

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2010

Bc. Veronika SOUDKOVÁ

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

**Vztah tokolýzy u hospitalizovaných žen k pozdějšímu datu
porodu na gynekologicko – porodnické klinice v Pardubicích**

Bc. Veronika Soudková

Diplomová práce

2010

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Veronika SOUDKOVÁ**
Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**
Studijní obor: **Ošetrovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Vztah tokolýzy u hospitalizovaných žen k pozdějšímu datu porodu na gynekologicko- porodnické klinice v Pardubicích**
Zadávající katedra: **Katedra ošetrovatelství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací a studium literatury o tokolytické léčbě.
2. Stanovení podmínek, cílů a hypotéz práce.
3. Konzultace s vedoucím práce.
4. Realizace výzkumného šetření.
5. Statistické zpracování a vyhodnocení získaných dat.
6. Interpretace dat.
7. Kritické zhodnocení.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího
Rozsah pracovní zprávy: 50 stran
Forma zpracování diplomové práce: tištěná/elektronická


Seznam odborné literatury:

1. ROZTOČIL, Aleš a kol. Porodnictví. 1. vyd. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví IDV PZ, 2001. s. 333. ISBN 80-7013-339-2.
2. ČECH, Evžen; HÁJEK, Zdeněk; MARŠÁL, Karel; SRP, Bedřich a kol. Porodnictví. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2006. s. 546. ISBN 80-247-1313-9.
3. HÁJEK, Zdeněk a kol. Rizikové a patologické těhotenství. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2004, s. 444. ISBN 80-247-0418-8.
4. ROKYTA, Richard Fyziologie. Praha : ISV nakladatelství, 2000, s. 359. ISBN 80-85866-45-5.
5. DRIÁK, Daniel Tokolýza a tokolytika [online]. FN Na Bulovce, 2008 [cit. 2009-09-09]. Dostupný z WWW:
<http://www.fnb.cz/gyn/informace/Tokolytika/Tokolytika.htm>.


Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.
Katedra porodní asistence

Datum zadání diplomové práce: 30. listopadu 2009

Termín odevzdání diplomové práce: 30. dubna 2010


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 1. února 2010

SOUHRN

Předkládaná diplomová práce se ve své teoretické části zabývá problematikou předčasného porodu. Popisuje její příčiny, prevenci a léčbu. Hlavním motivem výzkumu je posouzení vztahu užívaného léku – Gynipral[®] u hospitalizovaných žen na gynekologicko – porodnické klinice v Pardubicích k pozdějšímu datu porodu. Sleduje např. dobu podávání léku – Gynipral[®], nežádoucí účinky při terapii, termín porodu, způsob vedení porodu a posouzení apgar skóre u novorozenců.

KLÍČOVÁ SLOVA

porod; předčasný porod; tokolytika; tokolýza

TITLE

Effect of tocolysis on hospitalized female patients' later delivery term, carried out in an gynecological and obsteric clinic in Pardubice

SUMMARY

This thesis deals with the problem of the premature birth in its theoretical part. It describes the causes, prevention and treatment. The main theme of research is to assess the relationship of the applied drug – Gynipral[®] at women hospitalized in gynecological-obstetric clinic in Pardubice to delivery at a late date. It observes such as timing of the drug - Gynipral[®], side effects in the therapy, birth date, the way of birth conducting and the assessment of the apgar score at newborns.

KEYWORDS

birth; premature birth; tocolytics,; tocolysis

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 23. 04. 2010

Veronika Soudková

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé diplomové práce Doc. MUDr. Milanu Košťálovi, CSc. a konzultantovi mé diplomové práce MUDr. Radovanu Slavíčkovi za zájem, připomínky a čas, který věnovali mé práci.

Dále bych chtěla poděkovat personálu gynekologicko – porodnické kliniky v Pardubicích za vstřícnost a ochotu uskutečnit mi výzkum.

Mé poděkování patří také všem mým blízkým a rodině za velkou podporu a pomoc.

OSNOVA

I Teoretická část

Úvod	9
Cíle.....	10
1. Předčasný porod	11
1.1 Definice předčasného porodu	11
1.2 Rozdělení předčasného porodu	11
1.3 Příčiny předčasného porodu.....	11
1.3.1 Předčasný nástup děložních kontrakcí	12
1.3.2 Předčasný odtok plodové vody (PROM)	12
1.3.3 Iatrogenní příčiny.....	13
1.3.4 Fetální stres	14
1.4 Diagnostika předčasného porodu.....	14
1.4.1 Subjektivní příznaky – anamnéza	15
1.4.2 Zjištění děložních kontrakcí.....	15
1.4.3 Palpační vyšetření a vyšetření v zrcadlech	15
1.4.4 Ultrazvukové vyšetření	15
1.4.5 Průkaz předčasného odtoku plodové vody	16
1.4.6 Laboratorní vyšetření	17
1.5 Prevence předčasného porodu	17
1.6 Vedení předčasného porodu.....	18
1.6.1 Vedení předčasného porodu vaginální cestou	18
1.6.2 Vedení předčasného porodu per sectionem caesaream.....	19
2. Terapie předčasného porodu	20
2.1 Terapie tokolytiky.....	20
2.1.1 β_2 -sympatomimetika	23
2.1.2 Anatagonisté oxytocinu	26
2.1.3 Magnesium sulfát.....	27
2.1.4 Blokátory kalciových kanálů	29
2.1.5 Nitroglycerin	30
2.1.6 Inhibitory cyklooxygenázy	30
2.1.7 Gestageny.....	32
3. Doplnující terapie předčasného porodu	33

3.1 Terapie antibiotiky	33
3.2 Terapie kortikosteroidy	34
3.3 Klid na lůžku a trendelenburgova poloha	35
3.4 Cerkláž	35
II Výzkumná část	37
4. Hypotézy	37
5. Metodika výzkumu	38
6. Prezentace výsledků	39
7. Diskuse	68
7.1 Hypotéza číslo 1	68
7.2 Hypotéza číslo 2	68
7.3 Hypotéza číslo 3	69
7.4 Hypotéza číslo 4	69
8. Závěr	70
Seznam použité literatury	72
Seznam použitých zkratk	75
Seznam tabulek	76
Seznam obrázků	78
Seznam příloh	80
Přílohy	81

ÚVOD

Narození zdravého dítěte je snad tím nejdůležitějším a největším štěstím v životě každého člověka. K tomu přispívá i prenatalní péče, která kontroluje každou těhotnou ženu i plod téměř od úplného počátku těhotenství. Tato péče je v České republice na velmi dobré úrovni. Snaha moderního porodnictví je, na základě nejnovějších znalostí o gestaci, předcházet závažným stavům, které by mohly ohrozit matku nebo plod. Zajištění vývoje plodu v příznivých podmínkách vyžaduje trvání těhotenství alespoň 38 – 42 týdnů. Je to doba velmi nutná k vyvinutí všech orgánů, které jsou potřeba pro kvalitní samostatné přežívání novorozence. Prevence předčasného porodu je významným úkolem každého porodníka. Spočívá to především ve včasné diagnostice rizikových faktorů a intenzivní léčbě hrozícího předčasného porodu.

Gravidní žena s příznaky předčasného porodu musí být neprodleně hospitalizovaná na porodnicko – gynekologickém oddělení. Jedná-li se o počínající předčasný porod je okamžitě převezena do perinatologického centra.

Předčasný porod je definován jako ukončení těhotenství před dokončeným 37. týdnem. Představuje velmi závažný problém, protože se podílí na neonatální mortalitě a morbiditě. Ohrožuje plod rozvojem syndromu dechové tísně (RDS), intrakraniálního krvácení, bronchopulmonální dysplazií, sepsí atd.

Je prokázáno, že mezi předčasným porodem a děložními kontrakcemi existuje přímá souvislost. Předčasně vytvořené kontrakce dělohy dilatují děložní cervix a to může vést, pokud nedojde k včasné a účinné léčbě, až k předčasnému porodu. Základní léčbou předčasného porodu je aplikace tokolytik. Tokolýza je indikovaná v období od 24.+ 0. až 33.+ 6. týdne gestace. Umožňuje oddálit termín porodu minimálně o 48 hodin. Což je doba, která je potřebná k indukci plicní zralosti plodu pomocí kortikosteroidů a převozu gravidní ženy do perinatologického centra. Tento postup je považován za přelomový v péči o předčasně narozené novorozence.

Období, kdy může plod profitovat z oddálení porodu je do 34. týdne gravidity. Od tohoto týdne se předpokládá již dokončení maturace plic a plody tedy nejsou ohrožené středně těžkou nebo těžkou nezralostí. Naopak dolní hranice viability plodu je stanovena na 24. týden gravidity.

Čím mladší je těhotenství, tím se objevuje více problémů a otázek. Na hranici viability je nutné indikaci tokolýzy vždy konzultovat s neonatologem, a zvážit s ním přínos pro plod.

CÍLE PRÁCE A VÝZKUMU

Diplomová práce se zabývá problematikou předčasného porodu se zaměřením na jeho prevenci a léčbu.

Cílem práce je poukázat na situaci v oblasti prevence předčasného porodu a léčby předčasně vzniklých kontrakcí u rizikových pacientek. Dále pak nastínění současné situace terapie hrozícího předčasného porodu za roky 2008 a 2009 u hospitalizovaných žen na gynekologicko – porodnickém oddělení v Pardubické krajské nemocnici.

Cílem výzkumu bylo:

1. Zjistit jak dlouhá byla terapie tokolytikem Gynipral[®].
2. Zjistit jaká byla křivka rozložení porodů dle gestačních týdnů po vysazení Gynipralu[®].
3. Zjistit jaký byl způsob ukončení těhotenství.
4. Srovnat průměrné Apgar skóre novorozenců po tokolýze Gynipralem[®] s novorozenci bez tokolytické terapie v graviditě.
5. Zjistit výsledky pH arteriální krve novorozenců, kteří měli v graviditě tokolýzu Gynipralem[®] s pH arteriální krve novorozenců, kteří neměli v graviditě Gynipral[®].

