim delom se vezuje za albumine (oko 35%) (*Welb et al. 1986*). Iako je koncentracija AGP oko 100 puta manja od koncentracije albumina, on ima snažan afinitet za bazne lekove koje vezuje u hidrofoban kompleks (*Routledge 1986*). Smatra se da količina i struktura proteinskih nosača, a naročito AGP varira u populaciji, a da endogeni inhibitori ili strukturalne promene proteina u nekim bolestima (bolesti bubrega, jetre) redukuju vezivanje metoklopramida za proteinske nosače (*Welb et al. 1986, Routledge 1986*). Stoga se može očekivati da i bolesti kao što su hipertenzija i dijabetes mogu imati

uticaja na vezivanje metoklopramida za proteinske nosače pre svega zbog promena u hemodinamici krvi. Sem toga hipertenzija i dijabetes dovode i do promene u razvoju placente i njenih krvnih sudova, što rezultira promenom u transplacentalnom transportu hranljivih materija do fetusa (*Spada 2014, Gonzalez Gonzalez et al. 2014, Lapolla et al. 2013, Chakraborty et al. 2013, Nahar et al. 2013, Lyall et al. 2013, Shomer et al. 2013, Salqe et al. 2013*).

U literaturi postoji veoma malo podataka koji obrađuju farmakokinetiku metoklopramida u trudnoći. Riggs i saradnici su ukazali da su farmakološki parametri praćeni kod gravidnih i negravidnih animalnih modela slični, i da nije bilo velikih odstupanja (*Riggs et al. 1988*).

U našoj studiji metoklopramid je dat intravenski sporo u trajanju 1-2 minuta. Brza aplikacija leka može da uzrokuje tranzitornu hipotenzivnu krizu (*Nqeuyn and Petyel 2013*), koja u trudnoći može imati ozbiljne posledice po plod, jer dovodi do smanjenja protoka krvi kroz posteljicu, krvni sudovi placente reaguju na nastalu hipotenziju i onemogućavaju snabdevanje fetusa kiseonikom i vitalnim nutrijentima.

U mnogim kliničkim studijama preporučuje se primena metoklopramida intravenski kao standardna preoperativna procedura, a u najvećem broju slučajeva preporučuje se doza od 10 mg, kao doza koja značajno redukuje intraoperativnu i postoperativnu mučninu i povraćanje, a bezbedna je za majku i plod (*Mishriky and Habib 2012*). Neželjeni efekti leka su sedacija, agitacija, hipo ili hipertenzija i ekstrapiramidalni efekti (Parkinsonovi simptomi-tremor, rigor, akineza i teške aritmije) (*Voigt et al. 2013, Pasternak et al. 2013, Matok and Parman 2014*). Koncentracije metoklopramida po ispitivanim grupama kod novorođenčadi nisu ukazivale na značajne statističke razlike. Za neželjena dejstva odgovorna je slobodna frakcija metoklopramida koja se očekuje da je veća kod fetusa, jer je u fetusu prisutna manja koncentracija proteinskih nosača. U našoj studiji nije uočena pojava neželjenih dejstava leka u novorođenčadi po grupama. Takođe, u prilog ovom podatku ide i činjenica, da ni u ranijim kliničkim studijama nisu primećene razlike u AS, neurološkim reakcijama, srčanjoj akciji i krvnom pritisku kod novorođenčadi u odnosu na onu novorođenčad kod čijih majki nije primenjen metoklopramid (*Bysma-Howell et al 1983, Shahriari et al. 2009*). Iako su u našoj studiji novorođenčad hipertoničnih majki imala signifikantno niži AS u odnosu na novorođenčad iz kontrolne grupe, razlika je posledica činjenice da su

novorođenčad hipertenzivnih majki rođena znatno ranije u odnosu na novorođenčad kontrolne grupe, a ne upotrebe metoklopramida jer je doza i koncentracija metoklopramida bila niža kod trudnica sa hipertenzijom u odnosu na kontrolnu grupu trudnica.

S obzirom da u ovoj studiji nije uočena pojava neželjenih dejstava metoklopramida kod majki možemo zaključiti da hipertenzija i dijabetes trudnica nisu doprinosile u većoj meri na povećanje slobodne frakcije metoklopramida. Koncentracija metoklopramida u svim ispitivanim grupama je bila veća u krvi majki (C_m) u odnosu na krv fetusa (C_v). Metoklopramid se nalazi u jonizovanom stanju na pH krvi (97,5%), te iako je slabo vezan za proteine plazme nema značajan prolazak kroz placentu što je u skladu sa fetomaternalnim odnosom ispod 1 koji je zabeležen u ovom istraživanju.

Ranije istraživanje je pokazalo da je klirens metoklopramida kroz placentu značajno veći od fetusa ka majci (80% totalne eliminacije leka), zbog povećanog kardijalnog outputa fetusa i limitiranog fetalnog proteinskog vezujućeg transfera (*Riggs et al. 1988*). U kontrolnoj grupi u većini slučajeva plazmatski koncentracioni odnos između arterije i vene umbilikalis bio manji od jedan, što nije u skladu sa utvrđenim većim klirensom. U hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi trudnica C_a/C_v odnos je bio veći od jedan, što ukazuje na veću eliminaciju leka iz novorođenčadi čije su majke imale hipertenziju i dijabetes.

Niže fetalne koncentracije leka u odnosu na majčine koncentracije leka, ukazuju na to da se eliminacija metoklopramida kod fetusa ostvaruje i drugim putevima, a ne samo transplacentalno (*Riggs et al. 1990*). I drugi mehanizmi kao što su metabolizam leka u fetusu i aktivni transport leka mogu da dovedu do razlike u fetoplacentalnoj razmeni. Metabolizam metoklopramida nije sasvim jasan, on se metaboliše u jetri modifikacijom I i II faze metabolizma-oksidacijom, dehidrogenacijom, esterifikacijom ili konjugacijom sa endogenim supstituentim, a postoji signifikantna individualna varijacija u metabolizmu. Metoklopramid se parcijalno metaboliše preko CYP₄₅₀, a primarno preko njegove izoforme CYP_{2D6}. Razgradnjom metoklopramida nastaju brojni metaboliti, koji su najčešće konjugovani sa sulfatom i glukuronidom (*Livezey et al. 2013*). Promena metabolizama metoklopramida može biti rezultat enzimskog

polimorfizma i genski indukovane razlike u receptorima (*Argikar et al. 2010*), koja se možda može očekivati i kod hipertenzije i dijabetesa.

Vd metoklopramida u tkivima je velik, jer se ne vezuje u velikom obimu za proteine i nakon intravenskog davanja leka iznosi 2,2-3,4 l/kg (*Welb et al. 1986*). U našoj studiji Vd je imao niže vrednost nego što je očekivano, ali ovo je posledica vremenske varijabilnosti. Naime distribucija metoklopramida se završava za oko 50 minuta od aplikacije, a u našoj studiji vreme t_2 je u većem broju slučajeva bilo do 60 minuta, te se dobijene farmakokinetičke vrednosti odnose na distribucionu fazu (*Welb et al. 1986, Argikar et al. 2010*).

5.5. Diskusija analize farmakokinetike diazepama

Diazepam je našao primenu u premedikaciji kod carskog reza jer značajno doprinosi smanjenju straha trudnica od operacije, opuštajući mišiće omogućava lakšu administraciju regionalne anestezije, kao i intubaciju prilikom opšte anestezije, prevenira neželjene pokrete i odbrambene reflekse, obezbeđuje nivo anterogradnog gubitka sećanja, obezbeđuje adekvatnu sedaciju koja omogućava trudnici da samostalno diše i da odgovara na verbalne i fizičke kontakte (*Saha et al. 2009*).

