

SOUČASNÉ MOŽNOSTI TOKOLYTICKÉ LÉČBY

MUDr. Ivana Špálová

Gynekologicko-porodnická klinika LF 2 a FN v Motole, Praha

Předčasný porod je nejčastější příčinou neonatálních úmrtí a závažným způsobem ovlivňuje krátkodobou i dlouhodobou morbiditu předčasně narozených (nedonošených) dětí. Počet předčasných porodů dosahuje 6–7% a nadále stoupá, a to i přes zlepšující se diagnostické a terapeutické možnosti. V přehledu jsou uvedena tokolytika podle jednotlivých skupin, jejich účinnost, výhody, rizika užívání pro matku i pro plod a na závěr obecná pravidla pro jejich podávání.

Klíčová slova: tokolytika, předčasný porod, beta-mimetika, blokátory kalciových kanálů, antagonisty oxytocinu.

CURRENT POSSIBILITIES OF TOCOLYTIC THERAPY

Premature delivery is the main direct cause of neonatal death and it also has an important effect on both the short-term and long-term morbidity of these children. The number of preterm deliveries has reached 6–7% and the incidence is increasing despite better diagnoses and therapy. The main groups of tocolytic drugs are listed in this review together with their efficacy, advantages, maternal and fetal risks and finally, guidelines for their administration.

Key words: tocolytics, premature delivery, beta-mimetics, calcium channel blockers, oxytocin antagonist.

Z perinatologického hlediska zaujímá problematika předčasněho porodu zcela prioritní postavení. Předčasný porod je nejčastější příčinou neonatálních úmrtí a závažným způsobem ovlivňuje jak krátkodobou, tak i dlouhodobou morbiditu těchto dětí (5). V České republice, stejně jako v mnohých dalších zemích dosahuje frekvence předčasných porodů 6–7% a ani přes zlepšující se diagnostické a terapeutické možnosti se jejich počet nedaří snižovat. Naopak, jejich frekvence během posledních 15–20 let ve světě spíše stoupá (6).

Předčasný porod definujeme jako porod před ukončením 37. týdnem těhotenství. Tato definice je celkem jasná a srozumitelná. Méně jednoznačná je definice hrozícího předčasněho porodu, tzn. stadia, kdy stav je ještě vratný, tedy léčitelný. Tato raná diagnostika nemá přesná pravidla, potíže těhotné jsou často nespecifické, mohou být podceňovány nebo naopak přeceňovány. Jasná odpověď na otázku „Jedná se o předčasný porod, ano či ne?“ je mnohdy obtížná. Při kladné odpovědi musíme zajistit těhotné pacientce a jejímu plodu neodkladnou a adekvátní péči.

Z hlediska možných novorozeneckých komplikací se tato péče bude nepochybně v 36. týdnu lišit od péče v 30. týdnu těhotenství. Proto se někteří perinatologové snaží posunout hranici pro definici hrozícího předčasněho porodu pro některé specifické situace, mezi které můžeme počítat i léčbu hrozícího předčasněho porodu, na 35. či dokonce až na 32. týden těhotenství.

Abychom snížili počet předčasných porodů a incidence s nimi spojených komplikací, používáme s větším či menším úspěchem již více než 30 let tokolytickou léčbu. Jako tokolytika označujeme látky, které mají schopnost zastavit předčasný porod ovlivněním mechanismu děložní činnosti. Podle místa působení je můžeme rozdělit do čtyř základních skupin.

1. blokátory kalciových kanálů nebo vazby kalcia ve svalu
2. blokátory produkce prostaglandinů
3. beta-2 mimetika
4. blokátory oxytocinových receptorů.