I TEORETICKÁ ČÁST

1. PŘEDČASNÝ POROD

1.1 Definice předčasného porodu

Těhotenství ukončené porodem před dokončeným 37. týdnem označujeme jako porod předčasný (partus praematurus). Předčasný porod je závažný medicínský problém. Pokud se plod narodí předčasně, zkracuje se fyziologické zrání během intrauterinního života. Předčasně narozený novorozenec je v různé fázi nezralosti. (1)

1.2 Rozdělení předčasného porodu

- a) hrozící předčasný porod – partus praematurus imminens
- b) počínající předčasný porod – partus praematurus incipiens
- c) předčasný porod v běhu – partus praematurus in cursu
- d) předčasný odtok plodové vody – defluvium liquoris amnialis praecox (1)

1.3 Příčiny předčasného porodu

Předčasný porod je indukován řadou patologických procesů. Bohužel, u žádné z dosud známých terapií (tokolýza, protizánětlivá léčba, klid na lůžku a cerkláž) nebylo jasně potvrzeno, že je schopna zabránit předčasnému porodu, a snížit tak mortalitu a morbiditu novorozence. Určení začátku předčasného porodu může být obtížné. Typické rizikové faktory předčasného porodu jsou: předčasný porod v anamnéze, potrat ve vyšším stupni gravidity, polyhydramnion, vícečetné těhotenství (distenze dělohy), zkrácení čípku při UZ cervikometrii. Zkrácení děložního hrdla mezi 24. – 28. týdnem těhotenství pod 25 mm zvyšuje 6x – 10x riziko předčasného porodu. Dále pak infekce (urologická infekce, bakteriální vaginóza, chorioamniitis), poruchy uzávěrové funkce děložního hrdla (inkompetence hrdla, konizace, LEEP), abrupce placenty, uteroplacentární insuficience (hypertenze, DM, abúzus drog, kouření, alkohol). (6)

Příčiny předčasného porodu jsou:

1. Předčasný nástup děložních kontrakcí
2. Předčasný odtok plodové vody (premature ruptures of membranes – PROM)

3. Iatrogenní příčiny – předčasně vyvolaný porod z důvodu onemocnění matky nebo plodu
4. Fetální stres (2)

1.3.1 Předčasný nástup děložních kontrakcí

Progesteron je jedním z nejdůležitějších hormonů, který dokáže zajistit normální průběh těhotenství. Jeho produkce je udržována a stimulována lidským choriovým gonadotropinem (hCG), který je tvořen placentou. Progesteron udržuje těhotenství (zabraňuje stažlivosti myometria). Při poklesu jeho hladiny, stoupá produkce estrogenů, které zvýší syntézu prostaglandinů, ty stimulují syntézu svalových proteinů a zvyšují citlivost na oxytocin. Tím dochází k vzniku děložních kontrakcí. (2) Ke konci těhotenství se zvyšuje aktivita glukokortikoidů nadledvin. Tyto glukokortikoidy tlumí sekreci progesteronu. Proto při snížené funkci nadledvin se plod přenáší, zatímco při zvýšené funkci nadledvin je porod předčasný. (9)

Další faktory, které se podílejí na trvání těhotenství jsou: kvalitní průtok uteroplacentárních cév a homeostáza volných Ca^{++} na úrovni myocytů, kterou udržuje progesteron.

Při snížení průtoku krve uteroplacentárním řečištěm dochází k hypoxii plodu. Plod se dostává do stresu. Při něm se kaskádou chemických dějů stimulují proteinové spojky mezi myocyty a dochází k poklesu progesteronu. Tím se začíná stimulovat zralost děložního hrdla. (2)

Ne vždy znamenají předčasné kontrakce předčasný porod. O hrozící předčasný porod se jedná tehdy, pokud se zkracuje či dilatuje hrdlo. (6)

1.3.2 Předčasný odtok plodové vody (PROM)

Součástí plodových obalů je epitel a extracelulární hmota, která je tvořena bazální membránou, pojivovou tkání, choriem a deciduou. Pojivová tkáň se skládá hlavně z kolagenu. Před porodem se snižuje množství kolagenu a apoptózy, a tím dochází ke ztenčování obalů plodu. (6) PROM vzniká porušením vaku blan, dříve než začne děložní činnost. Těhotná žena je vždy hospitalizována. Pokud je to možné, a stav novorozence to vyžaduje, převáží se do perinatologického centra.

Příčiny odtoku plodové vody:

- Zvýšená aktivita matrixové metaloproteázy (MMP), která je regulována přirozenými inhibitory a tkáňovými inhibitory metaloproteázy (TIMP). Aktivita MMP se zvyšuje u přítomnosti bakteriálních polysacharidů v plodových obalech, kdy se mění poměr TIMP a MMP. Degraduje extracelulární matrix (ECM).
- Šířící se infekce z dolního genitálního traktu na plodové obaly. Začínají se produkovat protězy a aktivovat fibroblasty. Zvyšuje se kolagenázová aktivita. (6)

Při PROM se provádí kultivace z hrdla i pochvy. Současně se sledují první známky intraamniální infekce (zvýšená tělesná teplota nad 38°C, zánětlivé markery (leukocyty a CRP, event. cytokiny – IL6), hypertonus dělohy, tachykardie plodu (kardiotokografie) a tachykardie matky). (2,3,6)

Předčasný odtok plodové vody může způsobit oligohydramnion, při kterém je plod různě utlačován (jsou omezeny dýchací pohyby a hrozí nebezpečí stlačení pupečníku) a stav může vést k intrauterinní růstové retardaci plodu, k plicní hypoplazii a k ortopedickým komplikacím. Tato situace se vzácně řeší tzv. amnioinfúzí. Při ní se aplikuje 250 ml zahřátého (37°C) fyziologického roztoku, Ringerova laktátu[®] nebo Normofundinu[®] intramniálně jako prevence komplikací oligohydramnionu. Hrozí však riziko zanesení infekce nebo aktivace probíhající infekce.

Pokud se jedná o PROM, nasazují se kortikoidy (největší přínos 26. – 32.týden). Je snaha minimalizovat vaginální vyšetření, abychom předešli šíření infekce ze zevního prostředí (vyšetřuje se při příjmu a při změně aktuálního stavu – kontrakce). Od 28. – 31. týdne těhotenství, pokud zatím nejsou známky infekce, distresu plodu ani pozitivní kultivace streptokoků skupiny B, těhotná se převáží do perinatologického centra a podávají se kortikoidy, profylakticky antibiotika (cefalosporinová antibiotika, ampicilin, erytromycin) a tokolytika. Porod se indukuje za 72 hodin. Preventivní tokolyza i podpůrná léčba kortikoidy se aplikuje do 34. týdne těhotenství. Pokud odeče plodová voda po 34. týdnu, indikuje se ukončení těhotenství. Potvrdí-li se počínající infekce, je nutné aplikovat intravenózně antibiotika a těhotenství neprodleně ukončit. (1,2,3)

1.3.3 Iatrogenní příčiny

Nejčastější příčinou předčasného porodu je infekce, která se dostane na plodové vejce nejčastěji ascendentní cestou. Asi 50% těhotných žen má v těhotenství normální vaginální

floru. Zhruba u 27% je flora změněná a u 23% je patologická. Jedná se především o bakteriální vaginózu, která nemusí mít vždy typické příznaky. Infekce spouští prostaglandinovou indukci a tím může být předčasný odtok plodové vody prvním příznakem. Mezi nejčastější onemocnění matky, která mohou vyvolat předčasný porod patří preeklampsie, nefropatie, hepatopatie a krvácení. Dále to může být polyhydramnion, malformace dělohy, nedostatečná funkce placenty, patologické umístění plodového vejce aj. Předčasný porod může být také vyvolán u kuřáček a drogově závislých těhotných žen. Škodlivé látky nepříznivě ovlivňují průtok krve placentou, a tím mohou způsobit růstovou retardaci. Další příčiny mohou být: malformace plodu, nízký věk těhotné ženy (pod 20 let), vícečetné těhotenství, předčasný porod v anamnéze, invazivní vyšetřovací metody v těhotenství (např. amniocentéza), stres, dlouhé stání, opakované zvedání těžkých břemen, působení hluku a vibrací mohou také přispět k předčasnému porodu. (2)

1.3.4 Fetální stres

Fetální stres může vést k úmrtí plodu. Je způsoben restrikcí uteroplacentárního průtoku, který vede k akutní či chronické hypoxii. Proto je jeho diagnostika vhodná jako prevence k odvrácení hrozby včasnou intervencí. K diagnostice tísně plodu v děloze lze použít speciální testy. Jsou to:

CTG (non-stres test, zátěžový test), UZ v kombinaci s CTG (kardiotokografie), dopplerovská flowmetrie v arterii umbilicalis, stanovení krevních plynů, acidobazické rovnováhy nebo hladiny erythropoetinu v pupečnickové krvi pomocí kordocentézy.

Jako nejvhodnější jsou samozřejmě preferovány testy, které co nejméně zatěžují plod. Ne vždy lze toto bohužel zaručit. Avšak jakékoliv zjištění příznaku dyskomfortu plodu je vždy varovným příznakem, který se musí řešit, např. císařským řezem. (2)

1.4 DIAGNOSTIKA PŘEDČASNÉHO PORODU

Lékař rozhoduje, zda je vhodné těhotenství udržet či porodu nebránit. Jiný přístup se volí u vícečetného těhotenství a jiný u těhotenství s jedním plodem. Pro rozhodování má faktický význam délka gestace. Plod nad 26. týden těhotenství má reálnou šanci na přežití. V současné době existují tzv. **perinatologická centra**, která jsou připravena a vybavena pečovat o děti narozené ve 24. + 0 až 33. + 6 týdnu těhotenství. Samozřejmě čím starší je narozené dítě, tím je procento úspěšnosti péče vyšší. Předčasný porod ve 34. týdnu těhotenství většinou není pro zkušeného neonatologa s dobrým přístrojovým vybavením velkým problémem. (2)

Při diagnostice předčasného porodu se vychází z těchto údajů:

1.4.1 Subjektivní příznaky - anamnéza

Těhotná žena si stěžuje na tlaky v podbřišku (tvrdnutí břicha), udává občasné či pravidelné kontrakce, někdy popisuje bolesti v křížové oblasti nebo bolesti v podbřišku jako při menses. V začátku porodu jsou bolesti většinou trvalého charakteru, nestejně intenzity, v pokročilé fázi porodu je zjišťována hyperaktivita děložní činnosti. Partus praematurus in cursu může signalizovat krvácení nebo krvavý výtok. Pokud žena uvádí vodnatý výtok, je třeba vyloučit odtok plodové vody. Přibližně v 10 – 15 % případů začíná předčasný porod předčasným odtokem plodové vody bez kontrakcí. (1,2)