Diazepam je veoma lipofilni lek, koji lako prolazi krvno-moždanu barijeru, kao i placentu pasivnom difuzijom, preko transcelularnog puta i spada u grupu D lekova za primenu u trudnoći. Transfer diazepama zavisi od stanja placente i njene funkcije. Multipli faktori utiču na transfer diazepama kroz posteljicu i u njih spadaju: placentalni protok krvi, proteinski nosači, rastvorljivost masti i pKa (*Dagenais et al. 2000, Park 2005*).

Diazepam je lek koji se često koristi u trudnoći i primenjuje se kod trudnica sa povišenim krvnim pritiskom, u stanjima preeklampsije i eklampsije, tahikardije i konvulzija. Sem diazepama i njegov metabolit N-desmetildiazepam slobodno prolaze kroz placentu, već od 6. gestacijske nedelje trudnoće i akumuliraju se u fetalnoj cirkulaciji, tako da je njihova koncentracija veća čak i do tri puta nego koncentracija diazepama kod majke, a sposobnost fetalnih tkiva da ga eliminišu veoma je niska.

Fetalni nivo diazepama ne zavisi samo od koncentracije leka u maternalnom serumu, već i od koncentracije diazepam koji je akumuliran u fetalnoj cirkulaciji i fetalnim tkivima. Kapacitet vezivanja diazepama za proteine je redukovan u trudnoći zbog dilucije plazme, hipoproteinemije i porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina (*Đelmiš i sar.2006*), tako da postoji opravdana zabrinutost za moguće neželjene efekte, koje bi izazvala primena diazepama neposredno pred ili u toku samog porođaja (*Nau et al. 1984*).

Efekti diazepama na ljudski embrion su kontroverzni. Pojedine studije navode povećanu incidencu različitih tipova kongenitalnih malformacija, dok druge studije ne nalaze povezanost nastanka kongenitalnih malformacija i primene diazepama. Najčešće malformacije novorođenčeta koje mogu nastati primenom diazepama u trudnoći u velikim dozama u toku prvog i drugog trimestra su: prisustvo rasepa usne i nepca, kraniofacijalne asimetrije, prisustvo okularnog hipertelorizma i bilateralnih periaurikularnih mana, pojava ingvinalne hernije, kardijalnih defekata i stenozе pilorusa. Pojedine studije osporavaju ove efekte diazepama jer se učesnice studija sem sedativa, često bile korisnice i duvana, alkohola i raznih droga (*Briggs et al. 2001, Van de Velde et al. 2005*).

Diazepam se prilikom porođaja primenjuje u dozi od 2,5 do 10 mg, intravenski ili intramuskularno, jer se smatra da je ta doza potpuno bezbedna za majku i novorođenče, nema uticaj na hemodinamsku stabilnost i Apgar skor (*Haram and Bakke 1980*), iako je dokazano da ordiniranje diazepama u toku porođaja dovodi do variabilnosti srčanog rada novorođenčeta (*van Geijn et al. 1980*). Komplikacije novorođenčeta nastaju kod primenjenih velikih doza leka od 30-40 mg neposredno pre porođaja što može dovesti do sindroma mlitavog novorođenčeta, što se manifestuje hipotonijom, letargijom i problemima sa sisanjem. Kontinuirana upotreba diazepama tokom trudnoće može dovesti do promena u termoregulaciji, može da utiče na srčanu frekvencu, da smanji broj fetalnih pokreta i da dovede do sindroma apstinencijalne krize novorođenčeta koji se manifestuje tremorom, iritabilnošću, hipertonusom, dijarejom, povraćanjem i zastojem u rastu (*Briggs et al. 2001*). Iako su u našoj studiji novorođenčad iz hipertenzivne grupe imala znatno niži AS, on se najverovatnije ne može pripisati neželjenom dejstvu diazepama, već nižoj gestacijskoj starosti ovih novorođenčadi, jer su koncentracije diazepama u venskoj krvi novorođenčadi hipertenzivnih majki bile približno iste kao i koncentracije diazepama u kontrolnoj

grupi. Samo su novorođenčad majki iz dijabetičnih trudnoća imala nižu koncentraciju leka u plazmi.

U našoj studiji diazepam je aplikovan dugom iglom (21 gauge, 40 mm) u spoljni gornji kvadrant glutealnog mišića, čime je izbegnuto masno tkivo, te je očekivana potpuna resorpcija diazepama sa mesta primene (*Dundee et al. 1974, Gamble et al. 1975, Lamson et al. 2011*).

Očekivano je da će intramuskularno aplikovan diazepam, maksimalnu koncentraciju dostići nakon 30-90 minuta od primene. Poluživot leka u plazmi je 20-50 sati. Veći deo leka se vezuje za proteine plazme 96-99%. Distribucije leka je 2 do 13 minuta (*Lamson et al 2011*).

Studije pokazuju da diazepam postiže ekvilibrijum u fetomaternalnoj jedinici 10-15 minuta nakon intravenske aplikacije (*Bakke et al. 1982*).

Iako su podaci u studijama poprilično kontroverzni, u najvećem broju izvedenih studija koncentracije diazepama u pupčaniku premašuje koncentraciju leka u plazmi majke (*Kanto et al. 1973, Kanto and Scheinin 1987, McCarthy et al. 1973, Haram and Bakke 1980*), što je bio slučaj i u našoj studiji.

Koncentracije diazepama u majčinoj i fetalnoj krvi bile su više u kontrolnoj i hipertenzivnoj grupi trudnica za razliku od dijabetične grupe trudnica. Iako je koncentracioni odnos diazepama između arterijske i venske krvi pupčanika bio približan jedinici, i nije ukazivao na akumulaciju leka u fetusu, u polovini slučajeva u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi odnos između arterije i vene umbilikalis je bio iznad jedan, što je ukazivalo da je eliminacija diazepama iz fetusa bila povećana.

U našoj studiji u najvećem broju slučajeva fetomaternalni odnos bio iznad jedan, što ukazuje da je transfer kroz placentarnu membranu bio visok. Fetomaternalni odnos u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi bio statistički viši nego u kontrolnoj grupi, dok nije bilo razlika između odnosa hipertenzivne i dijabetične grupe.

Diazepam se visoko vezuje za proteine plazme (96-99%), a proteinski vezana frakcija leka ne prolazi placentu, tako da stopa metabolizma leka i transplacentalna pasaža, zavisi od slobodne frakcije leka. Diazepam se vezuje za jednu stranu humanog

serumskog albumina, a stopa proteinske vezanosti leka je veća u fetalnoj nego u maternalnoj cirkulaciji (*Kober et al. 1979*).

U trudnoćama komplikovanim preeklamsijom i dijabetesom, stvaraju se veće količine reaktivnog kiseonika i nekih drugih materija koje dovode do promena u posteljici koje su uzrokovane oksidativnim i nitritivnim stresom. Nitratisani proteini u posteljici uključujući i receptore, transportere i strukturalne proteine menjaju proteine i funkciju placente što dovodi do promena u fetalnom rastu i razvoju (*Myatt 2010*).

Moguće je da bolesti poput hipertenzije i dijabetesa utiču na stopu vezivanja diazepama za humane serumske proteine, na taj način što dovode do promena u hemodinamskom stanju organizma (bolesti jetre, insuficijencija bubrega, hipoalbuminemija, gojaznost) ili tako što lekovi koji se koriste u njihovom tretmanu smanjuju kapacitet proteinskih nosača za diazepam (*Lee et al. 1982, Hill and Abramson 1988*).

