

FARMAKOTERAPIE PŘEDČASNÉHO PORODU – TOKOLYTIKA, KORTIKOSTEROIDY

Zdeněk Hájek

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Terapie tokolytiky a kortikosteroidy jsou základním postupem v léčbě předčasného porodu. Úspěšná tokolyza umožňuje oddálit předčasný porod alespoň o 48 hodin, tj. období nutné k indukci plicní zralosti plodu kortikosteroidy a převozu těhotné do perinatologického centra. Tato léčba představuje zásadní přelom v péči o předčasně narozené novorozence a přispívá významně ke snížení jejich mortality a morbidity.

Klíčová slova: předčasný porod, tokolytika, kortikosteroidy.

TREATMENT OF PRETERM LABOR – TOCOLYTICS AND CORTICOSTEROIDS

Using tocolytics and corticosteroids accounts for the basic treatment of preterm labor. The successful of tocolytic therapy is to postpone premature labor for at least 48 hours to induce lung maturation with corticosteroids and to transport mother to the regional centre. Such as treatment means, the essential change in management of preterm births and significantly decreases the mortality and morbidity of the prematurely delivered newborns.

Key words: preterm labor, tocolytics, corticosteroids.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(4): 142–144

Úvod

Předčasný porod je jeden z největších problémů současné perinatologie. Souvisí se zvýšeným rizikem perinatální úmrtnosti a morbidity předčasně narozených novorozenců (4, 17). Incidence předčasných porodů mírně stoupá ve většině zemí s dobře fungujícím zdravotním systémem, včetně ČR. U nás přesáhla frekvence předčasných porodů do hmotnostní kategorie 2500 g 7 % a zdá se, že zatím nemáme recept, jak tento nepříznivý trend zastavit (1). Riziko poškození CNS u nezralého novorozence, narozeného před 28. týdnem je mnohonásobně vyšší než u novorozence narozeného v termínu porodu (2). Příčinou předčasného porodu je komplex nepříznivých komplikací v průběhu gravidity např. (rozvoj preeklampsie, insuficience děložního hrdla, krvácení při předčasném odlučování lůžka, vícečetné těhotenství apod.), ale hlavní příčinou je infekce a rozvoj zánětu. Tato komplikace je nejčastější příčinou předčasného porodu před 30. týdnem gravidity (4, 11, 23).

Základním principem racionální farmakoterapie předčasného porodu je zastavit předčasný porod (účinná tokolyza), indukovat zralost plicní tkáně plodu (léčba kortikosteroidy) a léčba infekce antibiotiky (6). V této práci bude pojednáno o léčbě tokolytiky a kortikosteroidy.

Terapie předčasného porodu

1. Tokolyza

Tokolyza je základním postupem v léčbě předčasného porodu po diagnostice rozběhlé kontraktility dělohy a dilatace děložního hrdla. Tokolyza je úspěšná, pokud zabrání předčasnému porodu alespoň 48 hodin, tj. období nutné k indukci plicní zralosti plodu kortikosteroidy a převozu těhotné do perinatologického centra (3).

Tabulka 1. Nejčastěji používané látky s tokolytickými účinky na děložní sval

β-sympatomimetika (fenoterol, hexoprenalin, isoxsuprin)
Magnezium sulfát
Inhibitory cyklooxygenázy a prostaglandinové syntézy (indomethacin)
Blokátory kalciového kanálu (nifedipin, verapamil)
Nitroglycerin
Antagonisté oxytocinu-atosiban (Tractocile®)
Gestageny

Další pokračování v tokolyze je předmětem posouzení každého jednotlivého případu (6).

Intravenózní (akutní) tokolyza je indikována u těhotných v období 24+0 do 33+6 týdnů těhotenství.

1.1 β-sympatomimetika

Jsou to látky blízké katecholaminům a stimulují beta2 receptory vedoucí k redukcí hladiny Ca a snížení aktivity myozin-aktin kontraktlní jednotky. Výsledkem je relaxace hladkého svalstva dělohy, což má za následek pokles až vymizení děložní aktivity. Ovlivňují však také adrenergní beta2 receptory v bronších (bronchodilatace) v myokardu (tachykardie, zvýšení srdečního výdeje) a hladké svalovině cév (hypotenze). Kromě nejčastějších vedlejších účinků léčby (tachykardie, palpance, hypotenze, nauzea) mohou nastat i závažné vedlejší účinky pro matku i plod. K těm patří srdeční arytmie, ischemie myokardu, kardiomyopatie a plicní edém. Nejnebezpečnější je právě plicní edém, který se vyskytuje asi ve 4 % případů léčby beta-sympatomimetiky. Predisponujícími faktory jsou vícečetná tě-