1.4.2 Zjištění děložních kontrakcí

Důvodem k nasazené tokolytické léčby je zjištění více než 6 kontrakcí za hodinu spojených se změnami na čípku. Tzn. zkrácení čípku pod 25 mm při sonografické cervikometrii. Pokud jsou kontrakce bez změn na čípku, je to indikace k observaci. Tokolytika se nepodávají při projevech intrauterinní infekce. (21)

1.4.3 Palpační vyšetření a vyšetření v zrcadlech

Při palpačním vyšetření hrozí při prolapsu vaku blan odtok plodové vody. Proto se z preventivních důvodů provádí vyšetření v zrcadlech. Slouží také k odběru kultivace a k vyšetření actim PROM testu, kterým se prokazuje přítomnost plodové vody. Při palpačním vaginálním vyšetření může být patrné zkrácení a dilatace hrdla, změna konzistence a lokalizace čípku a stupeň vývoje poševní klenby (cervix skóre). Tato metoda je nejvíce používaná ke screeningu prematurity v prenatalních poradnách. Délka děložního hrdla je mezi 22. – 24. týdnem gravidity fyziologicky asi 36 mm. Riziko spontánního předčasného porodu stoupá se sníženou délkou děložního hrdla (1,2)

1.4.4 Ultrazvukové vyšetření

Pomocí abdominálního ultrazvuku se zjišťuje poloha plodu, biometrie, odhadní hmotnost plodu a množství plodové vody. Lokalizuje se placenta (event. počínající abrupce) a zjišťuje se stav plodu při flowmetrii na Dopplerově principu a. umbilicalis.

Mezi 22. – 24. týdnem gravidity se provádí ultrazvuková cervikometrie transvaginální sondou na posouzení děložního hrdla. Při vaginálním ultrazvuku pomocí sondy se měří délka čípku mezi vnitřní a zevní brankou. Dilatovaná vnitřní branka při UZ cervikometrii ve tvaru písmene Y, V, T nebo U také informuje o hrozícím předčasném porodu. Inkompetence hrdla děložního (funneling) je stav, kdy hrdlo děložní ztrácí schopnost udržet plod v děloze. UZ vyšetřením zjistíme, že je hrdlo děložní zkráceno na méně než 25 mm. Tam, kde je patrné zkrácení čípku na méně jak 2 cm, většinou tokolýza nezabírá a porod je předčasný. (1,2)

Biofyzikální profil v diagnostice předčasného porodu

Pod kontrolou ultrazvuku se sledují dýchací pohyby, pohyby končetin, množství plodové vody a UZ flowmetrie. Pokud je méně dýchacích pohybů než 30 za minutu, méně než 2 pohyby končetinami/30 minut, je podezření na chorioamniitidu a infekci plodu. Na intraovulární infekci může upozornit také zmenšení amniálního poolu na méně než 1 cm. Těhotenství je nutné ukončit při těžkém distressu plodu, který je patrný u flowmetrie a. umbilicalis. (1,2)

1.4.5 Průkaz předčasně odtékající plodové vody (defluvium liquoris amnialis praecox)

Příčinou odtoku plodové vody může být zvýšená aktivita metaloproteázy (MMP), která degraduje extracelulární matrix (ECM). (15)

Diagnostika odtoku plodové vody

K průkazu odtoku plodové vody se používá, v současné době nejspolehlivější, **actim PROM test** (imunochromatografický test), který prokazuje přítomnost plodové vody ve vaginální sekreci. Přítomnost plodové vody se určuje stanovením IGFBP-1 (insulin like growth factor - binding protein 1).

Ostatní metody se v současné době již nepovažují za spolehlivé. Je to např. **Temesvaryho test**, který je založen na změně pH. Používá se indikátor 5% bromthymol, který se v alkalickém prostředí zabarví modrozeleně. Tento test však může být falešně pozitivní při styku s jakoukoliv alkalickou látkou, nejen s plodovou vodou (např. při masivním vaginálním floru). Další zkouška prokazující mázek a fetální buňky z plodové vody je **Kitrichova zkouška**. Při které se používá 1% roztok nilské modři. Dále se může zjistit snížení množství plodové vody při opakovaných **ultrazvukových vyšetřeních**.

1.4.6 Laboratorní vyšetření

Podstatné jsou hladiny: *zánětlivých markerů* – leukocytů (nad $12 \cdot 10^9/l$ s diferenciálním rozpočtem, C-reaktivní protein (CRP) – opakovaně nad 10 mg/l, také signalizuje zánět, cytokiny (IL6, IL1, IL8, TNF alfa atd.) – vysoká hladina IL6 upozorňuje na možnou infekci v amniální tekutině a rozvoj chorioamnionitidy, cervikální fosforylovaný insulin growth faktor vázající protein 1, informuje o puerperální a neonatální infekci a morbiditě novorozence. (1,2) Z výsledků 8 studií, které obsahovali 610 případů, týkajících se přínosu hodnot CRP, jako běžného markeru zánětu, vyšlo najevo, že pouze ve třech se význam vyšetření CRP potvrdil. Ve zbylých 5 nikoliv. (20)

Mezi 22. – 24. týdnem gravidity se v zahraničí vyšetřují hladiny *fetálního fibronektinu* v cervikovaginálním sekretu (zde se vyskytuje mezi 22. – 34. týdnem gravidity). Je to glykoprotein produkovaný amniocyty a buňkami cytotrofoblastu. Vyskytuje se mezi vrstvou choria a decidui, kde působí jako spojovací substance mezi plodovým vejcem a dělohou. Před 22. týdnem gravidity jsou jeho hladiny fyziologické. Po 22. týdnu se jeho hladina normálně snižuje na 50 ng/ml. Vysoká hladina (více jak 50 ng/ml) fibronektinu v cervikovaginálním sekretu v 22. týdnu a později zvyšuje riziko předčasného spontánního porodu. Celková citlivost a specifita fibronektinu pro předčasný spontánní porod je 56 % až 86 %, tyto hodnoty se liší v závislosti na gestačním věku v době odběru studované populace a zda jde o první či opakovaný screening. Test detekuje hrozící předčasný porod. Je pozitivní asi ve 4%, z nichž asi 25% žen porodí před 34. týdnem těhotenství. (1,2,27)

1.5 PREVENCE PŘEDČASNÉHO PORODU

V současné době není v České republice příliš vysoká frekvence předčasných porodů. Uvádí se, že se jedná zhruba o 6% (1). Prevence předčasného porodu je dominantou porodnické péče. Velmi k ní přispívá *kvalita prenatální péče*, která by měla být poskytována individuálně ke každé ženě pozorným a kvalifikovaným porodníkem. Zásadou jsou tři postupy:

1. Převedení porodu do vyšších váhových kategorií (prodloužit těhotenství)
2. Geneticky změněné plody naopak převést do kategorie potratů
3. Předčasný porod vést bez hypoxie, traumatu a infekce (2)

Předpokladem správného postupu je včasné zjištění rizikových faktorů a rizikové pacientce věnovat větší pozornost. V takovém případě je potřeba zavést častější kontroly rizikových pacientek s důrazem na monitorování děložní činnosti, stav porodních cest a zavedení včasné léčby hrozícího předčasného porodu. (2)

1.6 VEDENÍ PŘEDČASNÉHO PORODU

Pokud je předčasný porod nevyhnutelný, je třeba posoudit způsob. Mělo by se vycházet z toho v jakém týdnu gravidity se porod uskuteční. Dále pak zda:

- se jedná o jednočetné či vícečetné těhotenství
- je přítomna infekce
- jsou známky intrauterinní hypoxie plodu
- byly podány kortikoidy a tokolýza
- se jedná o oligohydramnion, preeklampsii, PROM

Způsob vedení předčasného porodu

- a) Vaginální cesta
- b) Sectio caesarea

1.6.1 Vedení předčasného porodu vaginální cestou

Při tomto způsobu vedení předčasného porodu je důležité, aby byl plod v poloze podélné hlavičkou – záhlavím. Hrozí nadměrné děložní kontrakce a nezralá hlavička plodu je tlačena na branku děložní. Cervikokraniální tlak je až třikrát vyšší než tlak intraamniální. Je snaha zmírnit silné kontrakce, aby nedošlo k ischemickému ventrikulárnímu krvácení. Při monitoraci kontrakcí jsou velmi často patrné časná decelerace, které vznikají právě tlakem hlavičky na ještě nerozvinutou rigidní branku. To pak může vést k hypoxii a následnému intrakraniálnímu krvácení z neustále se měnícího průtoku krve, k vagotonii a k bradykardii plodu. (2)

Zásady:

- Kontrakce nesmí přesahovat 60 torrů
- Frekvence kontrakcí nemá být vyšší než 4 za 10 minut

- Mezikontrakční období dlouhé alespoň 40 s
- Zachovat vak blan co nejdéle
- Vedení porodu bez známek hypoxie
- Při porodu nepoužívat forceps ani vakuumextrakci, protože jakákoliv trakce hlavičky ohrožuje plod intrakraniálním krvácením

Pokud jsou kontrakce silné, může se podat parciální tokolyza (malé množství β -sympatomimetika, spasmolytika) nebo epidurální anestezie. Pokud se v průběhu 1. či 2. doby objeví obraz hypoxie plodu (tachykardie spojená s deceleracemi časnými, variabilními či pozdními, hluboké časné decelerace s amplitudou větší než 50 tepů za minutu), je nutné porod ukončit císařským řezem. (2)

