

# Současné možnosti tokolytické léčby

A. Pašková

**Souhrn:** Předčasné porody jsou závažným perinatologickým problémem multifaktoriální etiologie s nepříznivými zdravotnickými, rodinnými, sociálně ekonomickými a společenskými dopady. V 25 % případů je možné zvládat předčasnou porodní činnost tokolytickou terapií. Příspěvek stručně shrnuje historii tokolytické terapie a podává přehled užívaných tokolytik (b-sympatomimetika, magnezium sulfát, antagonisté syntézy prostaglandinů, blokátory kalciových kanálů, antagonisté oxytocinu) s charakteristikou mechanismu jejich účinku a vedlejších nežádoucích účinků.

**Klíčová slova:** předčasný porod – tokolýza – tokolytika – b-sympatomimetika – magnezium sulfát – antagonisté syntézy prostaglandinů – blokátory kalciových kanálů – antagonisté oxytocinu

**Summary:** Preterm labours present a serious perinatalogical problem of multifactorial ethiology with negative medical, familiar, socio-economic and social impacts. In 25 % of the cases it is possible to manage preterm labour activity with a tocolytic therapy. The article briefly summarises the history of tocolytic therapy and it gives the overview of the tocolytics which are used (b-sympathomimetics, magnesium sulphate, prostaglandine synthesis antagonists, Ca-channels blockers, oxytocine antagonists) with the characteristics of the mechanism of their effect and their adverse effects.

**Key words:** preterm labour – tocolysis – tocolytics – b-sympathomimetics – magnesium sulphate – prostaglandine synthesis antagonists – Ca-channels blockers – oxytocine antagonists

Předčasné porody jsou závažným perinatologickým problémem s nepříznivými zdravotnickými, rodinnými, sociálně ekonomickými a společenskými dopady. V roce 1950 WHO (World Health Organisation) definovala prematuritu jako porodní hmotnost plodu < 2500 g a gestační stáří méně než ukončený 37. týden. Syndrom předčasného porodu je multifaktoriální proces (tab. 1). I přes výrazné pokroky v perinatální péči se incidence trvale pohybuje mezi 7–10,6 %. Dochází sice k dramatickému zlepšení přežívání nezralých novorozenců, ale ne ke snížení prematurity. Ta s sebou přináší 85 % novorozenecké úmrtnosti. Děti narozené předčasně jsou náchylnější k rozvoji *respiratory distress* syndromu (syndrom náhlé respirační tísně), hypotermie, hypoglykemie a žloutenky [1].

Předčasná porodní činnost je definována jako pravidelné děložní kontrakce, které vedou k progresivní dilataci a zrání děložního hrdla od 20. do ukončeného 37. týdne těhotenství. K zahájení předčasně děložní činnosti a porodu dochází až po překonání stabilizačních faktorů spouštěcími mechanismy.

Aby byla léčba efektivní, musí být včasná, tj. dříve než dojde k nástupu pravidelné děložní činnosti. Dojde-li k synchronizaci děložních kontrakcí, zbývá již jen **tokolytická terapie**. I přes omezené možnosti tokolýzy zabránit předčasnému porodu je užitečná k získání času k indukci tvorby plicního surfaktantu a pro transport *in utero* do perinatologického centra.

Podle vyvolávajících faktorů předčasně porodní činnosti je v 75 % nutné okamžitě ukončení těhotenství z indikace matky nebo plodu. V 25 % bývá možnost zahájit tokolytickou terapii [2].

První pokusy s tokolýzou relaxinem byly zaznamenány v roce 1955. V roce 1961 se začínají objevovat první publikace o použití beta-agonisty isoxuprinu k tlumení děložních kontrakcí [3]. K vývoji tokolytik (tab. 2) přispěl zájem o snížení perinatální mortality, rozvoj ultrazvukové techniky s možností odhalení významné nesrovnalosti mezi porodní vahou a gestačním stářím plodu a možnosti tokografického semiobjektivního měření kontraktility. Jako každá léčiva mají i tokolytika své indikace (tab. 3) a kontraindikace (tab. 4) [4].

## b-sympatomimetika

### Mechanismus účinku

Princip relaxačního účinku b-sympatomimetik spočívá v jejich vazbě na b<sub>2</sub>-adrenergní receptory v děloze, čímž dochází k relaxaci hladkého svalstva myometria. Stimulací těchto receptorů se aktivuje adenylylátkykláza, která vede k vzestupu intracelulárního cAMP. Některá b-sympatomimetika mají větší selektivitu pro inhibici děložních kontrakcí [5].

