

Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne

Tocolysis in preterm labour – current recommendations

Mirosław Wielgoś^{1,2}, Dorota A. Bomba-Opoń²

¹ Konsultat Krajowy ds. Perinatologii; Prezes Elekt Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Polska

² I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Streszczenie

Powszechnie stosowane w zagrażającym porodzie przedwczesnym leczenie tokolityczne nie wpływa istotnie na zmniejszenie umieralności i zachorowalności okołoporodowej. Obecnie tokoliza ma uzasadnienie jedynie podczas podawania 48 godzinnej sterydoterapii i/lub przekazania przedwcześnie rodzącej ciężarnej do ośrodka dysponującego intensywną opieką neonatologiczną.

Preparatami dopuszczonymi do hamowania przedwczesnej czynności skurczowej są dożylnie podawane: antagonisty receptora oksytocyny – atosiban oraz krótkodziałające betamimetyki – fenoterol. Ze względu na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atosiban powinien być lekiem pierwszego wyboru, szczególnie u kobiet z dodatkowymi schorzeniami, jak również w ciąży wielopłodowej.

Słowa kluczowe: **poród przedwczesny / leczenie tokolityczne / tokolityki / atosiban / fenoterol /**

Abstract

Common use of tocolytic drugs in preterm labor has not been shown to reduce the rate of neonatal mortality and morbidity. Currently, tocolytics should be administered in the course of a 48-h administration of antepartum glucocorticoids and/or transfer of the gravida to a center with neonatal intensive care unit.

Only oxytocin receptor antagonist – atosiban and short-acting beta-agonists – fenoterol are licensed to reduce preterm uterine activity. Owing to its safety and efficacy, atosiban should be the first-choice tocolytic, especially in women with other diseases or multiple gestations.

Key words: **preterm labour / tocolytic therapy / tocolytics / atosiban / fenoterol /**

Adres do korespondencji:

Dorota Bomba-Opoń
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM
Plac Starynkiewicza 1/3, 02-015 Warszawa, Polska
+48 22 502 1460; fax + 48 22 502 2157
e-mail: opon@wum.edu.pl

Otrzymano: 10.01.2014
Zaakceptowano do druku: 10.03.2014

Miroslaw Wielgoś, Dorota A. Bomba-Opoń. Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne.

Poród przedwczesny mający największy wpływ na umieralność i zachorowalność okotoporodową, jest od wielu lat najistotniejszym wyzwaniem dla medycyny perinatalnej. Niestety dane naukowe z ostatnich lat wskazują na niewielką efektywność, a czasami nawet szkodliwość podejmowanych działań profilaktycznych i leczniczych [1-4]. Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych jednoznacznie pokazały, iż tokolityki stosowane w porodzie przedwczesnym nie wpływają istotnie na poprawę wyników położniczych [5-7]. Obecnie ich podawanie powinno być jedynie ograniczone do sytuacji klinicznych, w których ze względu na konieczność zastosowania 48 godzinnej sterydoterapii i/lub przekazania przedwcześnie rodzącej ciężarnej do ośrodka dysponującego intensywną opieką neonatologiczną, niezbędne jest hamowanie czynności skurczowej macicy [8, 9].

Niestety nawet mimo braku dowodów na efektywność przewlekłego leczenia tokolitycznego, leki doustne, szczególnie z grupy betamimetyków, nadal są stosowane przewlekłe przez niektórych ginekologów-położników u ciężarnych z czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego. Jednocześnie istnieją dobrze udokumentowane badania kliniczne opisujące działania niepożądane tych preparatów zarówno w stosunku do organizmu matki jak i płodu [10, 11]. Powikłania związane z przyjmowaniem betamimetyków dotyczą układu krążenia, zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych, stanowią zagrożenie dla życia i zdrowia kobiety. Nadmierna stymulacja receptorów betaadrenergicznych w okresie rozwoju płodowego może również trwale zaburzać równowagę pomiędzy układem współczulnym i przywspółczulnym, prowadząc do zmian funkcjonalnych i behawioralnych w późniejszym życiu potomstwa [11]. Obecnie szeroko dyskutowane w piśmiennictwie są między innymi ewentualne związki pomiędzy stosowaniem betamimetyków w okresie płodowym a występowaniem zaburzeń autystycznych u dzieci [10].

Biorąc pod uwagę ryzyko występowania poważnych powikłań, przy braku udowodnionych korzyści klinicznych, w październiku 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała komunikat ograniczający stosowanie w położnictwie leków określanych jako „krótko działający agoniści receptorów adrenergicznych typu beta” [12]. Nowe zalecenie jednomyślnie przyjęła Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) [13]. W informacji Prezesa Urzędu z dnia 30.10.2013r napisano, iż „leki te nie powinny być stosowane w postaci doustnej lub czopków we wskazaniach położniczych w zapobieganiu przedwczesnemu porodowi lub zwiększonej czynności skurczowej macicy” i w związku z tym „pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leków w postaci doustnej i czopków we wskazaniach położniczych powinny zostać cofnięte a leki wycofane z obrotu najpóźniej do dnia 25 listopada 2013 r.” [13].