1.6.2 Vedení předčasného porodu per sectionem Caesaream (s.C.)

Císařský řez je možno provést u předčasných porodů vždy. Profylakticky je porod císařským řezem indikován při vícečetném těhotenství do 32. týdne gravidity nebo při poloze koncem pánevním. S.C. není indikován před 24. týdnem gravidity. Dolní děložní segment není rozvinut a hrozí převážně významné poranění dělohy. Samozřejmě je pro plod nejlepší, že čím je starší, tím v lepším zdravotním stavu bude při porodu. Je nejvhodnější, aby se porody vedly v perinatologických centrech, kde se novorozencům poskytne ihned profesionální intenzivní léčba. Statistiky hovoří jasně. Více je předčasných porodů vedených tímto způsobem. Je to hlavně tím, že plod je velmi často minimálně do 32. týdne gravidity v poloze koncem pánevním, a to je jasná indikace k operačně ukončenému porodu. Tímto způsobem se zamezí působení tlaku na hlavičku plodu rigidní brankou (zamezení intrakraniálnímu krvácení). Obecně lze říci, že porod s.C. je pro plod lepší, ale ne vždy je vhodné ho použít hned. (2,11)

2. TERAPIE PŘEDČASNÉHO PORODU

U žádné léčby, která je nyní k dispozici, nebyl jasně prokázán její efekt pro odvrácení předčasného porodu. Pokud není matka ani plod v akutním ohrožení předčasného porodu, je možné léčit na standardním gynekologicko – porodnickém oddělení. Při předčasném odtoku plodové vody, při idiopatickém předčasném porodu nebo pokud se jedná o stav, při kterém se těhotenství iatrogeně ukončí předčasně, pak je na místě včasný převoz těhotné ženy do perinatologického centra. Zde se rodí děti s přepokládanou hmotností 1500 gramů a méně. (6,11) Původně relaxované těhotenské myometrium se v tzv. „přípravném“ období stává citlivým na podněty, které vedou ke kontrakci. Může probíhat s příznaky, jako jsou např. tvrdnutí dělohy, časté noční močení či podrážděnost CNS nebo naopak nemusí být vůbec patrné a probíhá tak latentně. Aby bylo možné tento stav rychle řešit a předejít tím předčasnému porodu, je třeba včas rozpoznat příznaky. Před nasazením léčby je vždy nutné těhotnou ženu informovat o jejím zdravotním stavu a prodiskutovat s ní možná rizika pro plod i pro ni.

Důsledky předčasného porodu:

smrt plodu, VVV plodu neslučitelné se životem, diagnóza chorioamnionitidy při životaschopnosti plodu, stavy vyžadující okamžité ukončení gravidity, krvácení, preeklampsie, chronický či akutní distres plodu, nitroděložní růstová retardace plodu (IUGR) a průkaz odtoku plodové vody. (11)

2.1 TERAPIE TOKOLYTIKY

Tokolytika – jsou léky, které snižují činnost děložního svalstva a *tlumí děložní stahy* v graviditě – kontrakce. Tokolytika se používají při hrozícím předčasném porodu, hrozícím předčasném potratu nebo k oslabení děložních kontrakcí při hrozící hypoxii plodu. (13) Úspěšná tokolyza umožňuje oddálit předčasný porod alespoň o 48 hodin (což je doba potřebná pro indukci plicní zralosti kortikoidy a pro převoz těhotné ženy do perinatologického centra). Tato léčba představuje zásadní přelom v péči o předčasně narozené novorozence a přispívá významně ke snížení jejich mortality a morbidity. (8)

Z výzkumů vyplývá, že tokolytická léčba není po 48 hodinách účinná. Je to pravděpodobně pro to, že myometrium přestává být citlivé na tokolytika. Tato skutečnost se

nazývá tachyfylaxe. Myometria žen, které byly dlouhodobě léčeny β -agonisty, obsahují menší množství β -receptorů (dochází k odpojení receptoru od jeho G-proteinu, tím k poklesu mRNA pro β -receptor). (14)

Indikace k tokolytické léčbě

Indikací k tokolytické léčbě je prevence předčasného porodu. Patří sem děložní kontrakce, které vedou k změnám na děložním hrdle. Tyto změny lze posuzovat při palpačním vaginálním vyšetření – cervix score a přesněji podle ultrazvukového vyšetření – cervikometrie. Další indikací k tokolýze je předčasný odtok plodové vody před 33. týdnem gravidity. V tomto případě se aplikují ještě kortikoidy, které urychlují zrání plic plodu. Zvláštní indikací tokolytik jsou akutní stavy intrapartální hypoxie plodu, stavy před provedením akutního císařského řezu a závažné patologie matky. (11)

Před aplikací tokolytik je nutné:

- Zhodnotit, zda se jedná o vratné stádium předčasného porodu. Pokud ano, je to indikace k tokolýze.
- Posoudit, zda jde či nejde o inkompetenci děložního hrdla. Pokud jde, je to indikace k tokolýze.
- Posoudit, zda se jedná o infekční etiologii. Pokud se jedná o infekční etiologii, je to indikace k ukončení těhotenství, bez tokolýzy.
- Zhodnotit, zda bude tokolýza prospěšná k dalšímu vývoji plodu.
- Posoudit rizika léčby pro matku. (11)

Druhy tokolytické léčby

- Krátkodobá (akutní) tokolýza – je indikovaná intrapartum, když je potřeba relaxace dělohy např. při císařském řezu, hrozící ruptuře dělohy, akutní hypoxii plodu, výhřezu pupečníku aj. Slouží k překlenutí doby nutné k přípravě operace nebo při obratu zevními hmaty při poloze koncem pánevním nebo u příčné polohy či k prevenci hrozícího předčasného porodu. (16)
- Dlouhodobá tokolýza – k prevenci předčasného porodu, na zklidnění silnější nebo častější děložní aktivity při předčasných kontrakcích, bez zkrácení nebo otevření děložního hrdla.

- Parciální tokolýza – reguluje nadměrnou děložní činnosti při porodu, která ohrožuje plod hypoxií. Nezastavuje děložní činnost, pouze tlumí intenzitu a frekvenci kontrakcí, což má vést ke snížení cervikokraniálního tlaku a ke snížení rizika komprese hlavičky nezralého plodu. Je to velmi rozumné, jako prevence poškození centrální nervového systému.
- Preventivní tokolýza – před plánovanými operačními výkony ve II. a III. trimestru (appendektomie, cerkláž, cholecystektomie, atd.). (8,23)

Délka podávání tokolýzy

Délka podávání tokolytik je diskutabilní téma. Tokolýza musí poskytnout čas na dovyšetření gravidní pacientky, podpoření plicní zralosti plodu a ev. převoz do perinatologického centra. Tokolýza se v praxi podává zhruba 48 – 72 hodin. Je vhodné zahájit terapii 48 hodin intravenózně. Dlouhodobé podávání β – mimetik je kontroverzní, a vzhledem k výskytu nežádoucích účinků na kardiovaskulární aparát, ji nelze doporučit. (15,19)

Dle prof. MUDr. Zdeňka Hájka, DrSc. je intravenózní (akutní) tokolýza opodstatněná mezi 24.+ 0. až 33.+ 6. týdnem gestace, kdy každý týden nitroděložního života navíc zvyšuje procento přežití plodu. (19) Dle MUDr. Driáka je tokolýza po 32. týdne diskutabilní, někdy vynucená možnostmi porodnického oddělení a zúčastněného neonatologa. Před 24. týdnem je nutné rozhodovat individuálně, před 20. týdnem se tokolýza nedoporučuje (23)

Skupiny léků s tokolytickým účinkem

1. β_2 -sympatomimetika
2. Antagonisté oxytocinu
3. Magnézium sulfát
4. Blokátory kalciových kanálů
5. Nitroglycerin
6. Inhibitory cyklooxygenázy a prostaglandinové syntézy
7. Gestageny

2.1.1 β_2 -sympatomimetika

Jsou hlavními představiteli tokolytik. Jsou to látky podobné katecholaminům. Stimulují β_2 receptory, což vede k redukci hladiny vápníku a k snížení aktivity myozin-aktin kontraktlní jednotky. Výsledkem je *relaxace hladkého děložního svalu* (pokles až vymizení kontrakcí). Proto při prevenci předčasného porodu mohou být podávána od 20. týdne gravidity. Ovlivňují také β_2 receptory v bronších (způsobují bronchodilataci), v myokardu (způsobují tachykardii a zvýšení srdečního výdeje) a v hladké svalovině cév (způsobují periferní vazodilataci a hypotenzi). Zvyšují glykémii, způsobují hyperinzulinémii, hypokalemii, hypokalcemii a diabetickou ketoacidózu. Stimulací β_2 receptorů v CNS mohou vyvolávat třes a cerebrální vazospazmy. Podáváním magnesia se snižuje výskyt nežádoucích projevů na srdce, dále se snižuje tolerance dlouhodobé tokolytické terapie, a tím se snižuje spotřeba β_2 -sympatomimetik. Jejich poločas eliminace je v rozmezí 2 – 7 hodin. Procházejí placentární bariérou. Mezi nejčastější nežádoucí účinky související s léčbou patří: tachykardie, hypotenze, palpitace, nauzea, srdeční arytmie, ischemie myokardu, kardiomyopatie a nejnebezpečnější plicní edém, který se vyskytuje asi ve 4% případů. Při terapii je nutné kontrolovat těhotné ženě krevní tlak, pulz a dech. Při dlouhodobém podávání se doporučuje EKG a kontrola internistou. Pokud se objeví známky tachykardie nad 130/minutu či známky respiračního distresu, doporučuje se podávání přerušit. U plodu může léčba β_2 -sympatomimetiky rovněž vyvolat poruchy srdečního rytmu, ischemii myokardu, srdeční selhání, hydrops, plicní edém, novorozeneckou hypoglykémii i ventrikulární hemoragii v CNS. (4,16,17)

Jako nejčastější tokolytika jsou využívána ritodrin, hexoprenalin a fenoterol. Již méně často antagonisty oxytocinových receptorů atosiban, salbutamol a terbutalin.

Tab. č. 1 Přehled nejčastějších tokolytik

	Ritodrin (Pre-par[®])	Fenoterol (Partusisten[®])	Hexoprenalin (Gynipral[®])
i.v.	50 mg/500ml 50 μ g/min	0,5-1 mg/500ml 0,5-3 μ g/min	25-50 μ g/500 ml 0,3 μ g/min, akutní tokolýza 5-10 μ g/min
per os	40 mg/12 hod.	5 mg po 3-4 hod.	0,5 mg po 3-6 hod.

