

## TOKOLÝZA

Lucia Féderová, Miroslav Korbeľ, Pavol Janáč,  
Alexandra Krištúfková, Peter Kaščák, Erik Dosedla

**Predčasný pôrod je stále závažným celosvetovým problémom nielen so zdravotnými, ale aj s rodinnými, ekonomickými a so sociálnymi dôsledkami. Článok sa zaoberá indikáciami, kontraindikáciami a vplyvom tokolytickej liečby na perinatálne výsledky. Ponúka prehľad a dávkovanie dostupných tokolytík. Zhrnuté sú odporúčané postupy tokolytickej liečby pri predčasnom pôrode, intrapartálne ako aj pri ďalších indikáciách.**

**Kľúčové slová:** tokolýza, tokolytík, predčasný pôrod, perinatálna mortalita a morbidita

### TOCOLYSIS

**Preterm birth is still the most important worldwide problem with huge psychological and emotional effects on the family, as well as adverse effects for the whole society including economic and social outcomes. This article reviews the indications, contraindications of tocolytic therapy and its impact to perinatal outcomes. It summarizes effectiveness and safety of tocolytic drugs and provides recommendations on incorporating this evidence into clinical practice.**

**Key words:** tocolysis, tocolytic drugs, preterm birth, perinatal mortality and morbidity

Gynekol. prax 2011; 9 (3): 148-153

### Úvod

Tokolýtika predstavujú rôznorodú skupinu látok používaných nielen v pôrodných indikáciách. Z perinatologického hľadiska majú najväčšie využitie v II. a III. trimestri a počas pôrodu, keď tlmia kontrakčnú činnosť myometria. Najčastejšie sa používajú na oddialenie hroziaceho predčasného pôrodu. Ďalej sa využívajú na obmedzenie intrauterinnej hypoxie plodu pri nadmernej kontrakčnej činnosti, na úpravu kontrakčnej činnosti pri cervikokorporálnej dysfunkcii alebo pri niektorých operačných intervenciách<sup>(1-7)</sup>.

### Predčasný pôrod

Jedným z hlavných problémov súčasnej perinatológie je predčasný pôrod definovaný podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) ako ukončenie gravidity pred dovršeným 37. gestačným týždňom<sup>(1)</sup>. Súvisí so zvýšeným rizikom perinatálnej mortality a morbidit<sup>(3,8)</sup>. Incidencia predčasného pôrodu v rozvinutých krajinách osciluje medzi 5-10 %, v rozvojových krajinách prekračuje hranicu 13 %. V Českej republike sa dlhodobo pohybuje okolo 6 %, na Slovensku jeho frekvencia stúpa - v roku 2010 dosiahla 8,5 %<sup>(9,10)</sup>. Etiopatogenéza predčasného pôrodu je multifaktoriálna a doposiaľ neobjasnená, preto aj kauzálna liečba je kontroverzná<sup>(11,12)</sup>.

Správna diagnostika hroziaceho predčasného pôrodu je dôležitá pri indikácii samotnej liečby. Zakladá sa na anamnestických údajoch, gynekologickom vyšetrení (cervikálne skóre), ultrazvukovej cervikometrii, verifikácii kon-

trakčnej činnosti nestresovým kardiografickým testom (NST) a laboratórných testoch<sup>(3,11,13)</sup>. Takmer u 80 % žien, ktoré sú prijímané na hospitalizáciu s bolestivými a pravidelnými kontrakciami medzi 24.-36. gestačným týždňom, v skutočnosti o predčasný pôrod nejde<sup>(9,14)</sup>.

*Hroziaci predčasný pôrod* je definovaný prítomnosťou 4 a viac kontrakcií trvajúcich 30 sekúnd za 30 minút (alebo 4 kontrakcie za 20 minút<sup>(2)</sup>, dokonca 6 kontrakcií za hodinu<sup>(15)</sup>), spojených so zmenami na krčku maternice. Pri palpačnom vyšetrení je to viac ako 80 % skrútenie krčka alebo dilatácia cervikálneho kanála viac ako 1 cm. Pri ultrazvukovej cervikometrii je to skrútenie pod 25 mm<sup>(1,3,4,13,14,16)</sup>.