Kako nije poznata interakcija proteinskih nosača sa lekovima koji se primenjeni u našoj studiji (metildope, cefuroksim, ranitidin i anestetici), visoki fetometernalni odnos u našoj studiji kod hipertenzivne i dijabetične grupe trudnica, mogao bi da bude posledica porasta nivoa nekih endogenih supstanci, poput slobodnih masnih kiselina, koje inhibiraju vezivanje diazepama za proteinske nosače i odvajaju diazepam od proteina i na taj način dovode do povećanja slobodne frakcije leka, povećanog transplacentalnog transporta i fetalne akumulacije leka (*Kuhn 1983, Nau et al. 1984, Ridd et al. 1989*). Vezujući kapacitet serumskih proteina za diazepam se smanjuje tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće, u odnosu na početak trudnoće (*Notorianni 1990*). Maternalna koncentracija serumskih albumina je prilično uravnotežena u periodu od 12. do 41. gestacijske nedelje i iznosi 25-35g/l. Koncentracija albumina u fetalnom serumu je veoma niska u ranoj gestaciji (7,5-16g/l), a sa napredovanjem gestacije linearno raste, tako da je koncentracija albumina u fetalnom i maternalnom serumu istog nivoa oko 30.-33. gestacijske nedelje, a posle 35. gestacijske nedelje fetalna koncentracija albumina premašuje majčinu za oko 20%. Ova promena razlike u koncentraciji albumina u plazmi majke je rezultat dilucije usled povećanog volumena plazme. U tom periodu rastu plazmatske koncentracije slobodnih masnih kiselina i steroidnih hormona, koje istiskuju materije vezane za albumine plazme sa njihovih veznih mesta. Kao krajnji rezultat tih interakcija dolazi do porasta slobodnih frakcija

diazepam što pojačava njegov farmakokinetički efekat. Porast slobodne frakcije diazepam dovodi do ubrzanja njegovog bubrežnog i jetrenog klirensa, što u dužem vremenskom periodu zbirno dovodi do ubrzanog pada koncentracije leka u plazmi i njegovog farmakološkog učinka (*Delmiš i sar. 2006, Lee et al.1982, Krauer et al. 1984*).

U studiji Ridda i autora (*Ridd et al. 1989*) utvrđena su razlike u proteinskom vezivanju diazepam u maternalnoj i fetalnoj plazmi, dok su slobodne diazepamske frakcije bile slične na obe strane placente. Koncentracija nevezanog leka je odgovorna za dobijeni farmakološki efekat, pri čemu se očekuje da će parcijalno razdvajanje diazepam od proteina plazme rezultovati u povećanju veličine njegovog farmakološkog efekta (*Benet 2002, Berezchkovskiy 2010, Hammarlund-Udenaes 2010, Schmidt et al.2010*).

U našoj studiji nije bilo neželjenih efekata na diazepam, kako od strane trudnica tako i od strane novorođenčadi, ali one ne podrazumevaju da nije bilo porasta slobodnih frakcija diazepam. Kako je totalni klirens diazepam direktno proporcionalan slobodnoj frakciji diazepam i porast slobodne frakcije diazepam će dovesti do povećanja eliminacije i nestanka diazepam iz krvi (*Shand et al. 1975, Levy et al. 2002, Riss et al. 2008*). Ovo se može proveriti određivanjem površine ispod koncentracione krive diazepam nakon porođaja (AUC_{t2-t3}), koja je bila viša u kontrolnoj grupi u poređenju sa hipertenzivnom i dijabetičnom grupom trudnica, što potvrđuje činjenicu da je eliminacija diazepam iz centralnih kompartmana veća u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi trudnica iz razloga što je u tim grupama u krvi bilo više nevezanog diazepam.

Drugi mehanizmi kao što su metabolizam i aktivni transport mogu da dovedu do promena u fetomaternalnoj jedinici. CYP₄₅₀ enzimi su odgovorni za metabolizam diazepam. Iako se neki od ovih enzima nalaze u placenti kao što je CYP3A4 (*Syme et al. 2004*), placenta nije značajno mesto metabolizma diazepam. U sinciotrofoblastu placente utvrđeno je da se nalaze brojni transporteri, čije je postojanje i funkcionisanje uslovljeno genetskim polimorfizmom, a za koje se saznalo poslednjih godina, čije su funkcije još nedovoljno istražene. P-glikoprotein je protein zadužen za transport kroz ekstracelularnu i intracelularnu membranu fetomaternalne jedinice (*Yamazaki et al.2001*). Studije ukazuju da je diazepam modifikator P-glikoproteina, jer se ponaša kao aktivator P-glikoproteinske ATP-azne aktivnosti (*Lima et al. 2008*). Smatra se da je ekspresija P-glikoproteina redukovana u placenti i da je u vezi sa promenama na genima

koji su povezani sa mogućnošću nastajanja preeklamsije (*Ni and Mao 2011*). Dokazano je i da je ekspresija transportnih proteina placente promenjena u insulin zavisnom dijabetesu, ali da se lečenjem osnovne bolesti ona može poboljšati (*Anger et al. 2012*). U našoj studiji dobijena je veća transplacentalna tranzicija diazepama u hipertenzivnim i dijabetičnim grupama trudnica, što verovatno ukazuje na smanjenu aktivnost proteina zaduženih za transmembranski transport.

Jonski sastav ćelijskog i ekstraćelijskog prostora izmenjen je u hipertenziji i dijabetesu, jer je promenjen rad jono-izmenjivačkih pumpi kao što su Na^+/H^+ i $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ (*Smallwood et al. 1983, Resnick et al. 1987*). Ovo bi moglo da ima uticaj na stepen jonizacije diazepama. Ako je snaga jonske solucije niža, disocioni balans se pomera na neutralne molekule. Dijazepam je slaba baza (pK_a 3,3), većim delom je ne jonizovan u krvi ($\text{pH}=7,4$). Kada jonizovani molekuli naruše balanse plazme dolazi do nove jonizacije. Kako je fetalna plazma neznatno kiseliija od majčine plazme (za 0,1 pH), nejonizovano slobodni diazepam, prolazi placentu, postaje jonizovan i biva zarobljen u kiselijoj fetalnoj cirkulaciji (*Holcberg et al. 2003, Dawes 2001*). Iako nismo merili pH vrednosti krvi, veća kiselost očekuje se u plazmi novorođenčadi iz hipertenzivnih i dijabetičnih trudnoća, kao rezultat patofizioloških promena koje donose ove bolesti kao i promenama koje ove bolesti ostavljaju na posteljicu.

Poznato je da slobodne frakcije diazepama rastu kod novorođenčeta ubrzo nakon porođaja, najverovatnije kao rezultat stresa i porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina (*Nau et al. 1984*), s obzirom na brojne patofiziološke i hemodinamske promene koje se mogu očekivati kod novorođenčadi majki obolelih od hipertenzije i dijabetesa, kao što su hipoproteinemija, hipoksija, acidoza, hipoglikemija, porast slobodnih masnih kiselina,... opravdana je zabrinutost za javljanje neželjenih efekata diazepama kod novorođenčadi iz ovih trudnoća.