V roce 2007 byl v České republice jako tokolytikum ze skupiny β_2 -sympatomimetik registrován pouze hexoprenalin v injekční a tabletové formě – přípravek **Gynipral**[®]. (4)

a) Hexoprenalin – preparát GYNIPRAL[®]

- *Farmakodynamické vlastnosti*

Gynipral[®] stimuluje β_2 receptory agonisticky a tím dochází v děložním svalu k inhibici kontrakční aktivity. Snižuje nebo zcela zastavuje frekvenci a intenzitu děložních kontrakcí. Stahy, které nastanou předčasně, se ve většině případů zastaví. Těhotenství je tak možno udržet až k vypočítanému termínu porodu.

Vzhledem ke své beta₂-selektivitě ovlivňuje **Gynipral**[®] srdeční frekvenci a krevní oběh těhotné ženy i plodu jen velmi málo. I přes to je doporučováno sledovat tepovou frekvenci, krevní tlak i EKG matky a srdeční frekvenci plodu.

Při zvýšení srdeční frekvence matky (přes 130/min.) a při výraznějším poklesu krevního tlaku je třeba dávkování snížit. Při obtížích jako jsou dušnost, stenokardie, pocit tísně na hrudi a při známkách srdeční insuficience, je nutno léčbu lékem **Gynipral**[®] okamžitě přerušit. U těhotných diabetiček je vhodné, zvláště v úvodu podávání, kontrolovat glykémii, protože lék **Gynipral**[®] může vést k individuálně rozdílnému zvýšení hladiny cukru v krvi.

- *Farmakokinetické vlastnosti*

Biologická dostupnost po per orálním podání je kolem 60 %. Maximální množství v plazmě je dosaženo asi za 1 – 2 hodiny, biologický poločas je asi 4 – 6 hod.

Po absorpci po per orálním podání a distribuci v organismu se hexoprenalin jen pomalu metabolizuje methylací, a to postupně na obou OH-skupinách katecholového jádra účinkem katechol-O-methyltransferázy. Ztrácí účinnost dimethylací. Monomethylderivát má zachováno beta-sympatomimetické působení, proto je účinek po podání hexoprenalinu ve srovnání s některými jinými beta-sympatomimetiky relativně dlouhodobý. V biologicky aktivní formě se vylučuje asi 80 % do 4 hodin ledvinami. Žlučí se vyloučí malé množství látky ve formě konjugovaných metabolitů. (25)

Při akutní tokolýze jsou podávána intravenózně ve formě bolusové injekce. Pak se pokračuje s několika hodinovou až dva dny trvající infúzí. Aplikuje se ½ - 1 ampule po 2 ml léku **Gynipral**[®] injekční roztok v 10 ml nebo 20 ml fyziologického roztoku pomalu intravenózně. Pokud se podaří kontrakce utlumit, doporučuje se pokračovat v podávání

infúze, event. ve snižujících se dávkách, pokud se kontrakce během 48 hodin opět nedostaví. Pokud během 48 hodin nenastanou již žádné děložní stahy, může být tokolyza udržena podáváním tablet. Při přechodu na perorální podávání se doporučuje nasadit tablety 1 - 2 hodiny před skončením infúze (tj. nejméně 24 – 48 hodin po posledním projevu děložních stahů). Zpočátku se užívá 1 tableta každé 3 hodiny, později každých 4 - 6 hodin (tj. 8 a dále 4 tablety denně). Tablety se zapíjí trochou tekutiny. (17)

Nežádoucí účinky: bolesti hlavy, neklid, třes, pocení, závratě, arytmie, tachykardie, periferní vasodilatace, hypotonie dělohy, někdy nevolnost, nauzea, zvracení, výjimečně atonie střev. Vliv na plod: nebyly prokázány žádné negativní vlivy na plod. (17)

Předávkování se projevuje zvýšením srdeční frekvence matky nad 130/min, dále se projevuje třesem, palpitacemi, bolestmi hlavy a pocením. Po snížení dávky se tyto příznaky zpravidla upraví. K odstranění těžkých projevů předávkování přichází v úvahu podání neselektivních beta-sympatolytik, neboť účinek léku *Gynipral*[®] je jimi kompetitivně inhibován. (25)

b) Fenoterol – preparát **PARTUSISTEN**[®]

U nás v minulosti nejpoužívanější β -mimetikum a tokolytikum od 24. týdne těhotenství byl *Partusisten*[®]. Podává se v dávce 0,5 mg ve 250 ml – 500 ml 5% glukózy v intravenózní infuzi rychlostí 3-5 (maximálně 6) $\mu\text{g}/\text{minutu}$. Po zastavení kontrakcí, asi 30 minut před skončením infuze podat 5 mg *Partusistenu*[®] v tbl. po 3 až 4 až 6 hodinách perorálně. Je možné podat rektální čípek 15 mg po 6 – 8 hodinách. K eliminaci myokardiální toxicity se rutinně přidává verapamil 80 mg po 8 hodinách perorálně. Rychlost infuze pro parciální tokolyzu je 0,5 – 3 $\mu\text{g}/\text{minutu}$. (23)

Tab. č. 2 Kontraindikace tokolyzy β -sympatomimetiky

Ze strany matky	Ze strany plodu
<ul style="list-style-type: none"> • arteriální hypertenze • srdeční choroba (např. arytmie, ICHS) • těžká preeklampsie /eklampsie • krvácení nebo krvácivý stav (předčasné odlučování placenty) 	<ul style="list-style-type: none"> • délka těhotenství nad 37. týden • odhad porodní hmotnosti přes 2500 g • VVV plodu neslučitelná se životem • chorionamnionitis • ohrožení plodu in utero:

<ul style="list-style-type: none"> • diabetes mellitus, hypotyreóza • migréna • febrilní stav matky • riziko edému plic • pokročilá dilatace porodních cest • přecitlivělost na dané tokolytikum 	<ul style="list-style-type: none"> – akutní tíseň plodu – chronické IUGR • abúzus návykových látek u matky • mrtvý plod
--	---

2.1.2 Antagonisté oxytocinu

Účinná látka Atosiban - je polypeptid, strukturou blízký oxytocinu. Má vysokou afinitu k oxytocinovým receptorům myometria bez vnitřní aktivity, jedná se tudíž o receptorového antagonistu uterotonického účinku oxytocinu. Jeho tokolytická účinnost je podmíněna přítomností oxytocinových receptorů v myometriu v dostatečném množství, tj. tím, že se oxytocin na vzniku předčasných porodních kontrakcí podílí. (4) Inhibuje uvolňování Ca^{+} ze sarkoplazmatického retikula a redukuje kontraktilitu svalové buňky. Atosiban nevyvolává výraznou hypotenzi ani tachykardii, na rozdíl od β_2 -sympatomimetik. Je proto doporučován gravidním ženám s kardiomyopatií, poruchami srdečního rytmu, diabetičkám, u poruch funkce štítné žlázy apod. Patří mezi neúčinnější tokolytika s minimálními vedlejšími účinky. Za jeho nejvýraznější **nežádoucí účinek** je považována nauzea a zvracení, dále se může objevit bolest hlavy, závratě, pruritus či nespavost. Při aplikaci krátce před porodem může vyvolat ve třetí době porodní děložní hypotonii spojenou se zvýšeným krvácením. (4,16,17)

Podává se při:

- hrozícím předčasném porodu se podává od 24. (23 + 1) až 34. (33 + 6) týdne těhotenství
- děložních kontrakcích trvajících déle než 30 vteřin
- kontrakcích, které jsou více než 4 krát za 30 minut
- zkrácení děložního hrdla o více než 50%
- děložním hrdle a brance o průměru 1 – 3 cm
- těhotenství u ženy starší 18 let
- normálním kardiokografickým záznamu (7)

Atosiban se aplikuje nitrožilně ve třech stupních (bolusová dávka, 3 hodiny trvající saturační infúze a následná udržovací infúze po dobu maximálně 48 hodin). Z výsledků

mezinárodní multicentrické klinické studie srovnávající účinnost Atosibanu a β_2 -sympatomimetik při zábraně předčasného porodu vyplývá, že jejich účinky v léčebných postupech byly srovnatelné, výskyt nežádoucích účinků v případě léčby atosibanem byl však výrazně nižší. V našich podmínkách se používá zřídka (jeho negativem je vysoká cena). (4)

Atosiban – preparát **TRACTOCILE**[®]

Lékem s účinnou látkou atosiban je v současné době registrovaný **Tractocile**[®] v injekční formě. Léčba tímto přípravkem nemá být delší než 48 hodin a celková dávka v jednom cyklu nemá přesáhnout 330 mg léčivé dávky. Podávání lze opakovat. (16)

Příprava a způsob podání tokolytika **Tractocile**[®]

1. Úvodní jednorázová dávka

Do 4 ml fyziologického roztoku se naředí 0,9 ml atosibanu. Podává se intravenózně, 1 – 3 minuty. Za jednu minutu od podání této dávky se nasazuje infuze s atosibanem. (7)

2. První infúze (tzv. saturační, udržovací)

Do 90 ml fyziologického roztoku se naředí 2 x 5 ml atosibanu. Podává se 3 hodiny, rychlostí 24 ml/hodinu (= 18 mg/hodinu). Pak následuje zpomalení rychlosti na 8 ml/hodinu (= 6 mg/hodinu), opět na 3 hodiny. Poté se okamžitě aplikuje další infúze. (7)

3. Další infúze (tzv. udržovací)

Do 90 ml fyziologického roztoku se naředí 2 x 5 ml atosibanu. Podává se 12,5 hodin, rychlostí 8 ml/hodinu (= 6 mg/hodinu). (7)

2.1.3 Magnesium sulfát

Má slabší tokolytické účinky a je neškodný pro matku i plod. Snižuje frekvenci depolarizace hladké svaloviny, váže se na Ca^+ a inhibuje postup kalciovým kanálem. Také blokuje ATPázu což vede k nedostatku energie pro činnost svalu. Nedostatek magnesia se může projevit např. únavou, bolestí hlavy, závratí, tiky, zvýšenou citlivostí, zvýšeným tonusem hladkého svalstva, poruchou srdečního rytmu, zvýšenou neuromuskulární dráždivostí příčně pruhovaného svalstva, která se nejčastěji projeví křečemi lýtkového svalu.