Tokolytika prokazatelně prodlužují trvání těhotenství, ale bohužel nezlepšují významným způsobem perinatální

výsledky (4). Také mají nezanedbatelné vedlejší účinky na mateřský organizmus a, protože procházejí i placentou, často i na plod. Rozpor mezi faktem, že tokolytická léčba sice prodlouží trvání těhotenství, ale nesníží ani perinatální mortalitu ani perinatální morbiditu, je možné vysvětlit několika způsoby. Třeba tím, že léčíme v příliš pokročilém stadiu těhotenství, kdy perinatologické výsledky budou vzhledem k úrovni zdravotní péče dobré tak jako tak. Důvodem může být i o to, že čas, získaný prodloužením těhotenství, nebyl adekvátně využit, například k aplikaci kúry kortikoidů. Stav plodu může být také přímo nebo nepřímo ovlivněn nežádoucími účinky tokolytik, nebo může být zhoršen již primárně, a proto prodloužení těhotenství situaci nejenom že nezlepší, ale naopak zhorší.

Nejběžněji užívanými tokolytiky jsou **beta-2 mimetika**, která se vážou na specifický receptor buněčné membrány. Nejčastěji používaná tokolytika ze skupiny beta-mimetik jsou ritodrin (Pre-par), který je jako jediný schválený v USA (2), salbutamol, fenoterol (Partusisten) a hexoprenalin (Gynipral). Beta-adrenergní receptory jsou přítomny v mnoha orgánech, což způsobuje nezanedbatelné vedlejší účinky beta-mimetik, které jsou často důvodem k ukončení léčby. Jedná se zejména o účinky na kardiovaskulární aparát (palpitace, tachykardie, třes, nauzea, ischemie myokardu – především u preexistujícího onemocnění), plicní edém (zvláště v kombinaci se zvýšenou hydratací a vícečetným těhotenstvím) a diabetogenní efekt (hyperglykémie, zvýšená sekrece inzulinu).

U diabetiček se uvádí výrazně vyšší riziko předčasných porodů, u gestačního diabetu je to 10%, u IDDM až 25% (1).

Beta-mimetika snadno procházejí placentou, a proto mohou mít také negativní účinky na plod. Jednak ovlivňují kardiovaskulární systém převážně ve smyslu tachykardie (obdobně jako u matky) a zároveň jejich metabolické účinky mohou způsobovat u plodu hypoglykémii a hyperinzulinismus, hypokalcémii, vzácně až acidózu.

Vzhledem k možným závažným nežádoucím účinkům se doporučuje podávat beta-mimetika pouze během hospitalizace.

V České republice jsou beta-mimetika nejčastěji používanými tokolytiky.

Principem účinku *inhibitorů prostaglandinů* je inhibice aktivity enzymu cyklooxygenázy, a to různými mechanismy. Tím je ovlivněna syntéza prostaglandinů, prostacyklinů i tromboxanů. Tyto inhibitory jsou jako tokolytika vysoce efektivní, ale mohou mít závažné nežádoucí účinky jak na mateřský organizmus, tak na plod (9). U těhotné mohou způsobit vznik nebo exacerbaci peptického vředu a zapříčinit gastrointestinální nebo i jiné krvácení. U plodu je popisována konstriktce až uzávěr ductus arteriosus a plicní hypertenze, dále snížení renálních funkcí a oligohydramnion. Vzhledem k těmto možným vedlejším účinkům by délka jejich aplikace neměla přesahovat 48–72 hodin a nedoporučuje se podávat je po 32. týdnu těhotenství. Nejznámějším a nejužívanějším lékem z této skupiny je indometacin, který se ale v České republice jako tokolytikum používá výjimečně.

U hořčíku, zvl. ve formě magnesium sulfátu, využíváme komplexního účinku. Jednak jako agonista receptorů 2. typu podporuje odsun Ca iontů z buněk, jednak blokuje ATPázu, takže ke kontrakční činnosti chybí energie. Mezi sice vzácné, nicméně závažné nežádoucí účinky parenterální léčby magnéziem, patří plicní edém, který je popisován zejména v kombinaci s kortikosteroidy. Dále se setkáváme se snížením reflexů. Jako nežádoucí

účinky na plod jsou uváděny hypotonie a respirační deprese. Údaje o účinnosti léčby předčasného porodu magnesium sulfátem jsou nejednotné (10), od sporných až po velmi dobré. Doporučuje se i kombinace s inhibitory prostaglandinů. Hořčík, a to jak v perorální (magnesium lacticum), tak v parenterální formě (magnesium sulfát) je u nás jako tokolytikum často používán.