hotenství, pozitivní bilance tekutin, krevní transfuze, anemie, infekce, polyhydramnion, nepoznané srdeční choroby a současná aplikace kortikosteroidů (6, 23, 24). Krátkodobá aplikace dexametazonu nebo betametazonu k urychlení plicní zralosti plodu však není kontraindikována. Mateřské úmrtí je nejčastěji spojeno s plicním edémem nebo srdeční arytmií matky. Proto je nutné při léčbě β-sympatomimetiky monitorovat mateřský pulz, krevní tlak a dech. Při známkách respiračního distresu nebo srdeční aktivity nad 130/min. je nutno léčbu přerušit. Léčba má i řadu vedlejších metabolických účinků. Nejčastějšími jsou hyperglykémie, hyperinzulinemie, hypokaliemie, hypokalcémie a diabetická ketoacidóza. Při nadměrné dávce má těhotná i neuromuskulární příznaky, tremor, cerebrální vazospazmy, erytém nebo kožní vaskulitidy. Při dlouhodobé léčbě je nutná kontrola EKG a kontrola internistou. U plodu může léčba vyvolat rovněž poruchy srdečního rytmu, ischemii myokardu, srdeční selhání, hydrops a plicní edém. Může vyvolat novorozeneckou hypoglykémii i ventrikulární hemoragii v CNS.

Rozlišujeme tzv. „parciální tokolyzu“ k regulaci nadměrné děložní činnosti v průběhu spontánně vedeného předčasného porodu hlavičkou a tzv. „akutní tokolyzu“. Ta je indikována intrapartum, při akutní hypoxii plodu k překlenutí doby nutné k přípravě operace, nebo při obratu zevními hmaty při poloze koncem pánevním nebo u polohy příčné a samozřejmě k zástavě děložních kontrakcí u předčasného porodu (6).

Účinné dávky beta – sympatomimetik ukazuje tabulka 2.

Tabulka 2. Účinné dávky nejčastěji používaných β-sympatomimetik

	Ritodrin (Pre-par®)	Fenoterol (Partusisten®)	Hexoprenalin (Gynipral®)
i.v.	50 mg/500 ml 50 µg/min	0,5–1 mg/500 ml 0,5–3 µg/min	25–50 µg/500 ml 0,3 µg/min, akutní tokolyza 5–10 µg/min
p.os	40 mg/12 hod	5 mg á 3–4 hod.	0,5 mg á 3–6 hod.

Perorální aplikace obvykle navazuje na končící infuzi. První dávka se obvykle podá 1–2 hod. před skončením infuze (24). Perorální podání tokolytik u žen s vysokým rizikem předčasného porodu je však všeobecně považováno za neúčinné a neindikované. Beta-sympatomimetika pro vedlejší nežádoucí účinky lze podat i perorálně pouze při hospitalizaci a sledování těhotné (11, 23).

Absolutní kontraindikací jakékoliv tokolytické léčby je předčasné odlučování placenty a mrtvý plod. Zvyšuje se riziko přestupu tkáňového faktoru do oběhu matky a vznik diseminované intravaskulární koagulopatie (6).

1.2 Magnesium sulfát

Snižuje frekvenci depolarizace hladké svalové buňky, váže se na Ca⁺ a blokuje postup kalciovým kanálem. Kromě toho blokuje ATPázu, což vede k nedostatku energie pro svalovou kontrakční činnost (7).

Mateřské vedlejší účinky jsou přímo úměrné dávce. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou nauzea, zvracení, zácpa až paralytický ileus, dysfagie a neuromuskulární blokády. Časté jsou i metabolické poruchy, hypokalcémie, hyperkaliemie, hypotermie a hypermagnezemie. Může být zaznamenána i porucha srážlivosti krve (prodloužení Quickova testu). Nejčastějším testem, který signalizuje předávkování hořčíku, je snížení až vymizení patelárního reflexu. Patelární reflex obvykle vymizí při překročení dávky 12 mg/dl. Signifikantní respirační deprese se objeví při dávce 14–18 mg/dl a k srdeční zástavě dojde při překročení dávky 18mg/dl v mateřské krvi. Absolutní kontraindikací je myasthenia gravis a srdeční arytmie. Relativní kontraindikací jsou renální poruchy a ischemie myokardu. Magnezium prochází placentou, ale většinou nemění neurologický stav novorozence, pokud je koncentrace magnezia v pupečnickové krvi nižší než 4 mg/dl. Vzácně byl zaznamenán u plodu respirační útlum a poruchy motoriky (7, 24).