Nedostatek vede ke zvýšenému riziku potratu a předčasného porodu. Zvyšuje se děložní tonus, který se projeví kontrakcemi či pobolíváním podbřišku. Může to vést k PROM a inkompetenci děložního hrdla. V České republice není prokázána účinnost na prevenci předčasného porodu. Přesto je podáván a považován za nejbezpečnější. (11,16,17,23)

Tab. č. 3 Indikace k podávání magnesia v těhotenství

Perorální aplikace	Intravenózní aplikace
Křeče	Zvracení
Abortus v anamnéze	Adynamie
Předčasný porod v anamnéze	Anxiety
Předčasný odtok plodové vody v anamnéze	Tachykardie
Insuficience děložního hrdla	
Porod hypotrofického plodu	
Gestóza	
Diabetes	

Podávání magnesia v graviditě se řídí primárními problémy. Hladina magnesia v séru k relaxaci dělohy musí být vysoká (1,5 – 2,5 mmol/l), léčebná dávka se blíží toxické. Dávkování se řídí hmotností těhotné, podává se 90 – 100 mg/kg. U akutních potíží se začíná nárazovou, pomalou i.v. aplikací 20 – 30 ml 20% roztoku MgSO₄ (tj. 4 – 6 g) během 15 – 30 minut a dále se pokračuje 20 ml 20% MgSO₄ v 500 ml 5% fyziologického roztoku rychlostí 80 – 90 kapek/minutu. (17)

Jiné schéma: při intravenózním podání se podává 20 – 30 mmol denně (tj. 2 – 8 mmol/hod.) a to tehdy, projeví-li se již příznaky nedostatku magnesia, např. při patologickém průběhu těhotenství (např. ve druhém trimestru těhotenství je součástí podávání tokolytik při léčbě hrozícího předčasného porodu). Po ústupu příznaků se podává 20 – 30 mmol/den perorálně. Intramuskulární aplikace je velmi bolestivá a větší objem roztoku může vést ke vzniku abscesu. (7,17,23)

Nežádoucí účinky při podávání magnesia se vyskytují převážně u pacientek s těžkou ledvinnou nedostatečností. Mohou se objevit GIT potíže (průjem, bolesti břicha, zácpa až paralytický ileus, dysfagie, neuromuskulární blokády), metabolické poruchy (hypokalcemie,

hyperkalemie, hypotermie a hypermagnezemie). Předávkování magnesiem zjistíme snížením až vymizením patelárního reflexu.

Kontraindikace jsou: myasthenia gravis, srdeční arytmie, renální poruchy a ischemie myokardu, včetně nedávného infarktu myokardu. Současné podávání s blokátory kalciového kanálu může vést k těžké hypotenzi.

Magnesium prochází placentární bariérou, ale většinou neovlivňuje stav plodu. (7,16,17) Preparát k injekčnímu podání se jmenuje *Magnesium sulfuricum*[®] inj. K perorálnímu podávání se podávají přípravky včetně kombinací s dalšími látkami jako je např. *Tabulettae magnesii lactici*[®], *Magnosolv*[®], *Magnesium*[®] 250 mg tbl. eff. atd. (11,23)

Magnesium laktas

Používá se v perorálním podání k profylaxi předčasného porodu. Denní potřeba magnesia je přibližně 10 – 20 mmol/l, tj. 200 – 400 mg. Jeho potřeba stoupá v těhotenství (stavba orgánů, kostí, CNS plodu). Tehdy se zvyšuje jeho denní potřeba u žen mezi 19 – 30 lety na 350 mg. Vyšší potřeba magnesia je převážně u mladších a starších těhotných žen. Průměrný příjem magnesia ženy v těhotenství je 35 – 58 % doporučené denní dávky. Uvádí se, že hladina magnesia klesá v graviditě o 10% a nejnižších hodnot dosahuje mezi 24. – 30. týdnem. Proto je vhodné doplnění hladin tímto prvkem. (16,17,23)

Dávkování je individuální (podle příznaků a vaginálního nálezu). Obvykle se podávají 3 – 4 denní dávky, celkem 1,5 – 4 g/24 hodin. Magnesium však není dle informací fóra porodníků v Amsterdamu (2008) účinným lékem pro akutní tokolýzu. (16)

2.1.4 Blokátory kalciových kanálů

Všechny blokátory kalciových kanálů působí tokolyticky. Jejich účinek ale zatím v současné době není v České republice využíván k terapii hrozícího předčasného porodu. Jejich hlavní terapeutické použití je u anginy pectoris (ICHS), u hypertenze, srdečních arytmií i selhávání srdce. Přestupuje přes placentární bariéru. Průnik iontů vápníku buněčnou membránou má rozhodující úlohu v kontraktilních i vodivých procesech na hladké svalovině. Principem účinku je pokles intracelulární koncentrace vápníku, blokadou vstupu Ca²⁺ do buněk myometria. Sníží se aktivita enzymů podílejících se na kontrakci svalu. Tím dochází ke snížení kontraktility a dráždivosti. V terapii byl klinicky použit nifedipin (*Cordafen*[®], *Cordipin*[®], *Corinfar*[®]). (4,23)

Tab. č. 4 Vedlejší účinky blokátorů Ca⁺ kanálu (8)

Pro matku	Pro plod
Erytém v obličeji	Mírná tachykardie
Bolesti hlavy, návaly	Porucha uteroplacentárního průtoku
Mírná tachykardie	
Vasodilatace, hypotenze, závratě	
Retence tekutin, otoky	
Porucha převodního systému srdce	

Nifedipin se používá po 12. týdnu gravidity. Vykazuje lepší účinky na děložní myometrium a nižší afinitu k atrioventrikulárnímu převodu srdečního svalu. Dávky jsou 20 mg per os na začátku a dále 10 – 20 mg po 6 až 8 až 12 hodinách perorálně. Prochází placentou. (11,16,23)

Verapamilhydrochlorid (*Isoptin*[®], *Lekoptin*[®], *Verapamil*[®]) v terapeutické dávce 320mg/den perorálně k dostatečné tokolýze nestačí. Tokolytický účinek se objeví až při vyšších dávkách. Spolu s ním se dostaví i vedlejší účinky na těhotnou ženu. V praxi se používá v dávce 3x denně 80mg perorálně ke snížení myokardiální toxicity β-mimetik, snižuje influx kalcia do myoplazmy srdeční svaloviny, a tím riziko ischemických nekróz. (23)

2.1.5 Nitroglycerin

Nitroglycerin je donátor oxidu dusnatého. Působí *relaxaci* hladké svaloviny cév tzn. i *dělohy*. Snižuje napětí svalové buňky a vytěsňuje intracelulární Ca⁺ ze svalové buňky. Samostatně nezabrání předčasnému porodu. Způsobuje výraznou hypotenzi. V současnosti se nepoužívá k prevenci předčasného porodu. (16)

2.1.6 Inhibitory cyklooxygenázy

Inhibitory cyklooxygenázy ze skupiny nesteroidních antiflogistik působí tokolyticky. Protizánětlivé a analgetické účinky nesteroidních protizánětlivých látek jsou především zprostředkované COX-2 (cyklooxygenáza-2). V době gravidity, a bezprostředně před porodem, se na zvýšené produkci prostaglandinů podílí COX-2, proto je vhodné podávat selektivní nebo preferenční inhibitory COX-2. Je to např. klinicky zkoušený *Nimesulid*[®].

Použití těsně před porodem by však mohlo způsobit jeho delší trvání. (4) COX-2 je produkována při zánětlivé odpovědi makrofágy. Zvýšením COX-2 se produkují prostaglandiny, které podporují děložní kontrakce a změny děložního hrdla. To vede k předčasnému porodu. Hladinu prostaglandinů dokáže snížit PGDH (enzym 15-hydroxyprostaglandin), což je enzym, který je přítomen v buňkách trofoblastu. Jeho množství však může být při zánětlivé reakci sníženo nebo dokonce vyčerpáno. Další látka, která umí indukovat produkci prostaglandinů v myometriu je kortizol. Kortizol je přítomen v plodové vodě (jeho hladiny se zvyšují při porodu). Kortizol dokáže snížit PGDH a zvýšit množství COX-2. (6) Děložní kontrakce tlumí účinněji než β -mimetika. Pokud jsou β -mimetika neúčinná, používají se mezi 24. – 32. týdnem. (23) Inhibitory COX inhibují cyklooxygenázu, což je enzym, který inhibuje syntézu prostaglandinů. Zástupcem neselektivního inhibitoru je např. *Indometacin*[®], který tlumí COX-1 i COX-2. Prochází hematoencefalickou i placentární bariérou a má nepříznivý – až toxický vliv na plod. Proto se nedoporučuje jeho podávání. Vyjimku tvoří předčasně narozené děti, u kterých způsobuje uzávěr ductus arteriosus Botalli. V současné době je i v této indikaci nahrazován nesteroidními protizánětlivými látkami, které mají méně toxický efekt. (4) Po nasazení trvá jistou dobu než nastane tokolytický efekt. Je to tím, že musí nejprve dojít k inhibici syntézy prostaglandinů a musí se zmetabolizovat existující prostaglandiny. (23) V poslední době se popisuje účinné podávání inhibitorů cyklooxygenázy s magnesiem sulfátem. Inhibitory prostaglandinů vykazují řadu závažných vedlejších účinků. (16)

Tab. č. 5 Vedlejší účinky inhibitorů cyklooxygenázy (8)

Pro matku	Pro plod
<ul style="list-style-type: none"> • Nauzea, zvracení, průjem • Cefalea, vertigo • Alergický enantém • Retence natria a tekutin, snížení glomerulární filtrace • Gastroduodenální eroze a ulcerace • Trombocytopenie, snížení agregability trombocytů, krvácivé projevy • Přípravky mohou maskovat příznaky 	<ul style="list-style-type: none"> • Riziko konstriktce nebo předčasného uzávěru ductus arteriosus Botami • Primární plicní hypertenze, pravo-levého zkratu • Ischemické nekrotizující enterokolitidy • Snížení renální cirkulace a glomerulární filtrace – snížení diurézy • Oligohydramnion

infekce • Zhoršení preeklampsie	• Krvácivé projevy novorozence z inhibice agregace trombocytů
------------------------------------	---

