

Asist. dr. med. Gorazd Antolič  
Farmakološki inštitut, MF Ljubljana  
Mag. dr. med. Živa Novak-Antolič  
Ginekološka klinika, KC Ljubljana  
Prof. dr. sc. dr. med. Lidija Andolšek-Jeras  
Inštitut za načrtovanje družine, KC Ljubljana

## Prostaglandini

**POVZETEK.** Članek opisuje osnove delovanja prostaglandinov (PG). PG so biološko močno učinkovite snovi, ki vplivajo na številne funkcije v živem organizmu. Čeprav mehanizem delovanja ni znan, jih klinično že preizkušajo kot morebitna nova zdravila za zdravljenje zvišanega krvnega pritiska, bronhialne astme in peptičnega ulkusa želodca in dvanajstnika. V ginekologiji in porodništvu mnogo obetajo pri izzivanju splava v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, izzivanju poroda, kontracepciji in zdravljenju nekaterih oblik zmanjšane plodnosti pri moškem.

**PROSTAGLANDINS.** *The article deals with fundamental aspects of action of prostaglandins (PG). Being biologically highly potent substances, PG affect various functions in the living organisms. Inasmuch as their mechanism of action is still obscure so far, they are being investigated as potential new drugs in the treatment of hypertension, bronchial asthma and peptic ulcer. In obstetrics and gynecology their therapeutic promises include: induction of abortion in the first and second trimester of pregnancy, induction of labour, contraception and treatment of male subfertility.*

### Njih delovanje s posebnim poudarkom na njihov delež v reprodukciji človeka

Pojem prostaglandina je uvedel von Euler 1937 in tako poimenoval aktivno snov iz človeškega semena, ki krči gladko mišičje maternice. Domneval je, da izvira iz prostate. Ustna izročila govore o tem, da so ta učinek poznali že prej: pri nekaterih plemenih je bil običaj, da so ženskam, katerih porod ni napredoval, vložili v nožnico moževo seme in tako pospešili porod. Razen ugotovitve, da je prostaglandin v maščobi topna kislina, znanje o tej zanimivi snovi pred drugo svetovno vojno ni napredovalo. Dvajset let kasneje je razvoj sodobne analitične biokemije omogočil odkritje, da prostaglandin ni kemično enotna snov, temveč skupina kemično podobno zgrajenih sestavin. Leta 1957 je Bergströmu in Sjovalu uspelo osamiti prostaglandin F (PGF) v kristalinični obliki, leta 1962 so spoznali kemično zgradbo več PG (Bergström in sod. 1962), nato pa se je raziskovanje prostaglandinov na različnih področjih eksperimentalne in klinične medicine sprožilo kot plaz.

Kemično so prostaglandini razmeroma preproste spojine, nenasičene kisline z 20 ogljikovimi atomi, ki se dele v skupine E, F, A, B, C in D ter še naprej v

podskupine. Te označujemo z znakom 1, 2, 3 (na primer PGE<sub>1</sub>, PGF<sub>2α</sub> in podobno). Raziskovalci so našli PG skoraj v vsakem tkivu in telesni tekočini, vsepovsod pa nastopajo v zelo nizkih koncentracijah (10<sup>-9</sup> do 10<sup>-6</sup> g/ml). Najverjetneje jih večina celic v živem organizmu lahko sintetizira. Dražljaji fizikalne, kemične, hormonalne in tudi humoralne narave privedejo do sproščanja maščobnih kislin iz celičnih membran. Iz teh kislin se z encimom prostaglandin sintetazo dograjujejo prostaglandini (Cuthbert 1973). Najdba PG v različnih tkivih, možnost sinteze v njih in hitra inaktivacija so nedvomno dokazane v številnih poskusih, le malo pa je znanega o fiziološkem pomenu tako imenovanih endogenih prostaglandinov. PG iz različnih skupin lahko delujejo kot fiziološki antagonisti. Po drugi strani pa organizmu dodani, eksogeni PG, v najmanjših količinah sprožijo celo mavrico najrazličnejših učinkov. Razen naravnih poznamo tudi sintetične PG, PG analoge. Za klinično rabo so primernejši, ker je število stranskih učinkov manjše, delujejo pa dlje zaradi počasnejše razgradnje.