6. Zaključci

Na osnovu analize dobijenih rezultata došli smo do sledećih zaključaka:

- Svi lekovi primenjeni u studiji u premedikaciji carskog reza (cefuroksim, ranitidin, metoklopramid i diazepam) prolaze transplacentarnu membranu.
- Ni jedan od lekova primenjenih u studiji nije se akumulirao u fetusu i nije imao neželjeno dejstvo na novorođenče.
- Cefuroksim, ranitidin i metoklopramid pokazali su nizak fetomaternalni transfer koji je svojsven hidrosolubilnim lekovima, dok je diazepam pokazao visok fetomaternalni transfer svojsven liposolubilnim lekovima.
- Izmerene koncentracije cefuroksima u plazmi trudnica u momentu porođaja bile su ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$, što je koncentracija veća od MIC za većinu patogena odrovornih za nastavak infekcija u akušerstvu.
- Iako su se farmakokinetički parametri cefuroksima razlikovali kod hipertenzivnih trudnica i trudnica obolelih od dijabetesa, u odnosu kontrolnu grupu, ove bolesti nisu imale značajan uticaj na smanjenje terapijske efikasnosti cefuroksima.
- Farmakokinetika cefuroksima kod hipertenzivnih trudnica ukazala je na bržu eliminaciju cefuroksima iz krvi majke i na veću distribuciju leka u okolna tkiva.
- U dijabetičnoj grupi trudnica i novorođenčadi koncentracije cefuroksima su bile više u odnosu na druge ispitivane grupe, dok je fetomaternalni odnos bio niži, što ukazuje na postojanje strukturalne i funkcionalne pomenu posteljice u dijabetesu.
- Hipertenzija i dijabetes trudnica nisu imali uticaj na prodor ranitidina kroz placentu.
- Hipertenzija i dijabetes trudnica nisu uticali na većinu farmakokinetičkih parametara ranitidina, mada je zabeleženo smanjenje volumena distribucije u ovim grupama trudnica, što bi moglo da ukazuje na njihovu hemodinamsku nestabilnost i povećanje slobodne frakcije ranitidina.
- Postoji predominacija transporta metoklopramida iz fetusa ka majci, koja je izraženija u hipertenzivnoj i dijabetičnoj grupi trudnica.

- Hipertenzija i dijabetes trudnica utiču na zadržavanje metoklopramida u fetusu.
- Hipertenzija i dijabetes trudnica povećavaju transfer diazepama kroz placentu, povećanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina, steroidnih hormona, smanjenjem vezivnog kapaciteta proteinskih nosača i smanjenjem koncentracije proteina plazme, čime se povećava potencijalna opasnost od neželjenog dejstva diazepama i njegovih metabolita na fetus i novorođenče.
- Mali broj objavljenih studija u vezi trudnoće i farmakokinetike lekova i brojne nedoumice lekara koji se bave kliničkim radom, ukazuju na potrebu obimnijih farmakokinetičkih istraživanja kako na zdravim tako i na bolesnim trudnicama, koja će dati zaključke utvrđene na dokazima i pomoći u individualnom terapijskom pristupu svakoj trudnici.

7. Prilog

TEKST INFORMACIJE ZA PACIJENTE

Poštovana,

Na Klinici za ginekologiju i akušerstvo sprovedeće se ispitivanje koje ima za cilj da se utvrdi da li lekovi koje svaka pacijentkinja rutinski prima kao pripremu za carski rez dospevaju u novorođenče te da li je potrebno korigovati doze lekova kod pacijentkinja koje boluju od pojedinih bolesti (povišeni krvni pritisak ili šećer u krvi) i koje je optimalno vreme za primenu lekova. Pozivamo Vas da učestvujete u ispitivanju čiji je krajnji cilj bolja informisanost o lekovima koji se rutinski primenjuju kao priprema za carski rez.

Ispitivanje je zamišljeno tako da se podaci o vašoj trudnoći i pregledima (telesna masa, telesna visina, vrednosti krvnog pritiska, vrednosti šećera u krvi, podaci o bolestima, ultrazvučni pregled) koji se rutinski prikupljaju kao priprema za operativni završetak trudnoće (carski rez) preuzmu iz Vaše medicinske dokumentacije. Planira se da se podaci o Vašem detetu (telesna masa, telesna dužina, Apgar ocena) nakon porođaja preuzmu iz medicinske dokumentacije deteta. Svi podaci dobijaju se u sklopu uobičajenih kontrola.

U toku operacije u 3 navrata biće Vam uzeta mala količina venske krvi koja će se analizirati na primljene lekove pre operacije. Nakon rođenja deteta preseca se pupčanik koji je spajao dete se majkom i on se odlaže, a pupak deteta zbrinjava babica. Iz odsečenog dela pupčanika uzeće se mala količina krvi, iz koje će se analizirati lekovi koje ste vi dobili pre operacije.

Tajnost Vaših medicinskih podataka je zagarantovana. Vaše dobrovoljno učestvovanje u ovom ispitivanju bilo bi od velike koristi, a ukoliko ne želite da se uključite u istraživanje možete se o tome izjasniti bez ikakvih posledica. Iz istraživanja možete odustati u svakom trenutku. Vaša odluka neće uticati na odnos medicinskog osoblja prema Vama. Ovim istraživanjem nećete imati nikakve materijalne troškove, kao ni materijalnu dobit. U slučaju da pristupate ispitivanju molimo Vas da potpišete saglasnost.

Sa poštovanjem,

Ispitivač

Dr Jovana Paunković

PRISTANAK ISPITANICE

Tokom razgovora sa ordinirajućim lekarom, dobila sam neophodne informacije o ispitivanju koje će se sprovesti na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Pročitala sam informacioni tekst za ispitanice koji mi je dat prilikom razgovora sa lekarom i detaljno mi je predložen postupak ispitivanja i obrade podataka. Upoznata sam da se u ovo istraživanje mogu uključiti dobrovoljno i svojevolejno, kao i da mogu odustati od istraživanja u svakom trenutku.

Pristajem da se moji i medicinski podaci mog deteta mogu koristiti u svrhu ovog istraživanja. Dajem saglasnost da mi se uzorkuje venska krv prilikom porođaja. Takođe pristajem da se iz pupčanika koji će biti odstranjen od mog deteta za potrebe ovog istraživanja uzme uzorak krvi.

Za učestvovanje u ovom istraživanju ne tražim nikakvu materijalnu korist.

Potpis ispitanice:

Potpis ispitivača:

(ime i prezime, broj LK)

U Novom Sadu, _____.

Skraćenice u tekstu

ABC - adenzin-trifosfatni vezujući kasetni transporteri

ACOG - Američko udruženje ginekologa i akušera

AGP - α_1 -kiselni glikoprotein

AS - Apgar skore

ASA - Američka asocijacija za dijabetes

AUC_{0-t} – površina ispod krive koncentracija-vreme

BCRP – rezistentni protein tumora dojke

BMI – body mass index

BSA – površina tela

C_a – koncentracija leka u arteriji umbilikalis

C₀ – koncentracija leka u plazmi majke u nultom vremenu

C_m – koncentracija leka u plazmi trudnice

C_v – koncentracija leka u veni umbilikalis

Cl - klirens

CNS – centralni nervni sistem

CYP – citohrom

D - dalton

EDTA - etilen-di-amino-tetra sirćetna kiselina

EEG - elektroencefalografija

EKG - elektrokardiografija

FDA – Agencija za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država

GABA – γ amino buterna kiselina

GLUT – placentarni glukozni transporter

- hCG** – humani horionski gonadotropin
- HCl** – hlorovodonična kiselina
- HPLC** – tečni hromatograf visokih performansi
- IUGR** – intrauterini zastoj u rastu fetusa
- KCl** – kalijum hlorid
- LBW** – mršava mišićna masa
- LOD** – limit detekcije
- LOQ** – limit kvantifikacije
- MIC** – minimalna inhibitorna koncentracija
- MRT** – srednje vreme zadržavanja leka u organizmu
- NaCl** – natrijum hlorid
- NaOH** – natrijum hidroksid
- oGTT** – test oralnim opterećenjem glukoze
- pKa** – jonizaciona konstanta
- r²** – Pirsonov koeficijent korelacije
- RDS** – respiratorni distres sindrom
- t_{1/2}** – poluvreme eliminacije
- TA** – izmerene vrednosti krvnog pritiska
- TCA** – tri hlor sirćetna kiselina
- TD** – telesna dužina novorođenčeta
- TEA** – tri-etil-amin
- TM** – telesna masa novorođenčeta
- Vd** – volumen distribucije
- WHO** – Svetska zdravstvena organizacija

8. Literatura

Abel S, Nichols DJ, Brearley CJ, Eve MD. Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(1):64-71.