Dávkování je různé. Většinou se při i.v. aplikaci používá dávka 2 g magnezium sulfátu ve 100 ml fyziologického roztoku každých 8 hodin, nebo permanentní infuzi 2–4 g/24 hodin. Sérová koncentrace magnezia 5–8 mg/dl spolehlivě inhibuje děložní aktivitu. Časté selhání léčby je při pokročilém vaginálním nálezu, rozvinutém zánětu, kdy je předčasný porod neodvratitelný (19).

1.2.1 Magnesium lactas

Používá se v tabletové formě k profylaxi předčasného porodu. Při perorálním podání se vstřebává asi 35–40 %. Je účinný při mírné progresi porodnického nálezu na děložním hrdle bez výrazných děložních kontrakcí. Nežádoucí účinky jsou

podobné, ale méně výrazné ve srovnání s magnezium sulfátem.

Dávkování je individuální podle příznaků a nálezu na děložním hrdle. Tablety 500 mg se podávají obvykle v dávce 1,5–4 g denně rozdělené do 3–4 denních dávek (24). Podle posledních informací fóra porodníků v Amsterdamu (2008) není magnezium účinným lékem pro akutní tokolyzu.

1.3 Inhibitory cyklooxygenázy a prostaglandinové syntézy

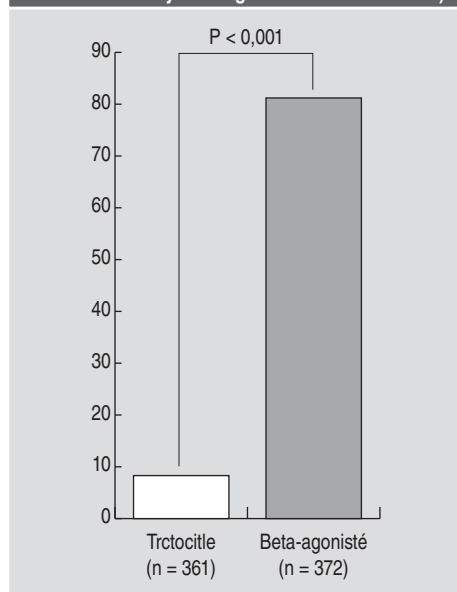
Inhibují enzym cyklooxygenázu, zabraňují tak syntéze prostaglandinů z prekurzorů (kyselina arachidonová). Nejúčinnějším je Indometacin. Podává se perorálně nebo rektálně. Jednotlivé dávky jsou 50–100 mg do celkové dávky 200 mg denně. Absolutní kontraindikací u matky je peptický vřed, trombocytopenie, hepatální, renální dysfunkce a bronchiální astma. U matky může léčba způsobit řadu dalších komplikací, nauzeu, zvracení kožní reakce, aftózní stomatitidu, nespavost, bolesti svalů až křeče. Indometacin prochází placentou a u plodu může způsobit závažné komplikace. Snižuje diurézu, může způsobit oligohydrmnion. Předčasný uzavěr ductus arteriosus způsobuje plicní hypertenzi plodu, alteruje průtok krve v CNS a může způsobit intraventrikulární krvácení. Nekrotická enterokolitida se vyskytuje v souvislosti s léčbou asi ve 29 %. Může být přítomna i hyperbilirubinemie (5, 6).

V poslední době se objevují informace o účinném inhibitoru cyklooxygenázy COX-2 (Rofecoxib) v kombinaci s magnezium sulfátem. Účinky na plod jsou menší a pokud se vyskytnou, jsou reverzibilní. Tokolytický efekt však je minimální (5).

1.4 Blokátory kalciového kanálu

Tyto látky blokují kanály ve svalových buňkách a snižují vstup Ca⁺⁺ do myocytů. Nejčastěji užívaným preparátem je nifedipin. Aplikuje se perorálně nebo sublinguálně. Přestupuje placentou. Iničiální dávka je 20 mg, dále se aplikuje 10–20 mg á 6–8 hodin. Hlavní vedlejší účinky jsou vazodilatace, hypotenze, závratě, tachykardie, retence tekutin a porucha převodního systému v srdci. Byla zaznamenána i náhlá úmrtí matky. Vedlejší účinky se vyskytují u 17% léčených žen a u 2–5% je nutno léčbu vysadit. Kontraindikací je primární zjištění hypotenze, srdeční insuficience. U plodu byla pozorována porucha uteroplacentárního průtoku. Blokátory kalciového kanálu se v ČR v rutinní praxi nepoužívají (8, 18).