### Liečba predčasného pôrodu

Pri určovaní stratégie liečby hroziaceho predčasného pôrodu je dôležité posúdiť, v akej fáze sa práve nachádza. Ak ide o zvrtnú fázu, keď sa pôrod ešte dá zastaviť, treba zabezpečiť pokračovanie gravidity adekvátnou liečbou. Ak už ide o nezvrtný dej, je akákoľvek liečba zbytočná a treba pripraviť podmienky na pôrod nezrelého plodu. Na stanovenie zvrtnosti procesu predčasného pôrodu možno využiť Baumgartenovo skóre (**tabuľka 1**). Ak je bodové ohodnotenie viac ako 6, proces predčasného pôrodu je nezvrtný a akákoľvek liečba je zbytočná<sup>(11,13,17)</sup>.

Samotná liečba predčasného pôrodu je komplexná. Zahŕňa hospitalizáciu pacientky, relatívny alebo absolútny pokojový režim (ktorého význam je v súčasnosti vo svete

Tabuľka 1. Baumgartenovo skóre<sup>(spracované podľa 11,17)</sup>

Rizikové faktory	0	1	2	3	4
Odtok plodovej vody	nepřítomný	neistý	-	z dolného pólu	-
Kontrakcie	nepřítomné	nepřítomné	pravidelné	-	-
Krvácanie	nepřítomné	krvavé hlien	krvácanie	-	-
Dilatácia krčka	nepřítomná	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm

kontroverzný), antibiotickú liečbu vyvolávajúcej infekcie, kortikoidnú liečbu na podporu maturácie pľúc plodu, tokolytickú liečbu, prípadne terapeutickú serkláž<sup>(1,11)</sup>.

### Indikácie tokolytickej liečby

Tokolytická liečba je indikovaná v období gestačného veku od 24+0 do 33+6. Po ukončení 34. týždňa gestácie sa neodporúča, iba vo výnimočných prípadoch. Tokolytická liečba je úspešná, ak sa dosiahne oddialenie pôrodu minimálne o 48 hodín, čo je čas potrebný na podanie kortikoidnej prípravy na indukciu pľúcnej zrelosti a zabezpečenie transportu in utero do perinatologického centra<sup>(1,5,18)</sup>.

Väčšina štúdií sledujúcich dlhodobé podávanie tokolytik zatiaľ nepriniesla pozitívne výsledky. Myometrium sa totiž pri kontinuálnom podávaní stáva na tokolytiká menej citlivé. Tento jav - tachyfyllaxia - bol dokázaný najmä pri používaní  $\beta$ -agonistov<sup>(15,19)</sup>.

Taktiež je otázne, či dlhodobá tokolýza prináša skutočný benefit v liečbe predčasného pôrodu. Dostupné literárne zdroje zatiaľ nedokazujú jednoznačne rozdiel v perinatálnych výsledkoch týkajúcich sa neonatálnej mortality a morbidity pri dostupnej tokolytickej liečbe<sup>(1,20,21,22)</sup>.

Indikáciou na začatie tokolytickej liečby s cieľom oddialiť predčasný pôrod je prítomnosť kontrakcií s progresiou nálezu na pôrodných cestách<sup>(3)</sup>. Špecifickou situáciou v indikácii tokolýzy je predčasný odtok plodovej vody do obdobia ukončeného 34. gestačného týždňa, ak nie sú prítomné znaky intrauterinnej infekcie<sup>(1,2)</sup>.

Primárnym cieľom tokolytickej liečby je odsunúť pôrod na obdobie potrebné na indukciu pľúcnej zrelosti (podanie kortikoidnej prípravy) a na zabezpečenie adekvátneho času na transport in utero do perinatologického centra<sup>(1,2)</sup>.

Sekundárnym cieľom tokolýzy je oddialiť pôrod na umožnenie rastu a dozrievania plodu a redukovať perinatálnu mortalitu a morbiditu spojenú s predčasným pôrodom. Tento efekt je však stále diskutabilný<sup>(1,2)</sup>.

### Intrapartálna tokolýza

Počas pôrodu môže vzniknúť potreba aplikácie akútnej alebo parciálnej tokolýzy. Intrapartálna hypoxia plodu, či cervikokorporálna dystokia, sú indikáciou na použitie parciálnej tokolýzy. Akútna tokolýza intrapartálne je indikovaná pred akútnym cisárskym rezom<sup>(1,11,13)</sup>.