### Klinická účinnost

Dle výsledků metaanalýzy 16 studií s databází 890 žen indikovaných k terapii b-sympatomimetiky, které neporodily do 48 hodin po zahájení léčby, se snížil výskyt předčasných porodů a dětí s nízkou porodní hmotností, ale nesnížila se perinatální mortalita a incidence *respiratory distress* syndromu [6].

### Nežádoucí účinky léčby b-sympatomimetiky

Vedlejší účinky jsou mnohem častější při prolongované intravenózní terapii. Nejvýznamnější nežádoucí účinek u matky je mož-

**Tab. 1. Rizikové faktory a příčiny předčasného porodu.**

#### Rizikové faktory

věk matky <15 let – 50 %  
nízká socioekonomická třída – 38 %  
svobodné a nezabezpečené – 30 %  
nízká tělesná hmotnost BMI <19 – 16 %  
kuřačky – 10 %  
anamnéza předčasného porodu – 8 %  
vícečetná těhotenství – 6 %  
inkompetence hrdla – 14 %  
předčasný odtok plodové vody

#### Přímé příčiny

poruchy placentace  
intrauterinní infekce  
imunologické příčiny  
inkompetence hrdla  
mateřské příčiny  
trauma  
abnormality plodu  
abnormality dělohy

**Tab. 2. Přehled tokolytických léčiv.**

1. b<sub>2</sub>-sympatomimetika: ritodrin, terbutalin, fenoterol, hexoprenalin
2. MgSO<sub>4</sub>
3. Antagonisté syntézy prostaglandinů: indomethacin, sulindac, nimesulid
4. Blokátory kalciových kanálů: nifedipin
5. Antagonisté oxytocinu: atosiban
6. Gestageny: progesteron
7. Donory oxidu dusného: nitroglycerin
8. Inhibitory fosfodiesterázy: aminophyllin
9. Etanol

**Tab. 3. Indikace tokolytické terapie.**

- zklidnění děložní aktivity na 24–48 hodin
- akutní hypoxie plodu
- potřeba relaxace dělohy při císařském řezu a u obtížného vybavování plodu
- preventivní podání po abdominálních operacích během těhotenství
- parciální tokolýza při nadměrné děložní činnosti u předčasného porodu

ný vznik plicního edému, který může vyústit až v mateřské úmrtí. Incidence plicního edému se udává v rozmezí 0,01–0,9 % [7, 8,9]. Ostatní nežádoucí účinky jsou méně závažné. Zahrnují nauzeu a zvracení, zvýšenou teplotu, bolest hlavy a třesavku. Nicméně některé z nich a zvláště tachykardie zapříčiňují přerušování terapie. Metabolické účinky spojené s užíváním  $\beta$ -sympatomimetik zahrnují inhibici antidiuretického hormonu, hyperglykemie a hypokalemie následkem přesunu intracelulárního draslíku. Hyperglykemie může mít za následek vznik gestačního diabetu.

Ačkoli přestup placentou je významný, většina plodů toleruje užívání bez komplikací. Hlavní vedlejší účinek je na srdce plodu. Nejčastěji se projevuje jako tachykardie. Při dlouhodobé intravenózní terapii  $\beta$ -sympatomimetiky by se novorozenci měli kontrolovat pro možný rozvoj hypoglykemie [10, 11,12,13].

### Magnesium sulfát

Magnesium sulfát je antagonist kalcia a je nejčastěji používaným tokolytikem v USA. Je již dlouhá léta bezpečně používán v terapii preeklampsie a předčasného porodu. Protože je účinný a má minimální vedlejší účinky, je magnesium sulfát nejčastější první volbou v terapii předčasného porodu.

#### Mechanismus účinku

Aplikace vede k poklesu presynaptického uvolňování acetylcholinu, poklesu senzitivity postsynaptické membrány k uvolnění acetylcholinu, poklesu excitability svalových

**Tab. 4. Obecné kontraindikace tokolytické léčby.**

Kontraindikace ze strany matky  
arteriální hypertenze  
těžká preeklampsie  
krvácení nebo krvácivý stav  
srdeční choroba  
pokročilý vaginální nález  
přecitlivělost na dané tokolytikum

Kontraindikace ze strany plodu  
gestační týden > 37. týden  
porodní hmotnost > 2 500 g  
VW plodu neslučitelná s životem  
chorioamnionitis  
ohrožení plodu in utero  
abúzus návykových látek in utero

membrán, vazodilataci s poklesem krevního tlaku, útlumu CNS, zvýšení perfuze v děloze a v CNS.

