

# Uterotonici i tokolitici, farmakoterapija postpartalnog krvarenja

Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i  
kliničku farmakologiju



# Motilitet uterusu

- Materična muskulatura kontrahuje se ritmički, pri čemu kontrakcije nastaju u samom mišiću
- Aktivnost ćelija miometrijuma je pod dejstvom polnih hormona
- Negravidni uterus kontrahuje se spontano, ali slabo tokom prvog dijela ciklusa, a jače tokom lutealne faze i u menstruaciji
- Slabiji pokreti materice u ranoj trudnoći posljedica su sadejstva estrogena i progesterona, koji hiperpolarišu ćelije endometrijuma, što izaziva slabljenje spontanih kontrakcija
- Pred kraj gestacije, kontrakcije postaju snažnije, učestalije, a tokom porođaja i potpuno koordinisane

# Lijekovi koji utiču na motilitet uterusu

## UTEROTONICI

- Stimulatori kontraktilnosti uterusu
- oksitocin
- ergometrin
- prostaglandini

## TOKOLITICI

- Inhibitori kontraktilnosti uterusu
- $\beta_2$  adrenergički agonisti
- kalcijumski antagonisti
- antagonisti oksitocina
- magnezijum sulfat
- etanol

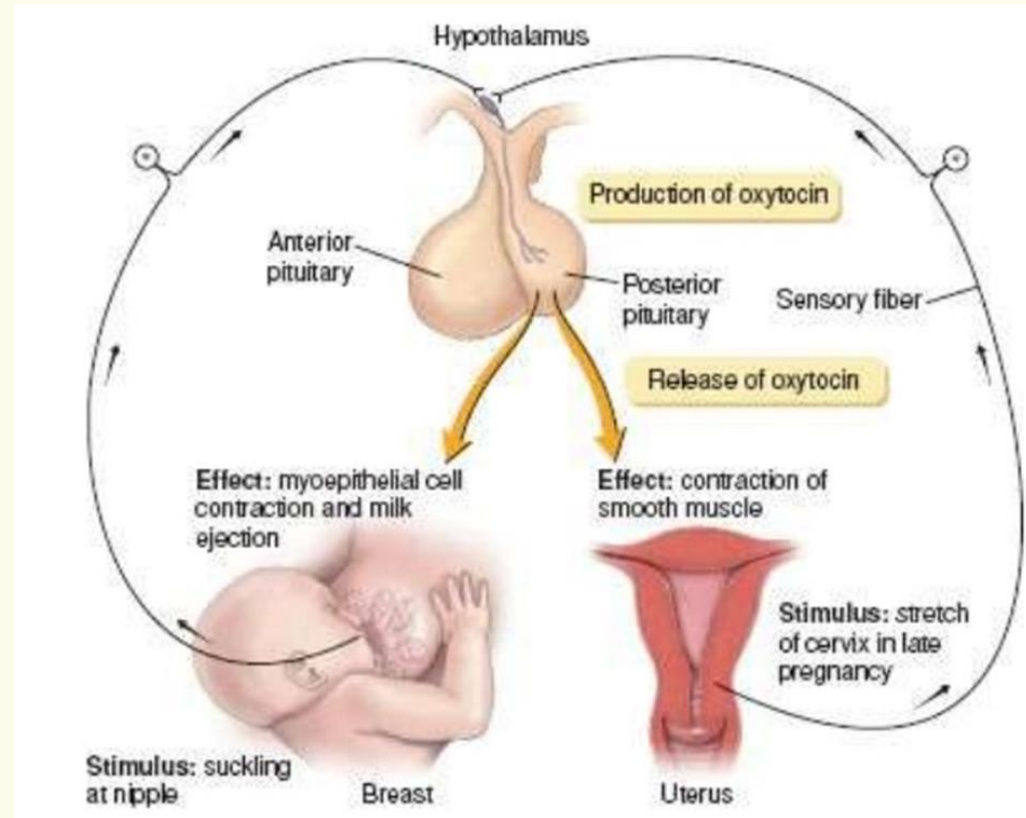
# Uterotonici

**Stimulišu kontrakciju uterusa i koriste se u cilju:**

- **indukcije ili ubrzavanja porođaja u precizno određenim indikacijama,**
- **zaustavljanje postpartalnih krvarenja koje nastaju usljed atonije uterusa,**
- **izazivanje kontrakcije uterusa nakon carskog reza ili drugih hirurških zahvata na uterusu,**
- **izazivanje terapijski indikovanog abortusa.**