*Hyperkinetická kontrakčná činnosť maternice* je charakterizovaná prítomnosťou viac ako 5 kontrakcií za 10 minút, kontrakcií trvajúcich dlhšie ako 2 minúty, je skrátený medzikontrakčný interval alebo zvýšený bazálny tonus. Môže sa vyskytnúť aj pri spontánnom pôrode, ale častejšia je pri medikamentóznom alebo indukovanom pôrode. V takomto prípade sa tiež využíva intrapartálna parciálna tokolýza. Pri hyperstimulácii uteru po indukciu pôrodnej činnosti prostaglandínmi je výhodné intravenózne využitie  $\beta$ -sympatomimetík (100  $\mu$ g salbutamolu intravenózne počas 1-2 minút, 250  $\mu$ g terbutalínu intravenózne alebo subkutánne, eventuálne 400  $\mu$ g nitroglycerínu sublingválne), ktoré normalizujú kontrakčnú činnosť do 5 minút v 98 %.

Najúčinnejšie tokolytikum na utlmenie hyperkinetickej kontrakčnej činnosti vyvolanej oxytocínovou infúziou sa v publikovaných štúdiách nereférovalo<sup>(6,22,23)</sup>.

Od deväťdesiatych rokov minulého storočia nastala v zahraničí renesancia vonkajšieho obratu (external cephalic version - ECV) z polohy pozdĺžnej koncom panvovým na hlavičku. Pred týmto výkonom sa taktiež odporúča aplikácia tokolytik. Najčastejšie sa používajú  $\beta$ -sympatomimetiká (20-50  $\mu$ g fenoterolu intravenózne, 0,25 mg terbutalínu subkutánne alebo 100  $\mu$ g salbutamolu intravenózne)<sup>(1,24,25,26)</sup>.

### Serkláž

Ďalšie využitie tokolytickej liečby je pri serkláži, počas serkláže a po nej do 26. gestačného týždňa. Odporúča sa parciálna tokolýza  $\beta$ -sympatomimetikami ešte 48 hodín po zákroku<sup>(7,13)</sup>.

### Kontraindikácie tokolytickej liečby

Akákoľvek kontraindikácia pokračovania gravidity je súčasne kontraindikáciou podávania tokolytickej liečby. Ak sú prítomné kontrakcie, ale nález na krčku sa nemení, je na mieste observácia a nie tokolýza. Nie je vhodné tokolytiká kombinovať, pretože sa iba zvyšujú ich nežiaduce účinky<sup>(1,14,27)</sup>.

#### a. Absolútne kontraindikácie<sup>(1,2,4,7)</sup>

- intrauterinná infekcia - chorioamnionitída
- smrť plodu alebo kongenitálne malformácie nezlučiteľné so životom
- stavy matky aj plodu vyžadujúce ukončenie gravidity (napr. fulminantná preeklampsia s proteinúriou)
- insuficiencia krčka maternice
- abrupcia placenty

#### b. Relatívne kontraindikácie - benefit prevažuje riziko<sup>(1,2,4,7)</sup>

- antepartálne krvácanie - slabé krvácanie pri placenta praevia
- odtok plodovej vody (podanie akútnej tokolýzy na podanie kortikoidnej prípravy)
- chronický a akútny distress plodu
- intrauterinná rastová reštrikcia
- zle kompenzovaný diabetes mellitus 1. typu
- viacplodová gravidita (väčšia expanzia plazmy v obehú matky - tokolýza potencie riziko vývoja pľúcneho edému)

### Látky s tokolytickým účinkom

V súčasnosti je k dispozícii široké spektrum látok s tokolytickým účinkom:  $\beta$ -sympatomimetiká (fenoterol - **Partusisten**<sup>®</sup>, hexoprenalín - **Gynipral**<sup>®</sup>, ritodrin - **Pre-par**<sup>®</sup>), magnézijsulfát, inhibítory prostaglandínovej syntézy (indometacín), blokátory kalciového kanála (nifedipín, verapamil), nitroglycerín, antagonisty oxytocínu (atosiban - **Tractocile**<sup>®</sup>). Podrobné dávkovanie jednotlivých preparátov je uvedené v **tabuľke 2**. Medzi najúčinnejšie sa zaraďujú  $\beta$ -sympatomimetiká a antagonisty oxytocínu<sup>(1,4,5,18,21,22)</sup>.