Agnew N, Kendall J, Akrofi M, Tran J, Soorae A, Page R. Gastroesophageal reflux and tracheal aspiration in the thoracotomy position: Should ranitidine premedication be routine? *A&A* 2001;95(6):1645-49.

Al-Said MS, Al-Khamis KI, Niazy EM, El-Sayed YM, Al-Rashood KA, Al-Bella S, et al. Bioequivalence evaluation of two brands of cefuroxime 500 mg tablets (Cefuzime and Zinnat) in healthy human volunteers. *Biopharmaceutics & drug disposition* 2000;21(6):205-10.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(1):55-60.

Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(10):989-1008.

Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Birkett DJ. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP_{3A} isoforms. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38(2):131-7.

Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;19(2):392-408.

Anger GJ, Cressman AM, Piquette-Miller M. Expression of ABC efflux transporters in placenta from women with insulin managed diabetes. *PloS One* 2012;7(4):e35027.

Argikar V, Gomez J, Ung D, Porkman H, Nagar S. Identification of novel metoclopramide metabolites in humans: in vitro and in vivo studies. *DMD* 2010;38(8):1295-1307.

Baageel H, Baageel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120(6):661-9.

Bakke OM, Haram K. Time-course of transplacental passage of diazepam: influence of injection-delivery interval on neonatal drug concentrations. *Clin Pharmacokin* 1982;7(4):353-62.

Becerra J, Khoury M, Cordero J, Erickson D. Diabetes mellitus during pregnancy and the risk for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85(1):1-9.

Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol& Ther* 2002;71(3):115-21.

Benson JM, Boudinot FD, Pennell AT, Cunningham FE, DiPiro JT. In vitro protein binding of cefonicid and cefuroxime in adult and neonatal sera. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(6):1343-7.

Berezhkovskiy LM. On the influence of protein binding on pharmacological activity of drugs. *J Pharmaceut Sci* 2010;99(4):2153-65.

Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. *Drug* 1987;34(2):89-104.

Berkovitch M, Segal-Socher I, Greenberg R, Bulkowshtein M, Arnon J, Merlob P. First trimester exposure to cefuroxime: a prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(2):161–165.

Bragg F, Cromwell D, Edozien L, Gurol-Urgunci I, Mahmood T. Variation in rates of caesarean section among English NHS trust after accounting for maternal and clinical risk: cross sectional study. *BMJ* 2010; 341:c5065.

Briggs G, Freeman R, Sumner Y. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th edition. Lippincot Williams and Wilkins 2001.

Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know? *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(3):247-258.

Bysma-Howell M, Riggs KW, McMorlung GH, Rurak DW. Placental transport of metoclopramide: assesment of maternal and neonatal effects. *Can Anaesth Soc J* 1983: 30(5):487-92.

Callaway LK, O'Callaghan M, McIntyre HD. Obesity and the hypertensive disorders of pregnancy. *Hyp Pregn* 2009;28(4):473-93.

Calthorpe N, Lewis M. Acid aspiration prophylaxis in labour: a survey of UK obstetric units. *Int J Obstet Anesth* 2005;14(4):300-4.

Campanero MA, Lopez OA, Garcia QE, Sadaba B, dela Maza A. Rapid determination of ranitidine in human plasma by high performance liquid chromatography. *Chromatographia* 1998; 47:391-95.

Chakraborty SK, Banu LA. Microscopic impact of gestational diabetes mellitus on the umbilical cord. *Mymensingh Med J* 2013; 22(4):755-60.

Chau NP, Zech PY, Pozet N, Hadj-Aissa A. Ranitidine kinetics in normal subjects. *Clin Pharmac Ther* 1982;31:770-74.

Chaurasia SK, Kane DG, Chandhori LS. A comparative study of clonidine versus a combination of diazepam and atropine for premedication in orthopaedic patients. *JPGM* 1999; 45(3):74-8.

Clausen T, Methiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diab Care* 2005;28(2):323-28.

Collett A, Higgs NB, Sims E, Rowland M, Warhurst G. Modulation of the permeability of H₂ receptor antagonists cimetidine and ranitidine by P-glycoprotein in rat intestine and the human colonic cell line Caco-2. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288(1):171-8.

Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. Saunders. 5th edition; 2004.

Crowther C, Hiller J, Moss J, McPhee A, Jeffries W, Robinson J. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;325(24):77-86.

Cunningham G, Levano K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L III, Wenstrom K. *Williams Obstetrics*, New York-Chicago-San Francisco: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.

Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1289-96.

Dagenais C, Rousselle C, Pollack GM, Scherrmann JM. Development of an in situ mouse brain perfusion model and its application to mdr1a P-glycoprotein-deficient mice. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2000;20(2):381-6.

Daskalakis G, Marinopoulos S, Krilelesi V, Papapanaqioton A, Papantonion N. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(4):403-7.

Davey D, MacGillvray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *AJOG* 1988;158(4):892-8.

Davidson JM, Hytten F. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynecol* 1974;81:588-95.

Dawes M, Chowiencyk P. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obst Gynecol* 2001;15(6):819-26.

Dawes M. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2001;15(6):819-26.

Desoye G, Hanguel-de Mounzon S. The human placenta in the gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(2):120-6.

Di Palma JR. Metoclopramide: a dopamine receptor antagonist. *Am Far Physician* 1990;41(3):919

Dicke JM, Johnson RF, Henderson GI, Kuehl TJ, Schenker S. A comparative evaluation of the transport of H₂-receptor antagonists by the human and baboon placenta. *Am J Med Sci* 1988;295(3):198-206.

Dudley MN, Quintiliani R, Nightingale CH. Review of cefonicid, a long-acting cephalosporin. *Clinical Pharmacy* 1984;3(1):23-32.

Dundee JW, Gamble JA, Assaf RA. Letter: Plasma-diazepam levels following intramuscular injection by nurses and doctors. *Lancet* 1974;2(7894):1461.

Dusci LJ, Good SM, Hall RW, Llett KF. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high doze diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29(1):123-6.

Đelmiš J. i sar. Lijekovi u trudnoći i laktaciji. SKK Kosmos. Beograd; 2006.

El-Sayed Y, Khidr S, Niazy E. A rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic method for the determination of metoclopramide in plasma and its use in pharmacokinetic studies. *Analytical Letters* 1994;27(1):55-70.

Engle W, Mokiniarch M. Late preterm infants, early term infants and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol* 2008;35:325-341.

Ericsson A, Saljo K, Sjostrand E, Jansson N, Prasad P, Powell T, Jansson T. Brief hyperglycaemia in the early pregnant rat increases fetal weight at term by stimulating placental growth and affecting placental nutrient transport. *J Physiol* 2007;581(3):1323-32.

Eshkoli T, Sheiner E, Ben-Zvi Z, Holcberg G. Drug transport across the placenta. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(5):707-14.

Evers I, de Valk H, Vissek G. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: national prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:915.

Everson GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21(4):751-76.

Foord RD. Cefuroxime: human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9(5):741-7.

Frutos P, Pabon C, Lastres J, Frutos G. In vitro release of metoclopramide from hydrophobic matrix tablets. Influence of hydrodynamic conditions on kinetic release parameters. *Chem Pharm Bull* 2001; 49(10):1267-71.

Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. *J Hypertens* 2011;29(5):937-44.

Gamble JA, Dundee JW, Assaf RA. Plasma diazepam levels after single dose oral and intramuscular administration. *Anaesthesia* 1975;30(2):164-9.

Garbis H, Elefant E, Diav-Citrin O, Mastroiacovo P, Schaefer C, Vial T, Clementi M. Pregnancy outcome after exposure to ranitidine and other H₂-blockers. *Reprod Toxicol* 2005;19(4):453-8.