Kontraindikace léčby inhibitorů COX jsou I. trimestr gravidity, krvácení, intrauterinní infekce, odteklá plodová voda, nález na děložní brance 4 cm a více, gastrointestinální choroby, těžší forma preeklampsie. (23)

2.1.7 Gestageny

Gestageny obecně modifikují účinky estrogenů na cílové tkáně, endometrium a svalovou buňku. Snižují počet estrogenních receptorů a tím tedy *snižují děložní aktivitu*. Nejčastěji se pro substituci progesteronu užívá perorálně nebo vaginálně podávaný *Utrogestan*[®] v dávce 200 – 300 mg denně. Jako tokolytikum se užívá pouze preventivně na doplnění chybějícího množství. U žen s hrozícím předčasným porodem byl prokázán efekt podávání vaginálních čípků v těhotenství již v dávce 100 mg progesteronu za den. Snižují děložní kontrakce, a tím redukuje počet předčasných porodů u rizikových žen. (11,16)

3. DOPLŇUJÍCÍ TERAPIE PŘEDČASNÉHO PORODU

3.1 TERAPIE ANTIBIOTIKY

Víme, že příčinou předčasného porodu může být infekce genitálního traktu i vzácně celková neléčená infekce matky (pneumonie, pyelonefritida atd.). Nejčastějším původcem infekce v graviditě jsou streptokoky skupiny B a mykoplazmata. Postupují ascendentní cestou z vnějších pohlavních orgánů až do vnitřních. Způsobují zánět děložní sliznice a chorioamnionitidu. Infekce může přejít i do plodové vody a na plod. Další možný přestup mikroorganismů může být hematogenní cestou, transplacentární cestou, retrográdním šířením z peritoneální dutiny vejcovody i iatrogenní zanesení infekce při amniocentéze, kordocentéze a odběru choriových klků (CVS). (6) Pokud je v těle infekce, reagují na ni makrofágy produkcí zánětlivých cytokinů (IL-1, IL-2 a TNF). Podílejí se na vzniku zánětu a také na předčasně vzniklé děložní aktivitě. IL-1 a TNF jsou produkovány v decidue a podporují produkci prostaglandinů, které zvyšují stahy myometria, ovlivňují dilataci a zkracování hrdla. Jejich produkce je přímo stimulována bakteriálními fosfolypázami A₂ a C. (6,13) Přítomností IL-1, TNF a bakteriálních produktů vzniká IL-6, který podporuje tvorbu proteinů akutní fáze (např. CRP), stimuluje NK buňky, T-lymfocyty a B lymfocyty, které tvoří protilátky. Také podporuje tvorbu prostaglandinů v amniálních a deciduálních buňkách. Průkaznost IL-6 v plodové vodě je nejtypičtější diagnostikou pro intraovulární invazi. Jeho přítomnost je rizikem pro vyšší morbiditu předčasně narozených dětí. (6)

Dalšími cytokiny, které se podílí na vyvolání předčasného porodu jsou aktivující cytokiny (solubilní receptor pro IL-6, kolony stimulující faktor, IL-8) a tlumivé cytokiny (antagonista pro receptor IL-1, transformující růstový faktor β , IL-10 a destičky aktivující faktor). Cyklooxygenáza 2 je při zánětlivé odpovědi (indukována např. endotoxinem nebo cytokiny) produkována makrofágy a stimuluje produkci prostaglandinů, které způsobují předčasný porod. (4,6)

Nejčastěji používanými antibiotiky jsou cefalosporiny a penicilíny. Cefalosporiny I. generace, např. cefazolin (*Cefazolin*[®], *Kefzol*[®]) v dávce 1g po 8 hodinách i.v., do popředí se dostává např. cefotaxim (*Claforan*[®]) v dávce 1g po 8 hodinách intramuskulárně nebo ceftizoxim (*Cefizox*[®]) 2g po 8 hodinách intravenózně. Ampicilin (*Ampicilin*[®], *Penstabil*[®], *Standacilin*[®]) v dávce 1-2g po 6 hodinách i.v. a pro perorální aplikaci je lepší amoxicilin

(*Amoclen*[®], *Duomox*[®], *Ospamox*[®]), jsou někdy nahrazovány novějšími acylureidopenicilíny (IV. generace)- např. piperacilin (*Pipcil*[®], *Pipraks*[®], *Pipril*[®]) v dávce 2 – 4 g po 6 až 8 až 12 hodinách intramuskulárně, intravenózně nebo v infuzi. Erytromycin (*EMU-V*[®], *Erythromycin*[®]) 1g po 6 hodinách i.v. je účinný proti *Ureaplasma urealyticum*, klindamycin (*Dalacin*[®], *Klimicin*[®]) 900 mg po 8 hodinách intravenózně 3 dny, dále 300mg po 6 hodinách 4 dny je efektivní proti stafylokokům, streptokokům skupiny B, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* a anaerobům. (23) U žen se zvýšeným rizikem předčasného porodu, se v současné době provádí screening na bakteriální vaginózu. Může se u nich prokázat také kolonizace endometria a subklinická endometritida. Lokální léčba je schopna zničit bakterie v pochvě nikoliv již v dutině děložní. Proto je nyní doporučován postup perorální aplikace. Za standard je považována aplikace metronidazolu (3 x 250 mg, 7 dnů). Někdy se může podávat i klindamycin (2 x 300 mg, 7 dnů). (6)

3.2 TERAPIE KORTIKOSTEROIDY

Kortikoidy při léčbě hrozícího předčasného porodu urychlují tvorbu povrchově aktivního surfaktantu v pneumocytech II. řádu, a tím **urychlují dozrávání plicní tkáně** a zabraňují vzniku RDS (respiratory distress syndrome). (23) Kortikoidy se mohou podávat u hrozícího předčasného porodu tehdy, jestliže nejsou žádné známky zánětu. Pokud jsou již patrné zánětlivé změny, indikuje se ukončení tokolýzy. Při hrozícím předčasném porodu je velmi důležitá aplikace kortikosteroidů. O 60% snižují riziko syndromu dechové tísně (RDS), o 30 – 40% snižují riziko vážného intraventrikulárního krvácení a nekrotizující enterokolitidy již po první dávce, podporují maturaci orgánů (plic), způsobují předčasnou orgánovou diferenciaci, redukují nároky novorozence na kyslík, zvyšují cirkulační stabilitu a snižují novorozeneckou mortalitu. Největší přínos mají kortikoidy u novorozenců, narozených 1. – 7. den po podávání a mezi 26. – 32. týdnem těhotenství. (6,18) Kortikoidy jsou proto indikovány od 26. – 32. týdne těhotenství. O podávání nad 32. týden těhotenství již nejsou potvrzené studie o pozitivním vlivu na plod. (16,17) Ještě před rokem 2000 se podávaly kortikoidy opakovaně. Ze studie Frenche a spol. ale vyplynulo, že opakované podávání může vést k poškození plodu (např. redukce hmotnosti až o 9%, redukce obvodu hlavy až o 4%). (18) V České republice se v současné době podávají kortikoidy – semi-retardovaný betamethason (*Diprophos*[®]) a méně bezpečný dexamethason. V léčbě se podávají dvě dávky betametasonu po 12 mg nebo čtyři dávky dexamethasonu po 6 mg. Účinek kortikoidů začíná po 24 hodinách a trvá 7 dnů. (14)

Vedlejší účinky kortikoidů mohou u matky způsobit přechodné zvýšení leukocytů, po opakovaném podání v kombinaci s β -mimetiky může vzniknout edém plic, sepse a zhoršená kontrola diabetu. (14)

3.3 KLID NA LŮŽKU A TRENDELENBURGOVA POLOHA

Pokud hrozí předčasný porod, lékař vždy těhotné ženě okamžitě naordinuje klid na lůžku. Z dosud provedených studií není možné jasně potvrdit příznivý efekt. Avšak snížení fyzické aktivity je v těhotenství prospěšné. (2) Trendelenburgova poloha je poloha, při níž má žena v leže na zádech pánev výš než hlavu. Je prokázán zvýšený žilní návrat do prvního srdce, který zvýší průtok krve uteroplacentárním řečištěm. Zvýší se oxygenace placentární tkáně. Současně se sníží tlak naléhajících částí plodu na interoreceptory v oblasti vnitřní branky, sníží se jejich dráždění, čímž se zabrání indukci Fergusonova reflexu. Tzn. že se ze zadního laloku hypofýzy sníží vyplavování oxytocinu, který podporuje kontrakce. (1,23) K doplnění této podpůrné léčby se někdy přidávají sedativa, anxiolytika – na zklidnění rozrušené ženy. Ale nemají žádný efekt na prodloužení těhotenství. (2)

3.4 CERKLÁŽ

Cerkláž je operační sešití, zdrhnutí děložního hrdla při jeho inkompetenci v celkové anestezii. (13)

Indikace k výkonu

- Habituální potrácení z insuficience děložního hrdla po 12. týdnu, předčasné porody v anamnéze (dříve bylo odmítáno provedení)
- Počínající dilatace hrdla již ve druhém trimestru, potvrzení insuficience vnitřní branky transvaginálním ultrazvukem (UZ cervikometrie potvrdí dilataci hrdla pro Hegar č.8 nebo Foley katétr č. 16, zkrácený funneling děložního hrdla)
- Někdy u vícečetného těhotenství (převážně od trojčat) – preventivní cerclage (1,2)

Provedení

Provádí se na konci druhého a na začátku třetího trimestru těhotenství. Nejdříve však po 12. týdnu do 26. týdne gravidity. Před výkonem je nutné zklidnit dělohu (tokolytiky) a přeléčit event. vaginální zánět. Udává se, že i v případech, kdy je vaginální kultivace negativní, je přínosem podávat vaginálně Dalacin[®] krém nebo Framykoin[®] globule. V našich

podmínkách se provádí cerclage dle Mc Donalda. Výkon je po technické stránce poměrně jednoduchý, ale i přesto může dojít k řadě komplikací. Proto je vhodné, aby ho prováděl zkušený porodník opatrně. Po dezinfekci pochvy a zafixování hrdla poševními zrcadly se provede cirkulární submukózní steh v klenbách pochvy nevstřebatelným vláknem. Operátér postupně obšívá hrdlo a u č. 12 se digitálně kontroluje uzávěr hrdla. Pokud je prolabovaný vak blan, doporučuje se před výkonem naplnit močový měchýř (200 – 300 ml zahřátého fyziologického roztoku), který má za úkol částečně odsunout vak blan kraniálně. Uložení ženy do Trendelenburgovy polohy před výkonem pomáhá zlepšit operátérovi podmínky. Po provedení stehu se náplň močového měchýře vypustí. Po cerkláži je vhodné pokračovat alespoň 48 hodin s preventivní tokolýzou. Steh se odstraňuje 14 dní před termínem porodu. Pokud prořezává nebo vzniknou pozdější komplikace je to indikace k okamžitému uvolnění stehu.