Antagonisté kalcia se běžně používají v kardiologii jako antihypertenziva a antiarytmika. Blokuji vstup Ca iontů do buněk. Tím vzniká intracelulární deplece kalcia, která pak vede ke snížení aktivity enzymů podílejících se na kontrakci. Do této skupiny tokolytik řadíme verapamil (Isoptin), kde převažuje negativní ino- a chronotropní účinek na myokard, a dále nifedipin (Cordipin, Corinfar, Adalat), u kterého převažuje relaxační účinek na hladkou svalovinu cév. Ten může vést k periferní vazodilataci a následně k reflexní tachykardii. Antagonisté kalcia mají pravděpodobně stejnou účinnost jako beta-mimetika a méně vedlejších účinků (8), ale při jejich kombinaci hrozí riziko re-entry fenoménu a tím poruchy srdečního rytmu. Používání blokátorů kalciových kanálů, zvl. nifedipinu, v rámci tokolytické terapie celosvětově stoupá, v České republice není zatím běžně užíván. Dosud také není jako tokolytikum u nás registrován, což platí i pro jiné země, kde se nicméně jako tokolytikum používá.

Poslední skupinu tvoří na trh relativně nedávno uvedený *antagonista oxytocinu* atosiban (Tractocile). Je považováno

ván za nejbezpečnější ze všech tokolytik, protože je prakticky bez vedlejších účinků (3), a proto ho můžeme použít i u rizikových těhotných. Je stejně účinný jako beta-mimetika, považovaná za „zlatý standard“. Určitou nevýhodou může být jeho forma, protože existuje pouze jako intravenózní preparát. Perorální forma neexistuje, tzn. že není možná dlouhodobá udržovací terapie. Tato nevýhoda je ale jen relativní, protože efekt dlouhodobé tokolýzy je dle mnohých údajů diskutabilní (11). Vzhledem k jeho ceně je nutné zvážovat i cost/benefit ratio. Měl by být ale lékem volby tam, kde jsou beta-mimetika primárně kontraindikována (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus), nebo tam, kde je nutné je vysadit pro závažné vedlejší účinky.

Mechanismy, které vyvolávají porod včetně porodu předčasného známe jen velmi omezeně. Víme však, že předčasný porod je pouze konečné stadium multifakto-

riální choroby (7). Abychom dosáhli zlepšení perinatologických výsledků, musíme se soustředit na komplexní péči o matku i plod. Tato péče by měla zahrnovat porod v adekvátním perinatologickém centru, prevenci glukokortikoidy a bezpečnou a účinnou tokolýzu, která nám toto umožní.

Při žádné tokolytické terapii bychom neměli zapomínat na určitá pravidla:

1. Před zahájením terapie ověřit v mezích možností zdravotní stav matky i plodu.
2. Snažit se objasnit příčinu hrozícího předčasného porodu, zvláště vyloučit možnou zánětlivou etiologii.
3. Zhodnotit risk/benefit ratio pro matku i pro plod.
4. Je-li indikována, podat kúru kortikoidů.
5. S přihlédnutím k problematičnosti dlouhodobé, tzv. udržovací tokolýzy, podávat co nejbezpečnější tokolytikum co nejkratší dobu.

Literatura

1. Beigelman A, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Vardi H, Holtberg G, Mazor M. Premature delivery in diabetes: etiology and risk factors. *Harefuah* 2000; 138: 919–923.
2. Caughey AB, Parer JT. Tocolysis with beta-adrenergic receptor agonists. *Semin Perinatol* 2001; 25: 248–255.
3. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA268–273.
4. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869–877.
5. Hack M, Merkatz IR. Preterm delivery and preterm birth – a dire legacy. *New Engl J Med* 1995; 333: 1772–1774.
6. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 nad from 1992 through 1994. *New Engl J Med* 1998; 339: 1434–1439.
7. Katz VL, Farmer RM. Controversies in tocolytic therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 802–819.
8. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker DA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002255.
9. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 104: 264–272.
10. Ramsey PS, Rouse DJ. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Semin Perinatol* 2001; 25: 236–247.
11. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tokolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484–490.