#### Klinická účinnost

Velká srovnávací studie prokázala výskyt nežádoucích vedlejších účinků v 38 % při terapii  $\beta$ -sympatomimetiky a pouze ve 2 % při použití magnesium sulfátu. Nicméně se jedná o nespecifickou látku, která má kompetici s kalcii na buněčných membránách v celém těle.

#### Nežádoucí účinky

Elliot první popsal mateřské nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů s terapií magnesiem [14]. Z 355 pacientek s diagnózou předčasného porodu, které užívaly magnesium sulfát, se vedlejší účinky vyskytovaly v 7 % a ve 2 % bylo nutné přerušit terapii. Nejvýznamnějším vedlejším účinkem je možný vznik plicního edému s incidencí 1,1 %. Z jiných méně závažných vedlejších účinků se vyskytují: hypermagnezemie, hypokalcemie, pocit horka, nauzea, zvracení, bolest hlavy, generalizovaná svalová slabost, dyspnoe, retrosternální bolest. U pacientů s myastenii gravis může dojít k depresi dechu, proto jim nepodáváme magnesium sulfát ani  $\beta$ -sympatomimetika.

Významná akumulace magnézia v cirkulaci plodu vyvolává supresi dýchacích pohybů a respirační depresi plodu. Byl pozorován výskyt letargie, hypotonie a anomálie kostí (rachitické změny lebky a dlouhých kostí) při dlouhodobém podávání. Indukovaná neonatální hypermagnezemie vymizí v prvních

48 hodinách po porodu. V nízkých dávkách jsou nežádoucí účinky minimální a účinnost je srovnatelná s  $\beta$ -sympatomimetiky. Ve vysokých dávkách mohou porod oddálit na dlouho, ale s následným vzestupem vážných vedlejších účinků [15,16].

### Antagonisté syntézy prostaglandinů

Nejčastěji používaným inhibitorem syntézy prostaglandinů je indometacin, který je účinností srovnatelný s  $\beta$ -sympatomimetiky. Je hůře tolerován plodem, proto se omezeně používá mezi 30. až 32. gestačním týdnem. Indometacin patří mezi tokolytika druhé linie [1].

#### Mechanismus účinku

Prostaglandiny zvyšují intracelulární hladinu kalcia, aktivují kinázu lehkých řetězců myozinu, podporují tvorbu *gap-junction* a děložní kontrakce.

#### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky závisí na selektivě inhibice jednotlivých forem cyklooxygenáz. Inhibice cyklooxygenázy 1 (COX-1) vede k nežádoucím účinkům gastrointestinálním, renálním a dalším. Inhibice cyklooxygenázy-2 (COX-2) má účinky protizánětlivé, analgetické a antipyretické.

První komplikací pro plod je postižení renálního systému vedoucí k redukcii amniové tekutiny (oligohydramnion). Studie prokázaly, že při terapii indometacinem nad 48 hodin po 32. gestačním týdnem se zvyšuje riziko výskytu nekrotizující enterokoliti-

**Tab. 5. Kontraindikace užití atosibanu.**

- Gestační věk pod 24 nebo nad 33 ukončených týdnů
- Předčasné prasknutí vaku blan po 30. týdnu těhotenství
- Hypotrofie plodu a abnormální tepová frekvence plodu
- Předporodní děložní krvácení vyžadující okamžitý porod
- Eklampsie a závažná preeklampsie vyžadující porod
- Intrauterinní úmrtí plodu
- Podezření na intrauterinní infekci plodu
- Placenta praevia
- Abruptio placentae
- Jakýkoliv stav matky nebo plodu, u kterého by pokračování těhotenství představovalo nepřijatelné riziko
- Známa precitlivělost na některou ze složek přípravku

dy, intraventrikulárního krvácení, bronchopulmonální dysplazie, *respiratory distress* syndromu a až 50 % plodů je postiženo konstrikcí *ductus arteriosus*. Chronická konstriktace může mít za následek neonatální plicní hypertenzi.

## Blokátory kalciových kanálů

Nifedipin se prokázal ve srovnání s placebem nebo jinými látkami jako účinné tokolytikum. Ve studiích je jeho účinnost srovnatelná s jinými tokolytiky. Získává si popularitu jako tokolytikum druhé linie, při selhání první linie terapie [1].

### Mechanismus účinku

Relaxuje hladké svalstvo, inhibuje děložní aktivitu snížením vstupu kalcia do buněk zablokováním kalcium dependentních kanálů.