Na Slovensku medzi registrované tokolytiká patrí iba atosiban. Ostatné dostupné látky s tokolytickým účinkom nezahŕňajú túto indikáciu v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

**1.  $\beta$  - sympatomimetiká** sú látky štruktúrou podobné katecholamínom, ktoré stimulujú  $\beta$ -receptory v celom organizme. V pôrodnictve sa využíva stimulácia  $\beta$ -receptorov, ktoré sa nachádzajú v hladkej svalovine uteru a spôsobujú jej relaxáciu. Princípom účinku  $\beta$ -sympatomimetik je aktivácia enzýmu adenylátcyklázy, ktorá zvyšuje intracelulárnu koncentráciu cyklického adenosínmonofosfátu (c-AMP). Dochádza k redukcii hladiny vápnika a zníženiu senzitivity myozín-aktínkontraktilnej jednotky.

Vedľajšie účinky u matky sú spôsobené účinkom na všetky  $\beta$ -receptory v tele. Patrí sem: tachykardia, periférna vazodilatácia (hypotenzia), srdcová arytmia, ischémia myokardu, kardiomyopatia, častejšia predispozícia na vznik infarktu myokardu či retencia sodíka a vody. Najzávažnejším vedľajším účinkom je pľúcny edém. Vyskytuje sa až u 4 % liečených  $\beta$ -sympatomimetikami. Predispozičnými faktormi zvyšujúcimi riziko vzniku pľúcneho edému je viacpočetné tehotenstvo, pozitívna bilancia tekutín, krvná transfúzia, anémia, infekcia, polyhydramnión, či ochorenia srdca. V liečbe tejto závažnej komplikácie sa používajú kortikosteroidy<sup>(28)</sup>. Materská úmrtnosť je často spojená s pľúcny edémom alebo so srdcovou arytmiou, preto je pri tokolytickej liečbe  $\beta$ -sympatomimetikami nutný monitoring pulzu, tlaku, dychu. Pri znakoch respiračného distresu a pulzovej frekvencii nad 130/min je nutné prerušiť liečbu. Pri použití nadmernej dávky sa u tehotnej objavujú neuromuskulárne príznaky, tremor, cerebrálne vazospazmy, erytém alebo iné kožné vaskulitidy. Potvrdený častý výskyt nežiaducich účinkov vyžaduje prísny monitoring tehotných. Pri dlhodobej liečbe, ktorá však v pôrodnictve nie je indikovaná, je potrebná kontrola EKG a kompletné vyšetrenie internistom<sup>(7,11,27,28)</sup>.

Liečba  $\beta$ -sympatomimetikami má i metabolické nežiaduce účinky - hyperglykémia, hyperinzulinémia, hypokalémia, hypokalcémia, diabetická ketoacidóza<sup>(7,11,27,28)</sup>.

Nežiaduce účinky  $\beta$ -sympatomimetik na plod sa prejavujú tachykardiou, arytmiou, u novorodencov následne hypotenziou, hypoglykémiou, myokardiálnou ischémiou, hyperbilirubinémiou. V ostatnom čase sa dokonca objavujú i správy o poškodení mozgu novorodencov pri ich dlhodobom použití, ktoré vedie k autizmu a poruchám správania<sup>(7,11,28)</sup>.

V dostupných randomizovaných kontrolných štúdiách sa dokázalo, že počas 48-hodinového podávania  $\beta$ -sympatomimetik sa síce znížil počet žien rodiacich predčasne<sup>(29)</sup>, avšak nepodliehali sa na redukcii perinatálnej mortality a morbidity<sup>(30)</sup>.

$\beta$ -sympatomimetiká patria v celosvetovom meradle k najpoužívanejším tokolytikám, napriek najvyššiemu výskytu nežiaducich účinkov<sup>(2)</sup>. Ako tokolytiká prvej voľby sa používajú pri akútnej i parciálnej intrapartálnej tokolyze<sup>(1,11,31)</sup>.

**2. Magnéziumsulfát ( $MgSO_4$ )** znižuje frekvenciu depolarizácie hladkej svaloviny, ako kompetitívny antagonist sa viaže na  $Ca^{++}$  a blokuje prestup kalciovým kanálom. Spofahlivú inhibíciu kontrakčnej aktivity zabezpečí 2,05-3,29 mmol/l v sére. Výskyt nežiaducich účinkov je priamo úmerný dávke. Patrí sem: nauzea, vracanie, obštipácia, letargia, poruchy zraku, svalové parézy, metabolické poruchy, porucha zrážanlivosti krvi. Najjednoduchší spôsob diagnostiky predávkovania  $MgSO_4$  je vymiznutie patelárneho reflexu. Absolútnou kontraindikáciou liečby je myasthenia gravis a srdcová arytmia. K relatívnym kontraindikáciám použitia  $MgSO_4$  patria renálne poruchy a ischémia myokardu<sup>(7,11)</sup>.