Wobec obecnych zaleceń tokoliza w zagrażającym porodzie przedwczesnym może być stosowana jedynie w leczeniu szpitalnym w celu hamowania czynności skurczowej do 48 godzin podczas sterydoterapii [13]. Do tego typu terapii dopuszczonymi preparatami są doustnie podawane: antagonistą receptora oksytocyny – atosiban oraz krótko działające betamimetyki – fenoterol [13]. Nifedypina bloker kanału wapniowego wykorzystywany również do leczenia tokolitycznego przy przedwczesnej czynności skurczowej macicy, nie posiada rejestracji w tym wskazaniu [6]. Badania porównujące działanie powyższych preparatów pokazały

porównywalną skuteczność w hamowaniu czynności skurczowej i odrzucaniu porodu przedwczesnego powyżej 48 godzin [14-16]. Zasadnicze różnice występują jednak w odniesieniu do tolerancji terapii i występowaniu objawów niepożądanych [10]. Atosiban lek celowo stworzony do wybiórczego hamowania czynności skurczowej, charakteryzuje się najlepszą tolerancją i bezpieczeństwem stosowania [17]. Powinien być lekiem pierwszego wyboru szczególnie u ciężarnych obarczonych dodatkowymi schorzeniami. Fenoterol natomiast jest przeciwwskazany u kobiet z: chorobami serca i układu krążenia (zaburzenia rytmu, zapalenie mięśnia sercowego, wady zastawki dwudzielnej, koarktacja aorty, choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego, kardiomiopatii przerostowej, zespołu WPW), nadciśnieniem płucnym, nadczynnością tarczycy, jaskrą, psychozami, ciężką hipokaliemią, niewydolnością nerek lub wątroby [18]. Ze względu na podwyższone ryzyko powikłań agonistów receptorów betaadrenergicznych nie powinno się stosować u pacjentek z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, stanem przedzrutowym, zaburzeniami krzepnięcia, miotonią dystroficzną, atonią jelit, hipoproteinemią, hipokaliemią [18]. Badania kliniczne wskazują również na częstsze występowanie obrzęku płuc u kobiet w ciążyach wielopłodowych [10, 19]. U wszystkich ciężarnych w związku z działaniem betamimetyków na układ sercowo-naczyniowy i możliwością wystąpienia ciężkich powikłań takich jak niedokrwienie mięśnia sercowego czy obrzęk płuc, podczas terapii należy prowadzić obserwację oddechu, czynności serca oraz ciśnienia tętniczego krwi [12, 13]. W praktyce klinicznej w celu zmniejszenia szkodliwego wpływu fenoterolu na przyspieszenie czynności serca równocześnie stosowany jest verapamil. Spowalniając czynność serca nie zmniejsza on jednak ryzyka obrzęku płuc u ciężarnej [5]. Wystąpienie wczesnych objawów obrzęku płuc takich jak duszność, kaszel, sinica, nadmierna potliwość są wskazaniem do przerwania tokolizy.

Dostępne dane literaturowe nie potwierdzają zwiększonej skuteczności hamowania czynności skurczowej macicy przy równoczesnym czy sekwencyjnym użyciu różnych rodzajów tokolityków [10]. Tokoliza złożona zwiększa natomiast znamienne ryzyko wystąpienia powikłań dla matki.

W sytuacjach klinicznych związanych z ciążą, w których występuje bezpośrednie zagrożenie życia matki takich jak krwotok, przedwczesne oddzielenie łożyska i rzucawka leczenie tokolityczne jest przeciwwskazane.

Podsumowując należy podkreślić, iż we współczesnym położnictwie zastosowanie tokolityków w porodzie przedwczesnym ogranicza się wyłącznie do krótkotrwałej terapii wspomagającej, mającej na celu zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej umożliwiającej przeprowadzenie 48 godzinnego kursu sterydoterapii oraz przewiezienie rodzącej do ośrodka dysponującego oddziałem intensywnej opieki neonatologicznej. Nie ma obecnie żadnych wskazań do przewlekłego stosowania leków tokolitycznych w ciąży. Leczenie tokolityczne powinno być obciążone minimalnym ryzykiem wystąpienia dodatkowych powikłań zarówno dla matki jak i dla płodu. Liczne badania kliniczne wskazują jednoznacznie, że najwyższą efektywnością przy maksymalnym bezpieczeństwie charakteryzuje się antagonistą receptora oksytocyny – atosiban, który powinien stanowić lek pierwszego wyboru. Zgodnie z zarządzeniem Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 lutego 2014 r, możliwe jest rozliczenie atosibanu jeśli został zastosowany w leczeniu przedwczesnej