Obrázek 1. Srovnání výskytu kardiovaskulárních komplikací u atosibanu a β-sympatomimetik (použito se svolením firmy Ferring Pharmaceuticals a.s.)



1.5 Nitroglycerin

Donátory oxidu dusnatého (nitroglycerin) působí obecně relaxaci hladkého svalstva cév a tedy i dělohy. Snižuje napětí svalové buňky a vytěsňuje intracelulární Ca⁺ ze svalové buňky. Pokud je použit nitroglycerin samostatně jako tokolytikum, nezabrání předčasnému porodu. U 25 % žen je nutno léčbu přerušit pro výraznou hypotenzi. V současné době tento preparát nemá místo mezi rutinně používanými tokolytiky (9).

1.6 Antagonisté oxytocinu

Patří mezi nejúčinnější tokolytika s minimálními vedlejšími účinky na matku (obrázek 1).

Atosiban je analog oxytocinu, nonapeptid, který váže receptory pro oxytocin na membránách myocytů, inhibuje uvolnění Ca⁺ ze sarkoplazmatického retikula a redukuje kontraktilitu svalové buňky. Pro své minimální vedlejší účinky je možno použít tento preparát u žen s kardiopatií, poruchami srdečního rytmu, diabetiček, poruchou štítné žlázy apod. Vzácně se může vyskytnout hypotenze, nespavost, alergická reakce, pruritus. Zatím největším negativem je vysoká cena preparátu, která brání širokému použití v porodnické praxi (6,20). Kritéria léčby ukazuje tabulka 3.

Trvání léčby nemá přesáhnout 48 hodin. Celková aplikovaná dávka v průběhu jednoho cyklu by neměla přesáhnout 330 mg léčivé dávky. V případě potřeby je možno aplikaci opakovat (22).

Tabulka 3. Dávkování atosibanu Tractocile® v porodnické praxi

Postup	Režim	Rychlost infuze	dávka
1.	0,9 ml i.v. bolus	1 minuta	6,75 mg
2.	3 hod. infuze	24 ml/hod.	18 mg/hod.
3.	následná infuze	8 ml/hod.	6 mg/hod.

1.7 Gestageny

V poslední době došlo k určité renesanci použití gestagenů v prevenci předčasného porodu.

Gestageny obecně modifikují účinky estrogenů na cílové tkáně, endometrium a svalovou buňku. Hlavní efekt spočívá ve vazbě na intracelulárně umístěné specifické receptory. Snižuje počet estrogenů a tím snižuje obecně děložní aktivitu. Nejčastěji se užívá přirozený progesteron, progestin Utrogestan® v dávce 200–300 mg denně perorálně nebo vaginálně pro substituci chybějící sekrece progesteronu v graviditě. Nelze jej použít jako tokolytikum v akutní fázi hrozícího předčasného porodu, ale spíše preventivně v substituční terapii. Někdy se podávají současně s beta-sympatomimetiky (16).

2. Kortikosteroidy

V šedesátých letech minulého století byly Ligginsem a Howiem (10) poprvé prokázány příznivé účinky kortikosteroidů na vyžrání plicní tkáně plodu. Nastal zásadní zvrat ve strategii a léčbě předčasného porodu. Došlo k významnému snížení respiračního distress syndromu (RDS), snížení periventrikulární hemoragie a nekrotické enterokolitidy u novorozenců (15). Léčba je indikována od 24+0 do 33+6 týdne gravidity. U odtklé plodové vody je podání kortikosteroidů doporučováno jen do 30.–32. týdne gestace. Dříve používané prodloužené podávání kortikosteroidů je opuštěno, protože je spojeno s poruchou myelinizace CNS, vývoje mozku, motorickými a psychickými poruchami v předškolním věku (12, 13). Dnes většinou podáváme pouze jednu léčebnou kúru k maturaci plicní tkáně plodu. Používá se buď betametazon 14 mg i.m. dvě dávky během 48 hodin nebo dexametazon 8 mg po 6 nebo 12 hodinách, celkem čtyři dávky. Některé studie prokazují lepší efekt betametazonu, který je prevencí intraventrikulární hemoragie a leukomalacie v CNS plodu, než použití dexametazonu (21). Jednoznačné výsledky však nejsou, proto jsou doporučeny oba preparáty. Aplikaci kortikosteroidů bychom měli indikovat tehdy, je-li zcela zřejmé, že těhotná předčasně porodí do 7 dnů. Po tomto období je efekt léčby nízký. Kontraindikací léčby je rozvinutý zánět u matky, chorioamnionitis. V tomto případě nepodáváme ani tokolytika, ani kortikosteroidy a ukončujeme těhotenství nejčastěji císařským řezem. Pokud je léčba předčasného porodu úspěšná