Magnézium síce prechádza placentou, ale nemení neurologický status novorodenca po narodení, pokiaľ jeho koncentrácia v pupečníkovej krvi nepresahuje 1,64 mmol/l. Magnézioterapia pri extrémnej nezrelosti plodu a preklampsii matky do 28. gestačného týždňa (podľa niektorých zdrojov až do 32. gestačného týždňa) má neuroprotektívny efekt na plod. Znižuje výskyt hypoxicko-ischemického postihnutia CNS novorodenca a výskyt detskej mozgovej obrny<sup>(32)</sup>.

V 23 štúdiách (2036 tehotných) sa v porovnaní s placebo nedokázala signifikantná redukcia rizika predčasného pôrodu pri použití tokolyzy magnéziom.  $MgSO_4$  nie je vhodný na akútnu tokolyzu. Jednoznačne však redukuje riziko výskytu mozgovej obrny pri podávaní počas 24 hodín<sup>(1,7,11,33-35)</sup>.

Magnéziumsulfát sa ako tokolytikum používa v USA<sup>(1)</sup>. V Japonsku ho najnovšie štúdie zaradili ako tokolytikum 2. línie v kombinácii s  $\beta$ -sympatomimetikami, resp. sólo pri zlyhaní prvolíniovej liečby  $\beta$ -sympatomimetikami. Úvodná dávka bola 4 g  $MgSO_4$ /30 min a ďalej pokračovali v dávke 1-2 g  $MgSO_4$  á 1 hod až do zastavenia kontrakčnej činnosti<sup>(15)</sup>. V Českej republike sa používa na mnohých pracovištiach ako alternatívne tokolytikum k liečbe  $\beta$ -mimetikami<sup>(7)</sup>. Na Slovensku je podobná situácia ako v Česku.

### 3. Inhibítory prostaglandínovej syntézy (indometacín)

Svojím pôsobením tieto látky inhibujú cyklooxygenázu (COX), čím zabraňujú syntéze prostaglandínov (PGE) z prekursorov. Najfrekvencovanejšou látkou z tejto skupiny je *indometacín*. Môže sa aplikovať v perorálnej alebo v účinnejšej rektálnej forme, v maximálnej dennej dávke 200 mg. Jeho aplikácia je obmedzená na 24-48 hodín pre negatívne účinky na plod. Podanie indometacínu je limitované do 32. gestačného týždňa. Absolútne kontraindikácie použitia zo strany matky sú peptický vred, trombocytopenia, hepatálna a renálna dysfunkcia, bronchiálna astma. Kontraindikáciou zo strany plodu je prítomný oligohydramnión a ductus-dependentná vrodená srdcová chyba. Indometacín prechádza placentou a môže mať negatívne účinky na plod - znižuje jeho diurézu, čím dochádza k rozvoju oligohydramnia. Tiež spôsobuje predčasný uzáver ductus arteriosus (Botalli), čo môže následne viesť k pľúcnej hypertenzii plodu, alterácii prietoku krvi CNS až k intraventrikulárnemu krvácaniu<sup>(36,37)</sup>.

Nekrotizujúca enterokolitída sa vyskytuje asi u 29 % novorodencov matiek, u ktorých bola použitá tokolytická liečba indometacinom. V porovnaní s ostatnými tokolytikami aj placebom sú nežiaduce účinky zo strany matky pri použití COX inhibítorov minimálne<sup>(38-40)</sup>.

#### 4. Blokátory kalciového kanála - nifedipín, verapamil

Ide o skupinu látok, ktoré znižujú prechod kalcia cez bunkové membrány, a tým znižujú svalovú kontraktilitu. Ako tokolytikum sa najčastejšie používa nifedipín. Má porovnateľnú účinnosť s magnézijsulfátom, dokonca porovnateľný účinok s atosibanom, čo sa týka oddialenia predčasného pôrodu do 7 dní<sup>(1,41,42)</sup>. Je dostupný v dvoch aplikačných formách - perorálnej a sublingválnej, ktorá sa však pri liečbe predčasného pôrodu neodporúča pre rýchlejší nástup účinku s možnosťou vyvolania akútnej hypotenzie. Kontraindikácie aplikácie nifedipínu sú hypotenzia, kongestívne zlyhanie srdca a stenóza aorty. Obozretne by sa mal používať pri diabete mellite a viacplodovej gravidite pre zvýšené riziko pľúcneho edému<sup>(43)</sup>. Vazodilatačný účinok blokátorov kalciového kanála môže spôsobiť závraty, návaly, bolesti hlavy a periférne edémy<sup>(44,45)</sup>. Nifedipín prechádza placentou. Doposiaľ však neboli dokázané nežiaduce účinky na uteroplacentárnu cirkuláciu či krv-

ný obeh plodu<sup>(45)</sup>. V porovnaní s ostatnými tokolytikami sa blokátory kalciového kanála spájajú s nižším výskytom respiračného distress syndrómu (RDS), nekrotizujúcej enterokolitídy a intraventrikulárneho krvácania<sup>(41)</sup>.