# Oksitocin

- Hormon zadnjeg reznja hipofize, nonapeptid
- Oslobađanje oksitocina stimulišu dilatacija cerviksa i dojenje
- Spora infuzija nekoliko jedinica oksitocina u toku posljednjih devet nedjelja trudnoće može započeti porođaj



# Oksitocin-dejstva

- **Dejstvo na uterus:**

- povećava snagu i frekvenciju kontrakcija materice

- osjetljivost uterusa prema oksitocinu se približno podudara sa povećanjem spontane aktivnosti uterusa

- **Dejstvo na mliječne žlijezde:**

- prouzrokuje kontrakciju mioepitelnih ćelija koje okružuju mamarne alveole i dovodi do **ejekcije mlijeka**

- **Dejstvo na kardiovaskularni sistem:**

- vazodilatacija (pad krvnog pritiska, refleksna tahikardija)

- **Dejstvo na bubrege:**

- antidiuretski efekat (naročito izražen kod visokih doza)

# Oksitocin-farmakokinetika

- Razgrađuje se u digestivnom traktu uz pomoć proteolitičkih enzima, te se u terapijske svrhe primjenjuje skoro isključivo parenteralno (najčešće i.v.), rjeđe lokalno (kao sprej za nos, rastvor)
- Malo se veže za proteine plazme, raspodjeljuje se u ekstracelularnoj tečnosti (Vd 12l), prolazi posteljicu, u manjim količinama može se naći u majčinom mlijeku, biotransformaciju vrši oksitocinaza
- Poluvrijeme u plazmi iznosi svega nekoliko do najviše 15 minuta, izlučuje se mokraćom

# Oksitocin-indikacije

- **Indukcija ili stimulacija porođaja** u apsolutnim medicinskim indikacijama
- **Izazivanje kontrakcije uterusa tokom carskog reza**, a nakon vađenja ploda i posteljice
- **Prevenција i terapija postpartalnog krvarenja**
- **Izazivanje terapijski indikovanog abortusa** (kao adjuvantna terapija)
- *Poticanje lučenja majčinog mlijeka (nazalni sprej, rastvor)*



# Oksitocin-doziranje i način primjene

- Male doze (najčešće 5 IJ)
- Spora intravenska infuzija kap po kap ili putem infuzione pumpe
- Početna brzina infuzije 2-8 kapi/min, postepeno se može povećavati (maksimalna preporučena brzina je 40 kapi/min ili 2 ml/min)
- Kao rastvarač se može koristiti 0,9% NaCl ili 5% glukoza
- *U zavisnosti od proizvođača, režim čuvanja oksitocina je ili do 25°C ili 2°-8°C (hladni lanac)*

# Oksitocin-neželjena dejstva

- Spazam uterusa, hipertoniya zida, tetaničke kontrakcije, ruptura uterusa
- Fetalni distress, asfiksija i smrt ploda
- Intoksikacija vodom sa hiponatrijemijom (zbog antidiuretskog efekta oksitocina i ako se koriste visoke doze duže, uz dosta tečnosti, a bez nadoknade elektrolita), simptomi: glavobolja, mučnina, povraćanje, letargija, pospanost, nesvejsica, epi napadi, smanjenje koncentracije elektrolita u serumu

# Oksitocin-kontraindikacije i interakcije



- **Kontraindikacije:** preosjetljivost, hipertonične kontrakcije uterusa, fetalni distress, cefalopelvične disproporcije i ostala stanja kod kojih bi moglo doći do rupture materice
- **Interakcije:** prostaglandini i analozi, lijekovi koji produžavaju QT interval, inhalacioni anestetici, vazokonstriktori/simpatikomimetici