Garq DC, Baltodano N, Jallad NS, Perez G, Oster JR, Eshelman FN. Pharmacokinetics of ranitidine in patients with renal failure. *J Clin Pharmacol* 1986;26(4):286-91.

Gedeon C, Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. 2006;27(8):861-8.

Gibbs RS, Jones PM, Wilder CJ. Antibiotic therapy of endometritis following cesarean section. Treatment successes and failures. *Obstet&Gynecol* 1978;52(1):31-7.

Gonzalez Gonzalez NL, Gonzalez Davila E, Castro A, Padron E, Plasencia W. Effect of pregestational diabetes mellitus on first trimester placental characteristics: Three dimensional placental volume and power Doppler indices. *Placenta* 2014;35(3):147-51.

Graffner C, Lagerstrom PO, Lundborg P, Ronn O. Pharmacokinetics of metoclopramide intravenously and orally determined by liquid chromatography. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8 (5):469-74.

Granger J, Alexander B, Llinas M, Bennett N, Kitali N. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-22.

Grujić Z, Popović J, Bogavac M, Grujić I. Preoperative administration of cephalosporins for elective cesarean delivery. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138(9-10):600-3.

Grujić Z, Sabo A, Grujić I, Kopitović V, Papović M. Jednokratna antibiotska profilaksa kod elektivnih carskih rezova. *Med Pregl* 2009;LXII(3-4):101-6.

Guidance for industry. Pharmacokinetics in pregnancy- study design, data analysis and impact on dosing and labeling. US department of health and human services. Food and drug administration center for drug evaluation and research 2004.

Hammarlund-Udenaes M. Active-site concentrations of chemicals - are they a better predictor of effect than plasma/organ/tissue concentrations? *Basic&Clin Pharmacol&Toxicol* 2010;106(3):215-20.

Haram K, Bakke OM. Diazepam as an induction agent for caesarean section: a clinical and pharmacokinetic study of fetal drug exposure. *BJOG* 1980;87(6):506-12.

Hebert M. Impact of pregnancy on pharmacokinetics of medications. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20(3):e350-7.

Heikkila A. Antibiotics in pregnancy - a prospective cohort study on the policy of antibiotic prescription. *Ann Med* 1993;25(5):467-71.

Heikkila A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(1):49-62.

Heikkila A, Renkonen O, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(12):2652-5.

Herbert M, Brewster G, Lanctot-Herbert M. Ten percent of patients who are allergic to penicillin will have serious reactions if exposed to cephalosporins. *West J Med* 2000;172(5):341.

Hill MD, Abramson FP. The significance of plasma protein binding on the fetal/maternal distribution of drugs at steady-state. *Clin Pharmacokin* 1988;14(3):156-70.

Hoffert Gilmartin A, Ural S, Rephe J. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-34.

Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, Huleihel M, Mazor M, Ben Zvi Z. New aspects in placental drug transfer. *IMAJ* 2003;5(12):873-6.

Holt D, Fish N, Spencer J, Louvois J, Hurley R, Harvey D. Transplacental transfer of cefuroxime in uncomplicated pregnancies and those complicated by hydrops or changes in amniotic fluid volume. *Arch Dis Child* 1993;68: 54-7.

Hornberger L. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92(8):1019-21.

Hrabovski I, Milašinović Lj, Grujić Z, Grujić I. Uticaj poremećaja homeostaze glukoze na maturaciju i ontogenezu ploda. *Med Pregl* 2011;LXIV(11-12):552-6.

Hunt K, Schuller K. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34(2):173-7.

James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart* 2004; 90(12):1499-1504.

Jansson T, Ekstrand Y, Bjorn C, Wennergren M, Powell TL. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes* 2002; 51:2214-9.

Jauniaux E, Jurkovic D, Lees C, Campbell S, Gulbis B. In-vivo study of diazepam transfer across the first trimester human placenta. *Hum Reprod* 1996;11(4):889-92.

Juchan MR, Chao ST, Omiecinski CJ. Drug metabolism by the human fetus. *Clin Pharmacokin* 1980;5(4):320-39.

Kalman D, Barriere S. Review of the pharmacology, pharmacokinetics and clinical use of cephalosporins. *Texas Heart Inst. J* 1990;17(3):203-213.

Kambale MJ. Social predictors of caesarean section births in Italy. *Afr Health Sci* 2011; 11(4):560-5.

Kanto J, Erkkola R, Sellman R. Accumulation of diazepam and N-demethyldiazepam in the fetal blood during the labour. *Annals of Clin Research* 1973;5(6):375-9.

Kanto J, Scheinin M. Placental and blood-CSF transfer of orally administered diazepam in the same person. *Pharmacol & Toxicol* 1987;61(1):72-4.

Kennie N, Por CP, Evans MF. Does ranitidine work for gastroesophageal symptoms during pregnancy? *Can Fam Physician* 1998;44:761-2.

Kober A, Sjöholm I, Borga O, Odar-Cederlof I. Protein binding of diazepam and digitoxin in uremic and normal serum. *Biochem Pharmacol* 1979;28(7):1037-42.

Koren G. Pharmacokinetics in pregnancy; Clinical significance. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18(3):e523-7.

Krauer B, Dayer P, Anner R. Changes in serum albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations during pregnancy: an analysis of fetal-maternal pairs. *BJOG* 1984; 91(9):875-81.

Krauer B, Dayer P. Fetal drug metabolism and its possible clinical implications. *Clin Pharmacokin* 1991;21(1):70-80.

Krielessi V, Papantoniou N, Papageorgiou I, Chatzipapas I, Manios E, Zakopoulos N. Placental pathology and blood pressure's level in women with hypertensive disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012:684083.

Kuhn W, Nau H. Differences in vitro binding of diazepam and N-desmethyldiazepam to maternal and fetal plasma proteins at birth: relation to free fatty acid concentration and other parameters. *Clin Pharmacol & Therap* 1983;34(2):220-6.

Kurjak A. i sar. *Ginekologija i perinatologija. Drugi svezak. Tonimir. Varaždinske Toplice* 2003.

Kurjak A. i sar. *Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji. Medicinska naklada. Zagreb* 2007.

Lalkin A, Magee L, Addis A, Loebstein R, Koren G. Acid-suppressing drugs during pregnancy. *Can Fam Physician* 1997;43:1923-4.

LaMarca B, Wallace K, Herse F, Wallnkat G, Martin JN, Weimer A. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: role of B lymphocytes. *Hypertension* 2011;57(4):865-71.

Lamont R, Sobel J, Kusanovic J, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi Sh, Kis SK, Uldbjerg N. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis fo cesarean section. *BJOG* 2011;118(2):193-201.

Lamson MJ, Sitki-Green D, Wannarka GL, Mesa M, Andrews P, Pellock J. Pharmacokinetics of diazepam administered intramuscularly by autoinjector versus rectal gel in healthy subjects: a phase I, randomized, open-label, single-dose, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011;31(8):585-97.

Lapolla A, Porcu S, Raverso M, Desoye G, Cosma C, Nardelli GB. A preliminary investigation on placenta protein profile reveals only modest change in well controlled gestational diabetes mellitus. *Eur J Mass Spectrom* 2013;19(3):211-223.

Larson JD, Patatianian E, Miner PB Jr, Rayburn WF, Robinson MG. Double-blind, placebo-controlled study of ranitidine for gastroesophageal reflux symptoms during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90(1):83-7.

Lebert PA, Mahon WA, MacLeod SM, Solid SJ, Fenje P, Vanderberghe HM. Ranitidin kinetic and dynamics II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidin. *Clin Pharmac Ther* 1981;30:545-50.

Lee JN, Chen SS, Richens A, Menabawey M, Chard T. Serum protein binding of diazepam in maternal and foetal serum during pregnancy. *Br J Clin Pharmac* 1982;14:551-4.