#### 5. Blokátory oxytocínových receptorov - antagonisty oxytocínu (atosiban)

Najúčinnejším antagonistom oxytocínu je atosiban. Ide o nonapeptidový oxytocínový analóg, ktorý sa kompetitívne viaže na receptory pre oxytocín na membránach myocytov, inhibuje uvoľnenie Ca<sup>++</sup> zo sarkoplazmatického retikula, a tak redukuje myometrálnu kontraktilitu. Atosiban napriek minimálnemu výskytu vedľajších účinkov na matku aj plod nepatrí v súčasnosti medzi rutinne používané tokolytiká pre jeho vysokú cenu<sup>(1,46)</sup>. Randomizovaná dvojito slepá štúdia porovnávajúca atosiban s  $\beta$ -sympatomimetikami dokázala ich porovnateľnú efektivitu a účinnosť, pri vyššej bezpečnosti a tolerabilite, ako aj nižším výskytom vedľajších účinkov atosibanu<sup>(47)</sup>. Je vhodný na použitie aj u vysokorizikových tehotných - pri kardiomyopatiách, diabete mellite, arytmiách, poruchách štítnej žľazy i v prípadoch, kde je iná tokolytická liečba kontraindikovaná. Atosiban by mal byť k dispozícii ako tokolytikum prvej voľby. Antagonisty oxytocínu sú indikáciou

Tabuľka 2. Prehľad tokolytík a ich dávkovanie<sup>(spracované voľne podľa 1,2,7,15)</sup>

Skupina	Liek	Forma podania	Odporúčaná dávka
$\beta$ -sympatomimetiká	fenoterol <b>Partusisten®</b> (už sa nepoužíva)	i. v.	0,5 - 1 mg/500 ml 0,5 - 3 $\mu$ g/min
		p. o.	5 mg á 3-4 hodiny
	hexoprenalín <b>Gynipral®</b>	i. v.	25 - 50 $\mu$ g/500 ml 0,3 $\mu$ g/min parciálna tokolyza 5 - 10 $\mu$ g/min akútna tokolyza
		p. o.	0,5 mg á 3-6 hodín
	ritodríl <b>Pre-par®</b>	i. v.	50 mg/500 ml 50 $\mu$ g/min
		p. o.	40 mg /12 hodín
	terbutalín <b>Brethine® Bricanyl®</b>	i. v.	50 - 250 $\mu$ g/500 ml 50 $\mu$ g bolusy až do 250 $\mu$ g - akútna tokolyza
		s.c.	250 $\mu$ g bolusovo
		p. o.	20 mg/denne
	salbutamol	i. v.	100 $\mu$ g počas 1-2 minút
p. o.		24 mg/denne	
magnézijsulfát	magnézijsulfát	i. v.	2 g/100 ml FR á 8 hodín 2 - 4 g/24 hodín 30 gtt/min
		p. o.	1,5 - 4 g/denne rozdelené v 3-4 dávkach
		i. v.	4 g/30 min, potom 1-2 g/hod do utlmenia kontrakcií
inhibítory prostaglandínovej syntézy	indometacín <b>Indometacin®</b>	p. o./rekt.	50 - 100 mg/max. denná dávka 200 mg
blokátory kalciového kanála	nifedipín verapamil	p. o./subl.	iniciálne 20 mg, následne 10 - 20 mg á 6 - 8 hodín
nitroglycerín	nitroglycerín <b>Nitrolingual®</b>	subl.	400 $\mu$ g s možnosťou opakovania po 5 min/max. 2 dávky
blokátory oxytocínových receptorov - antagonisty oxytocínu	atosiban <b>Tractocile®</b>	i. v.	1. 0,9 ml bolus/1 min = 6,75 mg 2. 3 hod. infúzia rýchlosťou 24 ml/hod. = 18 mg/hod. 3. následná infúzia rýchlosťou 8 ml/hod. = 6 mg/hod.

p. o. - perorálne, rekt. - rektálne, subl. - sublingválne, FR - fyziologický roztok

na liečbu predčasného pôrodu, nie na peripartálnu tokolyzu<sup>(1,4,11,48-50)</sup>.