### Nežádoucí účinky

Vzhledem ke klinické indikaci jsou jejich kardiiovaskulární vedlejší účinky známy. Nifedipin způsobuje systémovou hypotenzi cestou periferní vazodilatace. Tokolýza nifedipinem je spojena s hemodilucí, a to může zvyšovat riziko vzniku nekardiogenního plicního edému. V USA se vyskytlo u matek několik případů srdeční zástavy. Při klinickém použití se významné vedlejší účinky vyskytují jen vzácně, ale zahrnují tachykardii, bolest hlavy, nauzeu, vertigo a hypotenzi u hypovolemických pacientů [17,18].

Nežádoucí účinky pro plod byly prokázány pouze ve studiích na zvířatech, nebyly potvrzeny na lidských plodech. Dopplerovské měření neprokázalo žádné nepříznivé účinky na uteroplacentární, cerebrální, renální anebo kardiiovaskulární cirkulaci.

**Tab. 6. Nežádoucí účinky atosibanu.**

- velmi časté** – nausea
- časté** – bolest hlavy, závratě, návaly tepla, zvracení, tachykardie, hypotenze, místní reakce na injekci, hyperglykemie
- ojedinělé** – horečka, nespavost, pruritus, vyrážka
- vzácné** – děložní krvácení/atonie děložní, alergická reakce

**Tab. 7. Dávkování Tractocil® (atosiban).**

Krok	Režim	Rychlost injekce/infuze	Dávka atosibanu
1	0,9 ml intravenózní bolus	více než 1 minutu	6,75 mg
2	3 hodinová úvodní intravenózní saturiční infuze	24 ml/hodinu	18 mg/hod
3	následná intravenózní infuze	8 ml/hodinu	6 mg/hod

## Antagonisté oxytocinu

Antagonisté oxytocinu mohou být považovány za tokolytika budoucnosti. Jsou atraktivní alternativou současných tokolytik, protože jsou více specifické a prosté těžkých nežádoucích účinků.

### Mechanismus účinku

Atosiban (INN), syntetický peptid ([Mpa, D–Tyr(Et), Thr, Orn]–oxytocin) je kompetitivním antagonistou lidského oxytocinu na receptorové úrovni. Má reverzibilní tokolytický účinek. Při předčasném porodu u lidí v doporučených dávkách antagonizuje kontrakce dělohy a navozuje její nečinnost. Začátek relaxace dělohy po podání atosibanu je rychlý, děložní kontrakce se významně zmírňuje v průběhu 10 minut a děložní činnost (< 4 kontrakce za hodinu) přetrvává po dobu 12 hodin.

Klinické studie fáze III (CAP–001) zahrnují údaje od 742 žen, u kterých byl diagnostikován hrozící předčasný porod mezi 23.–33. týdnem gestaace a které z tohoto důvodu dostávaly atosiban nebo lék ze skupiny b–agonistů [19,20]. Údaje ukazují, že 59,6 % (n=201) žen léčených atosibanem a 47,7 % (n=163) žen léčených b–agonistou (p=0,0004) neporodilo a nevyžadovalo alternativní způsob tokolýzy v následujících 7 dnech po zahájení léčby. Většina selhání léčby ve studii CAP–001 byla způsobena špatnou snášenlivostí léčby. Selhání léčby způsobené nedostatečnou účinností bylo signifikantně (p=0,0003) častější u atosibanu (n=48; 14,2 %) než v případě b–agonistou léčených žen (n=20; 5,8 %). Ve studiích CAP–001 byla účinnost podobná pro atosiban i b–mimetikum v gestačním věku 24–28 týdnů. Tento nálezn je však založený na malém vzorku pacientek (n=129 pacientek). Sekundárním kritériem účinnosti bylo procento žen, které neporodily do 48 hodin po zahájení léčby. V tomto parametru nebyl

zjištěn žádný rozdíl mezi skupinami. Průměrný (SD) gestační věk v době porodu byl stejný ve skupině atosibanu 35,6 [3,9] týdnů i ve skupině b–mimetik 35,3 [4,2] týdnů (p=0,37), bez rozdílu byl i počet novorozenců přijatých na novorozeneckou jednotku intenzivní péče (přibližně 30 %), délka pobytu novorozence na jednotce intenzivní péče i počet novorozenců na ventilační terapii. Průměrná (SD) porodní hmotnost byla 2 491 (813) g v atosibanové skupině a 2 461 (831) g pro b–agonistu (p=0,58).