#### FARMAKOLOŠKI UČINKI, FIZIOLOŠKI POMEN IN MOŽNOSTI TERAPEVTSKE UPORABE PROSTAGLANDINOV

##### Žilje in srce

*Farmakološki učinki.* Prostaglandini E in A močno širijo žile dovodnice in odvodnice v pljučnem obtoku, PGF pa jih krčijo (Kadowitz in sod. 1977). Zaradi širjenja žil po PGE krvni pritisk pade in pretok skozi mnoge organe se poveča, kar je posebno očitno pri bolnikih z zvišanim pritiskom. Na izolirano srce delujejo PGE, F in A tako, da povečajo njegovo krčljivost, na celih živalih pa je ta učinek lahko zgolj posledica prilagodljivosti organizma delovanja PG na žilje.

Poleg neposrednega delovanja na žile in srce lahko PG učinkujejo na krvni obtok tudi posredno prek centralnega živčevja. Učinek prostaglandinov na kapilare se kaže s povečanjem njihove prepustnosti.

*Fiziološki pomen endogenih PG.* Najverjetneje igrajo vlogo pri vzdrževanju normalnega krvnega pritiska in pretoka skozi ledvice.

*Terapevtske možnosti:* zniževanje zvišanega krvnega pritiska pri neprizadetem pretoku skozi ledvice.

##### Dihala

*Farmakološki učinki.* PGF krčijo, PGE pa ohlapijo gladko mišičje dihalnih poti. PGF lahko povzročijo bronhospazem zlasti pri astmatikih, ki so razmeroma občutljivejši za njihovo delovanje (Cuthbert 1973).

*Fiziološki pomen endogenih PG.* PG se verjetno sproščajo pri preobčutljivostnem odzivu in utegnejo biti, vsaj pri nekaterih bolnikih, vzrok za nastanek astmatičnih napadov.

*Terapevtske možnosti.* PGE so učinkoviti bronhodilatatorji in močnejši od izoprenalina (Aleudrina).

##### Prebavila

*Farmakološki učinki.* Pod vplivom PG se poveča gibanje prebavne cevi. Prostaglandini E in A zavirajo izločanje želodčnega soka, spodbujajo pa izločanje sokov trebušne slinavke in tankega črevesja. Obilen pretok vode in elektrolitov

v svetlino prebavil bi utegnil biti vzrok vodenim driskam, ki jih je pogosto opaziti pri uporabi PG v druge namene (Horton 1972).

*Fiziološkega pomena endogenih PG* ne poznamo. Po nekaterih teorijah naj bi toksin kolere sprožil delovanje PG, zaradi česar bi se pojavile vodene driske, značilne za to bolezen.

*Terapevtske možnosti.* Prostaglandini zbujaajo vse večje zanimanje, ker učinkovito zavirajo izločanje želodčne kisline. Kaže, da bo to njihovo lastnost mogoče s pridom uporabiti pri bolnikih s peptičnim ulkusom želodca in dvanajstnika.

Poleg teh učinkov, ki so bolj znani, pa kažejo PG še številne druge učinke na različne organe in organske sisteme (Goodman in Gilman 1975).

Učinki PG na centralno živčevje so zelo raznolični. Celice podaljšane hrbtenjače pri decerebrirani mački se odzivajo na PGE s povečano frekvenco impulzov v določenih nevronih. Vbrizganje PGE v stranski možganski prekat neomrtvičene mačke vodi do manjše spontane dejavnosti živali, stuporja in katatonije. Delovanje PG na ledvice se kaže v povečani diurezi, povečanem izločanju natrija in kalija z urinom.

Prostaglandini vplivajo na žleze z notranjim izločanjem tako, da spodbujajo delovanje nadledvične žleze in povečajo sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke.

Od učinkov na presnovo so s poskusi najbolj podprti tisti na presnovo maščob: PG zavirajo sproščanje maščobnih kislin iz maščobnega tkiva.

Prostaglandini zavirajo agregacijo krvnih ploščic, kar bi bilo moč izkoristiti pri shranjevanju trombocitov za transfuzijo. Proučevanje pomena PG pri vnetju in imunskih odzivih organizma je zbudilo veliko zanimanje med raziskovalci. Pri človeku kaže PGE, ki ga vbrizgamo intradermalno, histaminu podobne učinke (oteklino, rdečino kože). Poleg tega so dokazali, da acetilsalicilna kislina (Aspirin) ali indometacin (Indocid) zavirata gradnjo prostaglandinov v različnih tkivih pri poskusnih živalih. Verjetno je pripisovati protivnetno delovanje acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih sredstev prav zaviranju gradnje prostaglandinov (Vane 1971).