# Ergometrin



- **Ergometrin** prirodni alkaloid iz ražne glavnice (*Secale cornutum*), **metilergometrin** polusintetski derivat prirodnog ergometrina
- Djeluje na  $\alpha$  adrenergičke receptore i 5-hidroksitriptaminske receptore (5HT)
- Snažno djeluje na glatke mišiće uterusa, povećava tonus, jačinu i učestalost ritmičkih kontrakcija, što dovodi do smanjenja gubitka krvi nakon porođaja (*gravidni uterus i uterus neposredno nakon porođaja su posebno osjetljivi prema ergometrinu*)
- Posjeduje i umjeren vazokonstriktorni efekat

# Ergometrin-farmakokinetika



- Primjenjuje se per os ili parenteralno (i.v. ili i.m.)
- Resorpcija iz GIT u različitom stepenu, resorpcija iz mišića spora, ali zadovoljavajuća
- Brza distribucija u organizmu, dejstvo već nakon 3-5 minuta, trajanje dejstva 3 i više sati
- Metaboliše se u jetri (izražen efekat „prvog prolaska kroz jetru“ kod oralne primjene)
- Izlučuje se primarno putem žuči, ali i u majčino mlijeko (poseban oprez kod dojilja!)

# Ergometrin-indikacije, doziranje i način primjene

- Indikovano u liječenju hemoragija nastalih zbog atonije uterusa nakon porođaja ili pobačaja
- Farmaceutski oblici:
  - oralne kapi, rastvor (3 puta dnevno po 10-15 kapi)
  - rastvor za injekciju (0.1-0.2 mg i.m. ili i.v.)
- Maksimalna dužina trajanja terapije 7 dana (kod dojilja do 3 dana)
- *U zavisnosti od proizvođača, režim čuvanja je ili do 25°C ili 2°-8°C (hladni lanac)*
- *Ograničeno vrijeme upotrebe nakon otvaranja oralnih kapi-28 dana*

# Ergometrin-neželjena dejstva



- Hipertenzija, koja može biti udružena se epi napadima i glavoboljom
- Mučnina, povraćanje
- Kožni egzantem
- Spazam arterijskih krvnih sudova
- Ergotizam-kod primjene visokih doza duže vrijeme, simptomi: snažan grč glatkih mišića krvnih sudova koji se manifestuje ishemijom tkiva i organa, te gangrenom (*vatra Sv. Antuna*); terapija: natrijum-nitroprusid

# Ergometrin-kontraindikacije i interakcije

- **Kontraindikacije:** preosjetljivost na alkaloide različite glavnice, težak oblik hipertenzije, preeklampsija ili eklampsija, angina pectoris, trudnoća, oboljenja perifernih krvnih sudova
- **Interakcije:**
  - sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (makrolidi, inhibitori reverzne transkriptaze i HIV proteaze, antifungicidi-azoli)-vazospazam koji dovodi do ishemije mozga i ekstremiteta
  - pojačava dejstvo simpatomimetika i drugih alkaloida različite glavnice



# Prostaglandini E i F (PGE i PGF)



- Produkti metabolizma arahidonske kiseline, nastaju djelovanjem enzima ciklooksigenaze 1 i 2
- Kontrahuju glatku materičnu muskulaturu (izazivaju koordinisane kontrakcije tijela gravidnog uterusa, dok istovremeno relaksiraju grlić materice)
- PGE djeluju vazodilatatorno i prouzrokuju hipotenziju, a PGF vazokonstrikciju, ali bez promjene krvnog pritiska
- Najčešće korišteni u porodiljstvu: **misoprostol** (analog PGE<sub>1</sub>), **dinoproston** (PGE<sub>2</sub>), **dinoprost** (PGE<sub>2α</sub>), **karboprost** (15-metil PGF<sub>2α</sub>)