Leucuta A, Vlase L, Forcan D, Nanulescu M. Pharmacokinetic interaction study between Ranitidine and Metoclopramide. *Rom J Gastroent* 2004;13(3):211-4.

Leveno K, Cunningham FG, Alexander JM, Bloom SL, Casey BM, Dache JS. Williams Manual of Obstetrics. Pregnancy Complications. Mc Graw Hill; 2007.

Levi G. Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. *Obstet&Gynecol* 1981;58(1):34-42.

Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perrucca E. Antiepileptic Drugs. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002.

Liabsuetrahu T, Lumbiganon P, Chongsuvivatwong V. Prophylactic antibiotic prescription for cesarean section. *Int J Qual Health Care* 2002;14(6):503-8.

Lima SA, Tavares J, Gameiro P, de Castro B, Cordeiro-da-Silva A. Flurazepam inhibits the P-glycoprotein transport function: an insight to revert multidrug-resistance phenotype. *Europ J Pharmacol* 2008;581(1-2):30-6.

Linčir I, Rošin-Grget K. Farmakoterapija stomatološke bolesnice tijekom trudnoće i laktacije. *Acta Stomat Croat* 2001;95-102.

Lindgaard M, Danim P, Mathiesen E, Nielsen L. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J Lipid Research* 2006;47:2581-8.

Lindup WE, Orme MC. Clinical pharmacology: plasma protein binding of drugs. *Br Med J* 1981;282(6259):212-4.

Little B. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence – base maternal dose formation. *Obstet&Gynecol* 1999;93(5):858-68.

Livezey MR, Briggs ED, Bolles AK, Nagy LD, Fujiwara R, Furge LL. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6. *Xenobiotica* 2014;44(4):309-19.

Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(5):328-43.

Lyll F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 2013; 62(6):1046-51.

MacNeill S, Dodds L, Hamilton D, Armson A, Van den Hof M, Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2011;24(4):659-62.

Malfertheiner SF, Malfertheiner MV, Kropf S, Costa SD, Malfertheiner P. A prospective longitudinal cohort study: evolution of GERD symptoms during the course of pregnancy. *BMC Gastroenterol* 2012;12(24):131.

Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokin* 1978;3(1):72-91.

Mastoraki S, Mickalopoulos A, Kriaras I, Geroulanos S. Cefuroxime as antibiotic prophylaxis in coronary artery bypass grafting surgery. *Interact Cardio Vasc Thorac Sur* 2007;6:442-6.

Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E, Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *Clin Pharmacol* 2010;50(1):81-7.

Matok I, Parman A. Metoclopramide in pregnancy: no association with adverse fetal and neonatal outcomes. *Evid Based Med* 2014;doi:10.1136/eb.2013-101654.

McAuley DM, Moore J, McCaughey W, Donnelly BD, Dundee JW. Ranitidine as an antacid before elective caesarean section. *Anaesthesia* 1983;38(2):108-14.

McCarthy GT, O'Connell B, Robinson AE. Blood levels of diazepam in infants of two mothers given large doses of diazepam during labour. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1973;80(4):349-52.

McElhatton PR. The effect of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994;8(6):461-75.

Mihaly GW, Morgan DJ. Placental drug transfer: effect of gestational age and species. *Pharm Ther* 1983;23(2):253-66.

Miida H, Noritake J, Shimoda H, Honda K, Matsuoka T, Sakurai K. Decrease in protein binding and its effect on toxicokinetic/toxicodynamics of diclofenac and propranolol in pregnant rats. *J Toxicol Sci* 2008; 33(5):525-36.

Milašinović Lj i sar. *Fiziologija trudnoće*. SKK Kosmos. Beograd; 2005.

Milašinović Lj, Grujić Z. Kontrola i ishod rizičnih trudnoća-hipertenzija, preeklamsija i eklamsija. *Gin Perinat* 2005;38(3-4):79-82.

Milašinović Lj, Hrabovski I, Grujić Z, Bogavac M, Nikolić A. Biochemical and physiological characteristics of neonates born to mothers with diabetes during gestation. *J Med Biochem*. 2012;31:47-52.

Miller R. Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans. *J Pharm Sci* 1984;73(10):1376-79.

Mishriky BM, Habib AS. Metoclopramide for nausea and vomiting prophylaxis during and after caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJA* 2012;108(3):374-83.

Mitchell A, Gilboa S, Werler M, Kelley K, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs:1978-2008. *AJOG* 2011;205(1):51e1-51e8.

Mukherjee SN. Rising Cesarean section rate. *J Obstet Gynecol India* 2006;56(4):298-300.

Müller J, Born I, Neubert RH, Brandsch M. Apical uptake of choline and cationic drugs in epithelial cell lines derived from human placenta. *Placenta* 2005;26(2-3):183-9.

Murphy H, Shanley M, McCabe S. Routine antibiotics for caesarean section. *BMJ* 1989; 299: 1466-7.

Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto R. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Preg* 2012:1-19.

Myatt L. Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of placenta. *Placenta* 2010;31:66-9.

Nahar L, Nahar K, Hassain MI, Jahan S, Rahman MM. Placental changes in pregnancy induced hypertension. *Mymensingh Med J* 2013;22(4):684-93.

Najafion M, Cheraghi M. Occurrence of fetal macrosomia rate and its maternal and neonatal complications: a 5-year cohort study. *ISRN Obstet Gynecol* 2012;13(5):82-9.

Nau H, Luck W, Kuhuz W. Decreased serum protein binding of diazepam and its major metabolite in the neonate during the first postnatal week relate to increased free fatty acid levels. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17(1):92-8.

Neu HC, Aswapokee N, Aswapokee P, Fu KP. HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15(2):273-81.

Ni Z, Mao Q. ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(4):674-85.

Nishina K, Milawa K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H. A comparison of Rabeprazole, Lansoprazole i Ranitidine for improving preoperative gastric fluid properly in adults undergoing elective surgery. *A&A* 2000;90(3):717-21.

Notorianni Lj. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokin* 1990;18(1):20-36.

Ngeuyen TT, Petyel Gimbar RM. Sustained hypotension following intravenous metoclopramide. *Ann Pharmacother* 2013;47(11):1577-80.

Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokin* 1995;28(3):235-69.

Park S, Sinko PJ. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins limit the brain uptake of saquinavir in mice. *J Pharmacol Exper Ther* 2005;312(3):1249-56.

Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. *JAMA* 2013; 310(15):1601-11.

Perry CM, Broqden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drug* 1996;52(1):125-58.

Pettitt D, Knowler W. Long-term effects of the inrauterine environment, birth weight and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998;21(2):138-41.

Philipson A, Stiernstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *AJOG* 1982;142(7):823-8.

Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ihezler TA, Stenvinkler P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68(5):2368-74.

Resnick LM, Gupta RK, Sosa RE, Corbett ML, Laragh JH. Intracellular pH in human and experimental hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987;84(21):7663-7.

Ridd MJ, Brown KF, Nation RL, Collier CB. The disposition and placental transfer of diazepam in cesarean section. *Clin Pharmacol Therap* 1989;45(5):506-12.

Riggs KW, Axelson JE, Gruber NC, McErlane BA, McMortand GH, Rurak DM. Metoclopramide pharmacokinetics in pregnant and nonpregnant sheep. *J Pharm Sci* 1988; 77(5):373-9.

Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand* 2008;118(2):69-86.

Rizk DE, Nsanze H, Mabrouk MH, Mustafa N, Thomas L, Kumar M. Systemic antibiotic prophylaxis in elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61(3):245-51.