Preteči je moralo kar 72 let (aspirin je uvedel v zdravljenje Dreser 1899), preden so odkrili njegovo delovanje.

Kako prostaglandini delujejo na celični ravni, ni znano. Raznovrstni učinki, ki jih kažejo te biološko učinkovite snovi v živem organizmu, opravičujejo domnevo, da delujejo po kakem osnovnem regulatornem mehanizmu v celici (ciklični adenozinmonofosfat, Kahn in Lands 1973).

### Reproduktivni sistem

Semenska tekočina vsebuje precej prostaglandinov: 50 mg/ml PGE in 8 mg/ml PGF (Bygdeman in Samuelson 1964). Iz tega bi lahko sklepali, da imajo prostaglandini pomen pri razmnoževalni nalogi moškega in ženske. To potrjuje tudi ugotovitev, da se PG iz semena moškega v določeni meri vsrkajo iz sluznice nožnice.

*Farmakološki učinki na maternico, jajčnik in jajcevode.* Rezultati proučevanja učinkov PG na nenosečo maternico so odvisni od tega, ali so bili poskusi opravljeni na izoliranem organu ali pa na organu in vivo. Mišičje izoliranega organa se odziva na PGE z zmanjšanjem dejavnosti, na PGF $\alpha$  pa s krčenjem. PG iz semenske te-

kočine vplivajo na nenosečo maternico in vivo tako, da vzburijo ali pa vzburijo in zavro njeno dejavnost. Na nosečo maternico učinkujejo PGE in PGF kakovostno enako: oboji povzročajo ritmične krče. Na nosečo maternico delujejo torej podobno kot hormon zadnjega režnja hipofize — oksitocin.

Pri nekaterih živalih je dokazano luteolitično delovanje PG in vivo, posledica tega je prekinitev zgodnje brejosti pri živalih. Pri človeku takšno delovanje ni dokazano.

PGE skrčijo (in vitro) bližnji del jajcevoda in ohlapne druge dele jajcevoda, PGF pa skrči vse dele jajcevoda.

#### *Fiziološki pomen endogenih prostaglandinov.*

Med spolnim občevanjem se iz nožnične sluznice posrkajo PG v tolikšni količini, da utegnejo zmanjšati napetost materničnega mišičja. Napetost zmanjšajo, s tem pa pospešijo pasivno gibanje semenčic. Na jajcevode delujejo PG tako, da zadržujejo v njih jajčeca do oploditve. S svojim delovanjem na maternico in jajcevode bi torej PG lahko olajšali oploditev.

#### *Uporaba prostaglandinov v ginekologiji in porodništvu*

Za zdaj jih uporabljamo izključno v zdravstvenih ustanovah, ker so še vedno v fazi kliničnega poskusa.

Prostaglandini povzročajo kontrakcije noseče maternice tudi v zgodnji nosečnosti, medtem ko oksitocin bolje učinkuje bližje času poroda. PG so zato primerni za induciranje splava (predvsem  $F_2\alpha$  in analogi) v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ter za induciranje poroda (predvsem E prostaglandini) (Karim 1976).

Prostaglandine lahko dajemo na različne načine: skozi usta, v žilo, v zadnje črevo, v nožnico, v mišico, v vrat maternice; v maternico jih lahko dajemo med steno maternice in plodove ovoje (ekstraamniotično) ali pa prek trebuha v plodovnico (intraamniotično). Najprimernejše je dajanje PG v obliki svečk v nožnico, ker je enostavno, možnost okužbe pa je manjša kakor pri nekaterih drugih načinah dajanja.

Za prekinitev nosečnosti sta zdravniku na voljo dve metodi: kirurška in medikamentozna. Kirurška je hitra, nastopijo pa lahko — predvsem pri privesnicah — poškodbe materničnega vratu zaradi mehničnega širjenja kanala. Ženske, ki so imele enega ali več splavov, opravljenih na ta način, imajo v naslednjih nosečnostih pogosteje samoodsebni splav ali prezgodnji porod. PG pa so se izkazali za uspešne medikamentozne razširjevalce kanala. Do 8. tedna nosečnosti so dovolj učinkoviti tudi za izpraznitev maternične votline. Uspešnost postopka se lahko približa tudi 100 odstotkom. Od 8. do 12. tedna je še vedno najboljša metoda za prekinitev nosečnosti vakuumska aspiracija. PG niso dovolj učinkoviti in so jih v ta namen opustili; uporabljamo jih le za preoperativno razširjenje kanala materničnega vratu, tako da mehnična dilatacija ni potrebna. Dajemo jih največkrat kot svečke v nožnico, lahko pa tudi na druge načine.