### Nežádoucí účinky (tab. 5)

Atosiban prochází placentou. Nebyly pozorovány žádné systémové toxické účinky. Studie reprodukční toxicity neukázaly žádný vliv na matky a jejich potomky. Jako antagonist oxytocinu může teoreticky podporovat relaxaci dělohy a poporodní krvácení. Z tohoto důvodu je vhodné monitorovat ztrátu krve rodičky po porodu. V průběhu klinických studií však nebyla neadekvátní poporodní kontrakce dělohy pozorována. Dosud nebyly provedeny žádné studie na zjištění lékových interakcí.

Atosiban je možno aplikovat jen v případě, že hrozící předčasný porod byl diagnostikován mezi ukončeným 24. a 33. gestačním týdnem. Při klinických studiích nebyl pozorován žádný vliv na laktaci. Byl zjištěn průnik malého množství atosibanu z plazmy do mléka kojících žen [21].

Tab. 6 ukazuje úplné schéma dávkování a podávání přípravku Tractocil® obsahujícího atosiban ve formě bolusové injekce následované infuzemi [19].

### Opakování léčby

V případě potřeby opakování léčby atosibanem by měla být léčba opět zahájena intravenózním bolusem injekčního roztoku 7,5 mg/ml, následovaným infuzí 7,5 mg/ml.

## Závěr

Neexistuje dokonalé tokolytikum. Jejich použití není bez potenciálních rizik pro matku nebo plod. Všechny tyto látky anebo jejich kombinace mohou vyvolat významné vedlejší efekty.

Předběžné údaje o použití atosibanu v terapii předčasného porodu jsou příslibem. Oproti nejčastěji užívaným  $\beta$ -agonistům nevykazuje vedlejší nežádoucí účinky diabetogenní a kardiovaskulární.

Vývoj nových analogů může poskytnout non-parenterální terapii, a tím větší použití v profylaxi a udržovací terapii.

## Literatura

1. Drapáková D. Tokolytika. *Diagnóza* 2000; 40: 6-8.
2. Steer P, Flint C. Preterm labour and premature rupture of membranes. *BMJ* 1999; 318 (17 April): 1059-62.
3. Abramson D, Reid DE. Use of relaxin in treatment of threatened premature labor. *J Clin Endocrinol* 1955; 15:206-9.
4. Keirse M. The history of tocolysis. *BJOG* (April 2003); 110 (Suppl 20): 94-7.
5. Leveno KJ, Cunningham FG. Beta-adrenergic agonist for preterm labour. *NEJM* 1992; 327: 349-51.
6. King JF, Grant A, Keirse MJNC et al. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomised controlled trials. *BJOG* 1988; 95: 211-2.
7. Elliott JP, O'Keeffe DF, Greenberg P et al. Pulmonary edema associated with magnesium sulfate and betamethasone administration. *AJOG* 1976;134: 717-9.
8. Laros R jr, Kitterman, Heilbron DC et al. Outcome of very-low-birth-weight infants exposed to beta-sympathomimetics in utero. *AJOG* 1991; 164: 1657-64.
9. Freysz H, Willard D, Lehr A et al. A long term evaluation of infants who received a beta-mimetic drug while in utero. *J Perinatol Med* 1977; 5: 94-9.
10. Musci MN, Abbasi S, Otis C et al. Prolonged ritodrine exposure and immediate neonatal outcome. *J perinatol* 1988; 8: 27-32.
11. Polowczyk D, Tejani N, Lauersen A et al.. Evaluation of 7 to 9 year old children exposed to ritodrine in utero. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 485-8.
12. Hadders-Algra M, Touwen BC, Huisjes HJ. Long term follow-up of children prenatally exposed to ritodrine. *BJOG* 1986; 93: 156-61.
13. Beneditti TJ, Caritis SN. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *NEJM* 1992; 327: 1758-60.
14. Hill WC. Risk and complications of tocolysis. *Clin Obstet Gyn* 1995; 38 (4): 725-45.
15. Elliott JP. Magnesium sulfate as tocolytic agent. *AJOG* 1983;147: 277-84.
16. Beall MH, Edgar BW, Paul RH et al. A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *AJOG* 1985; 153: 854-62.
17. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *BJOG* 1986; 93: 933-9.
18. Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *AJOG* 1993;170: 280-4.
19. Product Monograph Tractocile.
20. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. Doubleblind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor - a multicenter effectiveness and safety study. *AJOG* 2000; 182:1760-5.
21. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H et al. Oxytocin antagonist for tocolysis in preterm labour-a systematic review. *Med Sci Monit* 2002 (Nov); 8(11): 268-73.

**MUDr. Andrea Pašková**

Gynekologicko-porodnická klinika VFN  
a I. LF UK Praha