### Odporúčané postupy:

#### 1. Diagnostika predčasného pôrodu

- Non stress test - prítomnosť 4 a viac kontrakcií trvajúcich 30 sekúnd za 30 (20) minút
- progredujúci nález na krčku maternice:
  - viac ako 80 % skrátenie alebo dilatácia krčka viac ako 1 cm pri palpačnom vyšetrení
  - skrátenie pod 25 mm pri ultrazvukovej cervikometrii
- určenie zvratnosti/nezvratnosti hroziaceho predčasného pôrodu pomocou Baumgartenovho skóre

#### 2. Stanovenie stratégie liečby

- pokojový režim (v súčasnosti vo svete je kontroverzným postupom) a observácia
- antibiotická liečba prípadnej infekcie
- aplikácia kortikoidov na podporu maturácie pľúc plodu v indikovanom období gestácie
- tokolytická liečba
- terapeutická serkláž (indikovaná do ukončeného 26. gestačného týždňa)

#### 3. Tokolytická liečba

- dodržiavať indikácie a kontraindikácie tokolytickej liečby
- indikovaná v období od 24 + 0 do 33 + 6 gestačného týždňa, po ukončení 34. týždňa gestácie sa neodporúča, iba vo výnimočných prípadoch
- trvanie liečby - 48 (72) hodín na obdobie potrebné na indukciu pľúcnej zrelosti (podanie kortikoidnej prípravy) a na zabezpečenie času na transport in utero do perinatologického centra
  - preparáty a dávkovanie podrobne v **tabuľke 2**
- intrapartálna tokolyza

#### a. parciálna tokolyza:

- intrapartálna hypoxia plodu (fetal distress)
- cervikokorporálna dystokia
- hyperkinetická činnosť maternice

- výhodné intravenózne využitie  $\beta$ -sympatomimetík:
  - 100  $\mu$ g salbutamolu intravenózne počas 1-2 minút
  - 2-50  $\mu$ g terbutalínu intravenózne alebo subkutánne
  - 0,3  $\mu$ g hexoprenalínu za minútu intravenózne
  - eventuálne 400  $\mu$ g nitroglycerínu sublingválne

#### b. akútna tokolyza:

- pred akútnym cisárskym rezom
- prolaps pupočníka
- prolaps malých častí plodu
- pretrvávajúci distress plodu
  - 5-10  $\mu$ g hexoprenalínu za minútu intravenózne

#### c. ďalšie využitie tokolyzy:

- vonkajší obrat - ECV, obrat druhého dvojčaťa zo šikmej alebo priečnej polohy po pôrode prvého dvojčaťa
- aplikácia tokolytika pred výkonom
- serkláž - tlmenie uteru pred zákrokom, počas zákroku i po ňom (aj pred 24. týždňom)
- používajú sa  $\beta$ -sympatomimetiká (20-50  $\mu$ g fenoterolu intravenózne, 0,25 mg terbutalínu subkutánne alebo 100  $\mu$ g salbutamolu intravenózne, môže sa použiť aj hexoprenalín - 25-50  $\mu$ g intravenózne)
- magnézijsulfát

#### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lucia Féderová  
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
lucia.federova@centrum.sk

doc. MUDr. Miroslav Korbeľ, CSc., MUDr. Pavol Janáč,  
MUDr. Alexandra Krištúfková  
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava

MUDr. Peter Kaščák, PhD.  
Gynekologicko-pôrodnická klinika FN Trenčín

MUDr. Erik Dosedla  
III. gynekologicko-pôrodnická klinika SZU  
1. súkromná nemocnica Košice-Šaca, a. s.