V drugem trimesečju dajemo za prekinitev nosečnosti PG največkrat intraamniotično, lahko pa tudi ekstraamniotično ali intramuskularno. Uporabljamo naravne PG ali njihove analoge. V primerjavi z dajanjem hipertonične raztopine natrijevega klorida za sproženje splava povzročajo PG manj stranskih učinkov srčno žilnega sistema. Manjša je nevarnost obremenitve organizma z natrijem in okvare

tkiva, vendar pa so PG dražji in izzovejo več stranskih učinkov od prebavil, potrebno je tudi večkratno dajanje.

Če gre za odmrtnje ploda v maternici, grozdličasto molo (izrojen plod) ali hude razvojne nepravilnosti ploda (anencefalija), je treba nosečnost prekiniti; tu so PG zelo uspešni.

Za izzivanje poroda uporabljamo v glavnem PGE<sub>2</sub> kot tablete, možno pa je tudi dajanje v žilo ali ekstraamniotično dajanje. V primerjavi z oksitocinom avtorji niso našli razlik glede trajanja indukcije poroda, ocenjevanja novorojenčkov po Apgarjevi in poporodne krvavitve.

Upoštevati moramo kontraindikacije za uporabo prostaglandinov, ki so splošne in lokalne (npr. organske srčne bolezni, zvišan krvni pritisk, nekatere bolezni dihal, huda preobčutljivost, ulcerozni kolitis, sladkorna bolezen, motnje v strjevanju krvi, hude ledvične bolezni, težje jetrne bolezni; predhodne operacije na maternici, veliki miomi, druge bule v medenici, velike prirojene nepravilnosti maternice, akutna vnetja).

PG obetajo tudi glede preprečevanja zanositve. Raziskave v tej smeri pa so šele na začetku.

Več raziskovalcev je potrdilo povezanost med vsebnostjo PG (predvsem E vrste) v semenu in plodnostjo moških. Kaže, da bi lahko uporabili PG tudi za zdravljenje nekaterih oblik neplodnosti pri moškem.

Sklenemo lahko, da so farmakološki učinki PG razmeroma dobro znani, v mnogo manjši meri pa njihov način delovanja na celičnem nivoju in pomen endogenih prostaglandinov.

Poskusni podatki dajejo dovolj trdno podlago in vidike za njihovo uporabo v klinični medicini. Ob tem pa preostajajo problemi, kako v čim večji meri zmanjšati njihove stranske učinke in kako povečati biološko uporabnost farmacevtskih pripravkov prostaglandinov.

#### Viri

1. Bergström S., R. Ryhage, B. Samuelsson in J. Sjövall: The structure of prostaglandin E<sub>1</sub>, F<sub>1α</sub> and F<sub>2α</sub>. *Acta Chem. Scand.* 16 (1962), 501—502.
2. Bergström S. in J. Sjövall: The isolation of prostaglandin. *Acta Chem.; Scand.* 11 (1957), 1086.
3. Bygdeman M. in B. Samuelsson: Quantitative determination of prostaglandins in human semen. *Clin. Chim. Acta* 10 (1964), 556—568.
4. Cuthbert M. F.: *The Prostaglandins: Pharmacological and Therapeutic Advances.* J. B. Lippincott Co., Philadelphia 1973.
5. Goodman L. S. in A. Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Macmillan Publishing Co., Inc., New York 1975.
6. Horton E. W.: *Prostaglandins.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1972.
7. Kadowitz P. J., B. M. Chapnick, A. L. Hyman, M. J. Brody in S. Greenberg: Influence of prostaglandins on the cardiovascular system. V: Antonaccio M.: *Cardiovascular pharmacology.* Raven Press, New York 1977, 167—184.
8. Kahn R. H. in W. E. M. Lands: *Prostaglandins and cyclic AMP. Biological actions and clinical applications.* Academic Press, New York, London 1973.
9. Karim S. M. M.: *Singapore Experience with Prostaglandins- Routine Use and Recent Advances.* V: Karim S. M. M.: *Obstetric and Gynecological Uses of Prostaglandins.* MTP Press, Lancaster. 1976, 127—154.
10. Vane J. R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)*, 231 (1971), 232—235.