a je velký odstup od podání první kúry kortikosteroidů, výjimečně lze podat druhou léčebnou dávku. Její podání však většinou neuskutečnime. Existují studie, které prokazují příznivý efekt snížení výskytu RDS u novorozenců porozených mezi 34.–36. týdnem, kdy byla matce jedna léčebná dávka podaná ve 24. týdnu gestace (15). Tyto rozvahy dnes řeší postnatální podání syntetického surfaktantu novorozenci přímo do bronchiálního stromatu. Tato léčba je provedena na jednotkách intenzivní neonatologické péče v perinatologických centrech.

Závěr

Terapie předčasného porodu musí být včasná a účinná, neboť rozhoduje o osudu nezralého novo-

rozence v prvních hodinách života. Účinná tokolytika, pokud oddálí předčasný porod alespoň o 48 hodin, umožní indukci plicní zralosti plodu kortikosteroidy. Významně tak přispívá ke snížení morbidit a mortalit nezralého novorozence (17,21,23). Úspěšnost léčby spočívá v těsné součinnosti porodníka a neonatologa. Pouze týmová práce specialistů v perinatologických centrech přináší úspěšnost léčby a zařazuje tak ČR v perinatální úmrtnosti (4–5 promile) mezi země s nejlepší perinatologickou péčí na světě.

prof. MUDr. Zdeněk Hájek, DrSc.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha
Apolinářská 18, 128 08 Praha 2
e-mail: hajek@vfn.cz

Literatura

1. Pracovní konference Sekce Perinatální medicíny při ČGPS, Litoměřice, 2007
2. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 16–18.
3. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategie. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112: 32–37.
4. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. The role of inflammation and infection in Preterm birth, *Semin.Reprod.Med.* 2007; 25: 21–39.
5. Wang PH: The choice of tocolytic drugs for preterm labor-comparison of COX-2 inhibitor and magnesium sulfate, *J. Obstet.Gynaecol.Res.* 2008; 34: 439–440.
6. Hájek Z. Terapie předčasného porodu, in: Rizikové a patologické těhotenství (ed. Z. Hájek a kol.), Praha, Grada Publishing, 2004: 272–276.
7. Grether JK, Hoogstate J, Walshgreen E, et al. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000; 183: 717–725.
8. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulfate and Nifedipin: A cause of neuromuscular blockage. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1994; 101: 262–263.
9. Lees CC, Lojaccono A, Thompson C, et al. Glycerin trinitrate and ritodrine in tocolysis: An international multicenter randomized study. *Obstet.Gynecol.* 1999; 94: 403–408.
10. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants, *Pediatrics*, 1950; 50: 415–525.
11. Goldenberg RL. The management of Preterm labor, *Obstet.Gynecol.* 2002; 100: 1020–1037.
12. Baud O, Foix-Helias L, Kaminski M. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N.Engl.J.Med.* 1999; 341: 1190–1196.
13. Cumulative perinatal steroids: child development of preterm infants. *J.Pediatr.Nurs.* 2008; 23: 201–214.
14. Gates EJ, Paul DA, Stahl GE, et al. Effect of corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet.Gynecol.* 2008; 111: 921–926.
15. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, et al. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am.J.Perinatol.* 2008; 25: 75–78.
16. Galik M, Gaspar R, Kolarovszki-Sipiczki Z, et al. Gestagen treatment enhances the tocolytic effect of salmeterol in hormone-induced preterm labor in the rat in vivo. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008; 198: 319.e1-5.
17. Jakovljevic M, Varjadic M, Jankovic SM. Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: a case study. *Value Health*, 2008; 11: 149–153.
18. Juon AM, Nikolajev-Kuhn W, Burkhardt F, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis-tolerance and pharmacokinetic profile. *Eur.J.Obstet.Gynaecol.* 2008; 140: 27–32.
19. Stanley FJ, Crowther C. Antenatal magnesium sulfate for neuroprotection for preterm birth? *N.Engl.J.Med.*, 2008; 28 August: 962–963.
20. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 2001; 108: 133–142.
21. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Library* 2002; 3.
22. Moutquin JM, Herman D, Cohen H, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000; 182: 1191–1199.
23. Lamont RF. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J.Obstet.Gynaecol.* 2003; 23: 469–478.
24. Roztočil A. Tokolytika. *Moderní gynekologie a porodnictví* 2004; 13: 298–307.