#### Literatúra

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in Preterm Labour. Green-top Guideline No.1b, RCOG: 2011.
2. DiRenzo GC, Cabero Roura L. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. Arch Perinat Med 2007; 1(4): 29-35.
3. Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. Health Technol Asses 2009; Vol.13: No.43. <http://www.hta.ac.uk/pdf/execs/summ1343.pdf>
4. Guidelines - Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous labour. J Obstet Gynaecol 2003; 23(5): 469-478.
5. Preterm labor: Identification and treatment. October 1, 2010. <https://www.oxhp.com>
6. South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. Chapter 101. Tocolysis for uterine hypercontractility. SA Perinatal Practice Guideline april 2011: 10p. <http://www.health.sa.gov.au/ppg/Default.aspx?tabid=144>
7. Hájek Z. Tokolyza - doporučený postup. Čes Gynek 2011; 76(S1): 32-33.
8. Chovancová D. Prognóza predčasne narodených detí. Gynekol prax 2004; 2 (1): 29-33.
9. Korbeľ M, Borovský M, Danko J, et al. Spol. Analýza perinatálnych výsledkov v SR za rok 2010. Gynekol prax 2011; 9 (2): 93-100.

10. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010; 88: 31-38.
11. Roztočil et al. Moderní porodnictví. 1. vyd. Grada Publishing: Praha 2008. 405s.
12. Lockwood ChJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. UpToDate 19.2.2011. [www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth#H12](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth#H12)
13. Hájek Z, et al. Rizikové a patologické těhotenství. 1 vyd. Grada Publishing: Praha 2004. 444s.
14. Vavřínková B. Předčasný porod. Actual Gyn 2009; 1: 45-49.
15. Kawagoe Y, Sameshima H, T, et al. Magnesium Sulfate as a Second - Tocolytic Agent for Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial in Kyushu Island. Research article. J Pregnancy 2011; 6p. [www.hindawi.com/journals/jp/2011/965060/cta/](http://www.hindawi.com/journals/jp/2011/965060/cta/)
16. Celik E, To M, Gajewska K, et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of model to provide individualized risk assessment. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31: 549-554.
17. Baumgarten K, Gruber W. Tocolyseindex. In: Dudenhausen JW, Saling E, eds. Perinatale Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1974. 197-199.

18. Guidelines for management of threatened preterm delivery. Consensus meeting. Austria: Potyllauberg, Steiermark 2002.
19. David N., Hackney MD, Steven N, et al. Does tocolysis work? *Contemporary Ob/Gyn*, June 2007. [contemporaryobgyn.modernmedicine.com/obgyn/author/authorInfo.jsp?id=12584](http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/obgyn/author/authorInfo.jsp?id=12584)
20. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaulier FL, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-490.
21. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, et al. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD 003927.
22. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after treated preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD 005938.
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Induction of Labour. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. London: RCOG Press 2008. [www.nice.org.uk/nicemedia/live/12012/41255/41255.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12012/41255/41255.pdf)
24. Saling E, Muller - Holwe W. External cephalic version under tocolysis. *J Perinat Med* 1975; 3(2):115-122.
25. Coco AS, Silverman SD. External Cephalic Version. *Am Fam Physician* 1998; 58(3): 731-738.
26. Hofmeyr GJ. Interventions to help external cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD000184.
27. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b 744
28. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004352.
29. King JF, Grant A, Keirse MJ, et al. Betamimetics in preterm labour: an overview of the randomised controlled trials. *BJOG* 1998; 95: 211-222.
30. Rozenberg P. Tocolysis, use of beta - sympathomimetics for threatening preterm delivery: a critical review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30: 221-230.
31. Lamont RF and International preterm labour council. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous labour. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 469-478.
32. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Management of Labor. Fourth edition, May 2011. [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
33. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in treated preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD 001060
34. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD 004661.
35. Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, et al. Perinatal death and tocolytic magnesium sulphate. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 178-182.
36. Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 824-829.
37. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, et al. TOCOX: a randomised, double - blind, placebo - controlled trial of rofecoxib (a COX - 2 - specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005; 112: 725-730.
38. King J, Flenady V, Cole S, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD 001992
39. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106:173-179.
40. Higby K, Suiter CR. A risk-benefit assessment of therapies for premature labour. *Drug Saf* 1999, 21: 35-56.
41. King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD 002255.
42. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003; 110: 1045-1049.
43. British National Formulary /<http://bnf.org>
44. Al - Qattan F, Omu A, Labeed N. A prospective randomised study comparing nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Med Princ Pract* 2000; 9: 164-173.
45. Khan K, Zamora J, Lamont RF, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1030-1038.
46. Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 23.
47. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD 004452.
48. 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. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:133-142.
49. Romero R, Sibai BM, Sanchez - Ramos L, et al. Atosiban in the treatment of preterm labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *AJOG* 2000; 182: 1173-1183.
50. Haas DM, Imperial TF, Kirkpatrick PR, et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585-594.