# Misoprostol

- **Indikacije u porodiljstvu:** indukcija porođaja, ubrzanje porođaja, medikamentozni prekid razvoja intrauterine trudnoće (zajedno sa mifepristonom), prevencija i liječenje postpartalnog krvarenja (alternativa u slučaju da oksitocin nije dostupan)
- **Put primjene:** intravaginalno (vaginalna tableta) ili peroralno (tableta)
- **Neželjena dejstva:** mučnina, povraćanje, proliv, bol u materici, pireksija, bronhospazam

# Ostali prostaglandini-primjena u porodiljstvu

- **Karboprost, dinoprost:**

- tretman postpartalnog krvarenja,

- put primjene: intramuskularno (rastvor za injekciju)

- **Dinoproston:**

- indukcija porođaja/abortusa,

- put primjene: intravaginalno (vaginalna tableta),  
intracervikalno (gel za cerviks)

# Postpartalno krvarenje (PPK)

- Gubitak krvi veći od 500 ml nakon vaginalnog porođaja ili veći od 1000 ml nakon carskog reza, u prva 24 časa nakon porođaja (*primarno postpartalno krvarenje*), odnosno između 24 časa i 12 nedjelja nakon porođaja (*sekundarno postpartalno krvarenje*)
- **Hitno stanje!**
- Vodeći uzrok maternalnog mortaliteta u nerazvijenim zemljama

# Postpartalno krvarenje-uzroci



## 4 T:

1. **T**onus: atonija materice,
2. **T**rauma: laceracije genitalnog trakta, hematomi, ruptura materice, inverzija materice
3. **T**kivo: zaostajanje tkiva placentе
4. **T**romboplastin: poremećaj koagulacije kod majke

# Postpartalno krvarenje-prevencija (1)

- Regularna antenatalna njega
- Korekcija anemije i pothranjenosti
- Identifikacija žena u riziku i transfer u bolnicu koja ima uslove da zbrinjava hitnoće u porodiljstvu
- Rutinsko aktivno vođenje trećeg porođajnog doba:
  - primjena uterotonika,
  - kontrolisano povlačenje pupčane vrpce (ne u slučaju da na porođaju nisu prisutni stručni zdravstveni radnici),
  - odloženo podvezivanje pupčane vrpce (nakon 1-3 min od porođaja),
  - postporođajna abdominalna procjena tonusa uterusa (odmah nakon porođaja i svakih 15 min u naredna dva sata)

# Postpartalno krvarenje-prevencija (2)

- Za prevenciju nastanka postpartalnog krvarenja svim porodiljama bi trebalo dati uterotonike tokom trećeg porođajnog doba
- **Prvi izbor oksitocin (10 IJ i.v. ili i.m.)**
- Drugi izbor (u slučaju da oksitocin nije dostupan):  
ergometrin/metilergometrin,  
fiksna kombinacija oksitocina i ergometrina,  
misoprostol

# Postpartalno krvarenje-farmakoterapija

- **Uterotonici:**

- 1. Prvi izbor oksitocin (10 IJ u 500 ml Na Cl i.v, 15-30 kapi/min)**

- 2. Drugi izbor (u slučaju da oksitocin nije dostupan ili ako krvarenje ne reaguje na oksitocin):**

- **ergometrin/metilegometrin** (0.2 mg i.v, ponoviti nakon 15 min, maksimalno 4 doze), ili

- fiksna kombinacija oksitocina i ergometrina (i.v.), ili

- misoprostol (600 µg p.o.)