Miroslaw Wielgoś, Dorota A. Bomba-Opoń. Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne.

czynności skurczowej macicy z grupami: N06, N07C, N07D, N12 i M03 [17]. Do krótkotrwałego hamowania czynności skurczowej dopuszczone są również dożylnie preparaty krótkodziałających agonistów receptorów adrenergicznych typu beta, jednakże ze względu na podwyższone ryzyko działań niepożądanych nie są zalecane u kobiet z dodatkowymi schorzeniami, szczególnie układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą, a także w ciążach wielopłodowych.

Oświadczenie autorów

1. Miroslaw Wielgoś - autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
2. Dorota A. Bomba-Opoń – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Preterm birth 2. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008, 371, 164-175.
2. Kenyon S, Pike K, Jones DR, [et al.]. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet*. 2008, 372, 1310-1318.
3. Larroque B, Ancel PY, Marret S, [et al.]. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008, 371, 813-820.
4. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 76-79.
5. Kenyon AP, Peebles D. Myth: tocolysis for prevention of preterm birth has a major role in modern obstetrics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011, 16, 242-246.
6. Jørgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother.* 2014, 15, 585-588.
7. Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 1:CD006395.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000, 2:CD000065.
9. Fenton AC, Ainsworth SB, Sturgiss SN. Population-based outcomes after acute antenatal transfer. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002, 16, 278-285.
10. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, [et al.]. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ.* 2009, 338, b744.
11. Witter FR, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2009, 201, 553-559.
12. Restrictions on use of short-acting beta-agonists in obstetric indications – CMDh endorses PRAC recommendations. <http://www.ema.europa.eu>
13. Informacja Prezesa Urzędu z dnia 30.10.2013 r. dotycząca stanowiska CMDh w sprawie ograniczenia w stosowaniu krótko działających beta agonistów w położnictwie. <http://www.urpl.gov.pl/aktualnosci>
14. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. 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.
15. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, 98, 177-185.
16. Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzelak B, Marciniak B, [et al.]. Leczenie tokolityczne w zagrażającym porodzie przedwczesnym. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 120-124
17. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, [et al.]. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182, 1173-1183.
18. Yamashit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE, [et al.]. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 9:CD004733
19. Zarządzenie Nr 4/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5912>

KOMUNIKAT

Sekcja Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

Stowarzyszenie na Rzecz Zdrowia Matki i Dziecka



Zapraszają na NOWY CYKL kursów i zajęć praktycznych (warsztaty)

w zakresie

diagnostyki ultrasonograficznej w położnictwie i ginekologii

Luty 2014 Poznań

- 20.02.2014 Warsztaty praktyczne
- 21.02.2014 Kurs do Certyfikatu Badań Dopplerowskich Sekcji USG PTG
- 22.02.2014 Kurs do Certyfikatu Podstawowego Sekcji USG PTG

Kwiecień 2014 Poznań

- 03.04.2014 Warsztaty praktyczne
- 04.04.2014 Kurs do Certyfikatu oceny serca płodu Sekcji USG PTG
- 05.04.2014 Kurs do Certyfikatu Badań Prenatalnych Sekcji USG PTG

Czerwiec 2014 Nowy Targ/Zakopane

- 05.06.2014 Warsztaty praktyczne - Nowy Targ
- 06-07.06.2014 IV Praktyczna Ultrasonografia w Ginekologii i Położnictwie - Zakopane

Wrzesień 2014 Poznań

- 11.09.2014 Warsztaty praktyczne
- 12.09.2014 Kurs do Certyfikatu Podstawowego Sekcji USG PTG

Listopad 2014 Poznań

- 27.11.2014 Warsztaty praktyczne
- 28.11.2014 Diagnostyka Ultrasonograficzna w niepłodności, onkologii ginekologicznej i uroginekologii (kurs do Certyfikatu Podstawowego Sekcji USG PTG)
- 29.11.2014 Kurs do Certyfikatu Badań Dopplerowskich Sekcji USG PTG

Programy szczegółowe kursów dostępne na stronie internetowej:

www.usgptg.pl

Kursy premiowane są 30 pkt akredytacyjnymi
Sekcji USG PTG.

Zgłoszenia listownie, faksem lub e-mailem:
Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych UM w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
fax. (61) 8419-647,
tel. (61) 8419-334, 8419-441

e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl

Proszę przy zgłoszeniu podać nr NIP oraz dane do faktury
Nie pośredniczymy w rezerwacji hoteli.