- Roberts CJ. Clinical pharmacokinetics of ranitidine. *Clin Pharmacokinet* 1984;9(3):211-21.
- Rouini MR, Ardakani YH, Moghaddam KA, Solatani F. An improved HPLC method for rapid quantitation of diazepam and its major metabolites in human plasma. *Talanta* 2008;15;75(3):671-6.
- Routledge PA. The plasma protein binding of basic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(5):499-506.
- Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug interactions at the human placenta. What is the evidence? *Front Pharmacol* 2012;3:126.
- Rudge M, Lima C, Dmasceno D, Sinzato Y, Napoli G, Rudge C. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemic and diabetic women. *Diabet Metab Syndr* 2011; 3:19.
- Ruedy J. Teratogenic risk of drugs used in early pregnancy. *Can Fam Physician* 1984;30:2133-6.
- Ruiz-Balaguer N, Nacher A, Casabo VG, Merino Sanjuan M. Intestinal transport of cefuroxime axetil in rats: absorption and hydrolysis processes. *Int J Pharm* 2002;234(1-2):101-11.
- Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to Ponder! *Indian J Pharm Sci* 2009;71(1):1-7.
- Saha DK, Rahman M, Sarkar PC, Banik D, Hudaah Q, Begum F. The effect of low dose pethidine and diazepam for sedation in cesarean section under subarachnoidal block on mothers satisfaction. *Bangl J Obstet Gynecol* 2009;24(1):10-13.
- Salqe AK, Xavier RM, Ramalko WS, Rocha EL, Coelho AS, Quimaraes JV. Placental and umbilical cord macroscopic changes associated with fetal and maternal events in the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013;40(2):198-202.
- Schenker S, Dicke J, Johnson RF, Mor LL, Henderson GI. Human placental transport of cimetidine. *J Clin Invest* 1987;80(5):1428-34.
- Schmidt S, Gonzalez D, Derendorf H. Significance of protein binding in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sciences* 2010;99(3):1107-22.
- Seely E, Maxwell C. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2007;115:e188-e190.

Shahriari A, Khooshideh M, Heidari MH. Prevention of nausea and vomiting in caesarean section under spinal anaesthesia with midazolam or metoclopramide? *J Pak Med Assoc.* 2009;59(11):756-9.

Shand DG, Kornhauser DM, Wilkinson GR. Effects of route of administration and blood flow on hepatic drug elimination. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195(3):424-32.

Shomer E, Katzenell S, Zipari Y, Sammour RN, Isermenn B, Brenner B. Microvesicles of women with gestational hypertension and preeclampsia affect human trophoblast fate and endothelial function. *Hypertension* 2013;62(5):893-8.

Slugg P, Haug MT, Pippenger C. Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med* 1992;152(11):2325-9.

Smallwood JJ, Waisman DM, Lafreniere D, Rasmussen H. Evidence that the erythrocyte calcium pump catalyzes a $\text{Ca}^{2+}:\text{H}^{+}$ exchange. *J Biol Chem* 1983;258(18):1092-7.

Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contrib Gynecol Obstet* 1982;9:58-75.

Spada AP, Damasceno DC, Sinzato YK, Campos KE, Faria PA, Dallaqua B. Oxidative stress in maternal blood and placenta from mild diabetic rats. *Reprod Sci* 2014 (in press).

Stefansdottir A, Robertsson O, W-Dahl A, Kiernan S, Gustafson P, Lidgren L. Inadequate timing of prophylactic antibiotics in orthopedic surgery. We can do better. *Acta Orthop* 2009;80(6):633-8.

Stuart JC, Kan AF, Rowbottom SJ, Yau G, Gin T. Acid aspiration prophylaxis for emergency caesarean section. *Anaesthesia* 1996;51(5):415-21.

Sun J, Ding M, Lin J, Li Y, Sun X, Liv T. Prophylactic administration of cyazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcaesarean infections morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Obstet Invest* 2013;75(3):175-8.

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

Szeto H. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose response relationships. *Annals NY Acad Sci* 1989;562:42-55.

Szlagowska A, Kaza M, Rudzki PJ. Validated HPLC method for determination of cefuroxime in human plasma. *Acta Pol Pharma* 2010;67(6):677-81.

Tita A, Rouse D, Blackwell S, Saade G, Spong C, Andrews W. Evolving concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113(3):675-82

Tomita M, Motokawa S. Effects of air tourniquet on the antibiotics concentration in bone marrow injected just before the start of operation. *Mod Rheumatol* 2007;17(5):409-12.

Tripathi A, Somwanshi M, Singh B, Bajaj P. A comparison of intravenous ranitidine and omeprazole on gastric volume and pH in women undergoing emergency caesarean section. *Can J Anaesth* 1995;42(9):797-800.

Unadhat JD, Dahlin A, Vijay S. Placental drug transporters. *Curr Drug Metab* 2004;5:125-31.

Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi L, Marcus M, Jani J, Missant C. Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery: a randomized, double-blind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005;101:251-8.

Van der Aa EM, Peereboom-Stegeman JH, Noordhoel J, Gribnau FW, Russel FG. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci* 1998;20:139-48.

Van Geijn HP, Jonqsmas HW, Doesburg WH, Lemmsens WA, de Haan J, Eskes TK. The effect of diazepam administration during pregnancy or labor on the heart rate variability of the newborn infant. *Eur J Obstet Gynecol Repr Bio* 1980;10(3):187-201.

Vejnović T. Carski rez. Ginekološko-akušerska sekcija Srpskog lekarskog društva 2009.

Ventura SJ, Abma JC, Mosher WD, Henshaw S. Estimated pregnancy rates by outcome for the United States 1999-2004. *Natl Vital Stat Rep* 2008;56:1-25.

Voigt M, Fröhlich CW, Hüttel Ch, Kranke P, Mennen J, Boessens O. Prophylaxis of intra- and postoperative nausea and vomiting in patients during cesarean section in spinal anesthesia. *Med Sci Monit* 2013;19:993-1000.

Ward RM. Maternal-placental-fetal unit: unique problems of pharmacologic study. *Ped Clin N Am* 1989;36(5):1075-88.

Welb P, Buss DC, Fifield R, Bateman DN, Rauzledge PA. The plasma protein binding of metoclopramide in health and renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21(3):334-6.

World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva:WHO.1999.

Woods DJ, Duffull SB. Drugs in pregnancy and lactation, in *Clinical pharmacy and therapeutics*, Walker and Whittlesea, 4th edition, Churchill Livingstone 2007.681-90.

www.acdlabs.com. ACD/LogP and logD Predictor, version 5.00, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada. (2012).

www.drugs.com/pregnancy-categories.html

www.emedicine.medscape.com/article

www.lekhim.ua/eng/products/cefuroxime/html

www.medicines.org.uk/EMC/medicine/18514/SPC/Zantac

www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3016

www.rxlist.com/reglan-drug/clinical-pharmacology.htm

www.rxlist.com/valium-drug/clinical.pharmacology.htm

Yamazaki M, Neway WE, Ohe T, Chen I, Rowe JF, Hochman JH, et al. In vitro substrate identification studies for p-glycoprotein-mediated transport: species difference and predictability of in vivo results. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296(3):723-35.

Yoder PR, Gibbs RS, Blanco JD, Castaneda YS, St Clair PJ. A prospective, controlled study of maternal and perinatal outcome after intra-amniotic infection at term. *AJOG* 1983;145(6):695-701.

Zhao LS, Zin R, Wei BB, Li Q, Jiang ZY, Chen XH. Comparative pharmacokinetics of cefuroxime lysine after single intravenous, intraperitoneal and intramuscular administration to rats. *Acta Pharmacol* 2012;33(11):1348-52.

Zhon Q, Ruan Z, Juan H, Jiang B, Xu D. Pharmacokinetics and bioequivalence of ranitidine and bismuth derived from two compound preparations. *W J Gastroenterol* 2006; 12(17):2742-8.

Ziogos E, Tsiodras S, Matalliotakis I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Ampicillin/sulbactam versus cefuroxime as antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery: a randomized study. *BMC Infect Dis* 2010;30:10:341.