# Postpartalno krvarenje-farmakoterapija

- **Obezbijediti krv za transfuziju** (najmanje dvije jedinice pune krvi)
- **Nadoknada tečnosti izotoničnim kristaloidima**
  - do 2 l kristaloida, nakon čega se može nastaviti sa 1.5 l koloidnih rastvora (dok ne stigne krv za transfuziju)
  - i kristaloidi i koloidi trebaju se primijeniti zagrijani
- **Primjena kiseonika putem maske** (10-15 l/min)
- **Traneksamična kiselina** (ako oksitocin i drugi uterotonici ne zaustave krvarenje ili ako se smatra da je krvarenje dijelom rezultat traume)
  - 500-1000 mg i.v, može se ponoviti nakon 4 sata

# Postpartalno krvarenje-ostale intervencije

- **Masaža materice** (manuelna)
- **Intrauterina balon tamponada**
- **Embolizacija materične arterije** (ako je na raspolaganju interventni radiolog)
- **Hirurška intervencija** (podvezivanje unutrašnje ilijačne arterije, peripartalna histerektomija)
- Bimanuelna kompresija materice, eksterna kompresija aorte i upotreba nepneumatskog antišok odijela preporučuju se kao privremene mjere

# Liječenje sekundarnog postpartalnog krvarenja



- Endometritis

- oralni antibiotici, hospitalizacija zbog i.v. antibiotske terapije ako je pacijentkinja hemodinamski nestabilna

- Pseudoaneurizma materične arterije

- antibiotici (ako je prisutna i infekcija), nadoknada krvi, embolizacija materične arterije

- Zaostalo tkivo placentе

- oralni antibiotici, hospitalizacija zbog i.v. antibiotske terapije ako je pacijentkinja hemodinamski nestabilna, evakuacija zaostalog tkiva

# Tokolitici

- Inhibiraju kontrakcije uterusa, koriste se za odgađanje ili sprečavanje prevremenog porođaja (koji se dešava između 24. i 33. nedjelje inače nekomplikovane trudnoće)
- Prolongiranje trudnoće uz primjenu tokolitika je do 7 dana, a primjena pojedinih tokolitika ograničena na do 48 sati
- Nema jasnih dokaza da primjena tokolitika može popraviti ishode trudnoće, ali je razumno koristiti ih u situacijama u kojima treba kompletirati terapiju kortikosteroidima ili onezbijediti transfer *in utero*

# Tokolitici

Najčešće korišteni:

- $\beta_2$  adrenergički agonisti (ritodrin, salbutamol, terbutalin)
- kalcijumski antagonisti (nifedipin)
- antagonisti oksitocina (atosiban)
- magnezijum sulfat
- etanol

# Tokolitici- $\beta_2$ adrenergički agonisti

- Selektivni  $\beta_2$  adrenergički agonisti imaju više neželjenih dejstava u odnosu na nifedipin i atosiban
- **Ritodrin:**
  - primjenjuje se kao i.v. infuzija (50  $\mu\text{g}/\text{min}$ )
  - neželjena dejstva: hipotenzija, tahikardija, aritmija, edem pluća, metaboličke komplikacije...
  - kontraindikacije: dijabetes ili KVS bolest majke, primjena  $\beta$  blokatora ili steroida
- **Salbutamol ili terbutalin:** alternative ritodrinu

# Tokolitici-nifedipin, atosiban

## • Nifedipin

- primjenjuje se peroralno (udarna doza 20 mg, a potom doza 10-20 mg tri ili četiri puta dnevno, do 48h)
- NDL: hipotenzija i tahikardija majke, fetalna hipoksija

## • Atosiban

- blokira efekte oksitocina na nivou receptora
- primjenjuje se i.v. (bolus injekcija, potom infuzija)
- NDL: nauzeja kod majke, nisu primijećena kod novorođenčadi
- skuplji od nifedipina

# Tokolitici-MgSO<sub>4</sub>, etanol

- **MgSO<sub>4</sub>**

- primjenjuje se i.v. kod porodilja u preeklampsiji

- NDL: mučnina, glavobolja i poremećaj vida majke, respiratorna i motorna depresija novorođenčeta

- **Etanol**

- primjena i.v. (spora infuzija, 10% rastvor)

- alternativa u slučaju da  $\beta_2$  adrenergički agonisti ne mogu biti primijenjeni

- uglavnom se ne koristi u kliničkoj praksi danas





# Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
UNIVERSITY OF BANJA LUKA  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
FACULTY OF MEDICINE