Kontraindikace cerclage jsou: intraovulární infekce, subjektivně pociťované neztížitelné kontrakce, PROM nebo vaginální krvácení.

Komplikace cerclage jsou: PROM, intraamniální infekce a chorioamnionitida, při porodu pak rigidita branky z jizvy na čípku. Proto se v současné době dělá mnohem méně. (1,2)

II VÝZKUMNÁ ČÁST

4. HYPOTÉZY

1. Předpokládám, že nejčastější pravděpodobnou příčinou nasazení terapie lékem – Gynipral[®] je vaginální infekce.
2. Předpokládám, že po vysazení tokolytika Gynipral[®] došlo ve většině případů ke včasnému porodu.
3. Domnívám se, že těhotenství ve většině případů končí per vaginam.
4. Domnívám se, že po terapii Gynipralem[®] není stejný výsledek Apgar score, jako bez terapie Gynipralem[®].

5. METODIKA VÝZKUMU

Výzkumná část mé diplomové práce byla zpracována metodou retrospektivní studie. Šetření jsem prováděla v Pardubické krajské nemocnici a.s., na porodnicko – gynekologické klinice za rok 2008 a 2009. Náhodně jsem vybrala pacientky hospitalizované v této nemocnici s diagnózou partus praematurus, u nichž byla při terapii použita tokolýza lékem Gynipral[®]. Ze šetření byly vyjmuty pacientky s předčasným odtokem plodové vody.

Pro výzkum jsem zjišťovala skutečnosti, které se týkaly léčby tokolytikem Gynipral[®]. Údaje, na které jsem se zaměřila, jsem sestavila dle zájmu MUDr. Doc. Košťála a mých vlastních. (Příloha G) Sestavila jsem okruhy otázek, které se týkaly základních údajů o rodiče, o vlastní terapii tokolytikem Gynipral[®], dále pak informace o porodu a informace o novorozenci. Otázky jsem se snažila sestavit tak, aby podaly fakta se širokým okruhem informací. Dále jsem se pokusila porovnat údaje Apgar skóre u novorozenců s a bez terapie lékem Gynipral[®] v graviditě. Nejprve jsem vyhledala chorobopisy gravidních žen s terapií tokolytikem Gynipral[®], bez předčasného odtoku plodové vody. Zde jsem se zaměřila na otázky týkající se základních údajů o rodiče, indikace k nasazení léku, opakovaného podávání, způsobu aplikace, doby podávání a problémů při terapii. Následně jsem vyhledala porodopisy těchto žen, v nichž jsem se zaměřila na informace týkající se porodu a údajů o novorozenci.

Celkem jsem vyhledala chorobopisy u 98 pacientek, u kterých byl použit Gynipral[®]. Pouze však v 81 případech jsem k nim dohledala i porodopisy. Vysvětluji si to tím, že pardubická gynekologicko – porodnická klinika je spádová pro hrozící předčasné porody z celého kraje. Má oddělení intermediální péče. Sem jsou přijímané předčasně narozené děti (od 32. týdne těhotenství) nebo děti vyžadující po porodu zvýšenou péči. Gravidní žena, u které Gynipral[®] úspěšně oddálil termín porodu, si pak může vybrat porodnici, která je blíže jejímu místu bydliště. Výzkumné šetření jsem tedy prováděla u celkem 81 pacientek v graviditě léčených Gynipralem[®]. Pro rok 2008 je to 36 pacientek a pro rok 2009 je to 45 pacientek. Otázka porovnání Apgar skóre u novorozenců bez terapie Gynipralem[®] byla prováděná s obdobně početnou skupinou žen, tedy u 81 pacientek.

Tab. č. 6 Četnost pacientek užívajících Gynipral[®] v graviditě při hospitalizaci

	2008		2009		Celkem	
Velikost sledovaného vzorku	36	44,4%	45	55,5%	81	100,0%
Počet terapií Gynipralem	48	49,0%	50	51,0%	98	100,0%

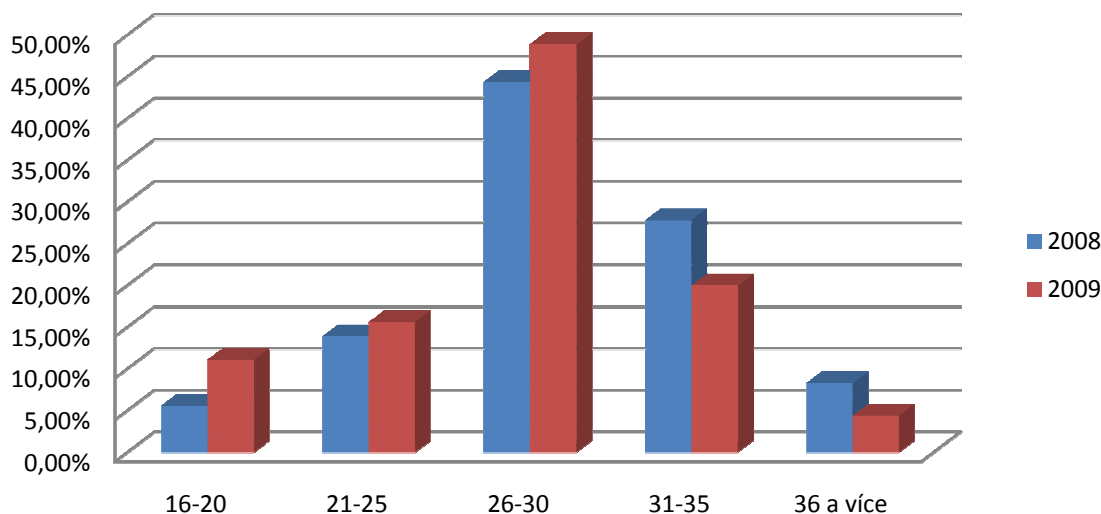
6. PREZENTACE VÝSLEDKŮ

V této části diplomové práce předkládám kritéria, která jsem si stanovila pro zjištění vztahu tokolytika Gynipral[®] k oddálení hrozícího předčasného porodu.

Kritérium č. 1: *Věk gravidní ženy při léčbě lékem Gynipral[®]*

Tab. č. 7 Věk gravidní ženy při léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
16-20	2	5,6%	5	11,1%	7	8,6%
21-25	5	13,9%	7	15,6%	12	14,8%
26-30	16	44,4%	22	48,9%	38	46,9%
31-35	10	27,8%	9	20,0%	19	23,5%
36 a více	3	8,3%	2	4,4%	5	6,2%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



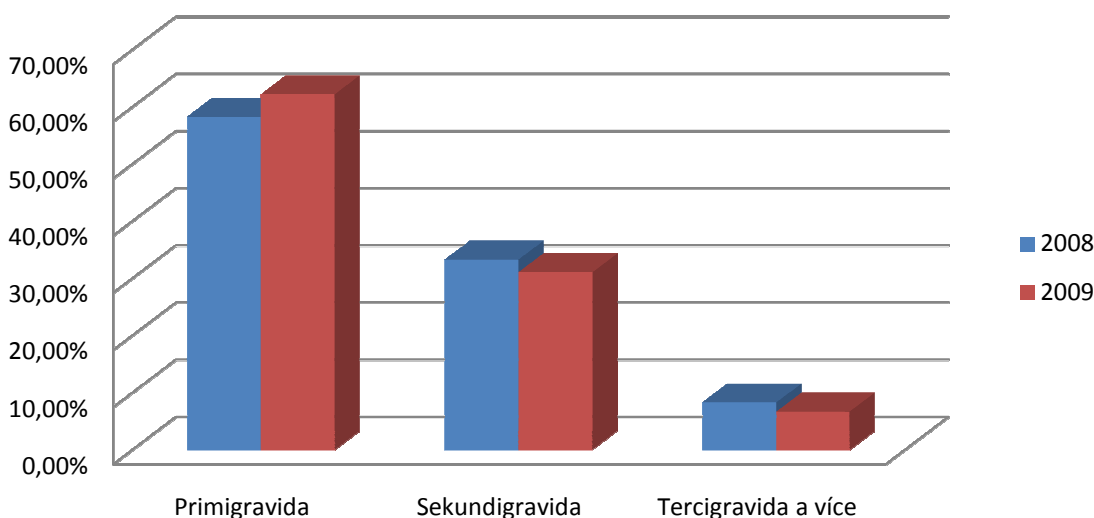
Obrázek 1 Graf dle věku gravidní ženy při léčbě Gynipralem[®]

Nejpočetnější skupinou těhotných žen, u kterých byla nasazena léčba lékem Gynipral[®] byla ve věku mezi 26 – 30 lety. Za oba roky současně to bylo celkem téměř 47%. Celkem se jednalo o 38 žen (100,0%), z nichž za rok 2008 bylo prvorodiček 11 (28,9%), druhorodiček 5 (13,2%) a 0 vícero diček (0,0%). V roce 2009 se počet této skupiny gravidních žen zvýšil. Prvorodiček bylo 13 (34,2%), druhorodiček 10 (26,3%) a vícero dička nebyla žádná (0,0%). Viz tbl. č. 7 a obr. 1.

Kritérium č. 2: *Po kolikáté je žena těhotná při léčbě Gynipralem[®]*

Tab. č. 8 Po kolikáté je žena těhotná při léčbě Gynipralem[®]

	2008		2009		Celkem	
Primigravida	21	58,3%	28	62,2%	49	60,5%
Sekundigravida	12	33,3%	14	31,1%	26	32,1%
Tercigravida a více	3	8,3%	3	6,7%	6	7,4%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



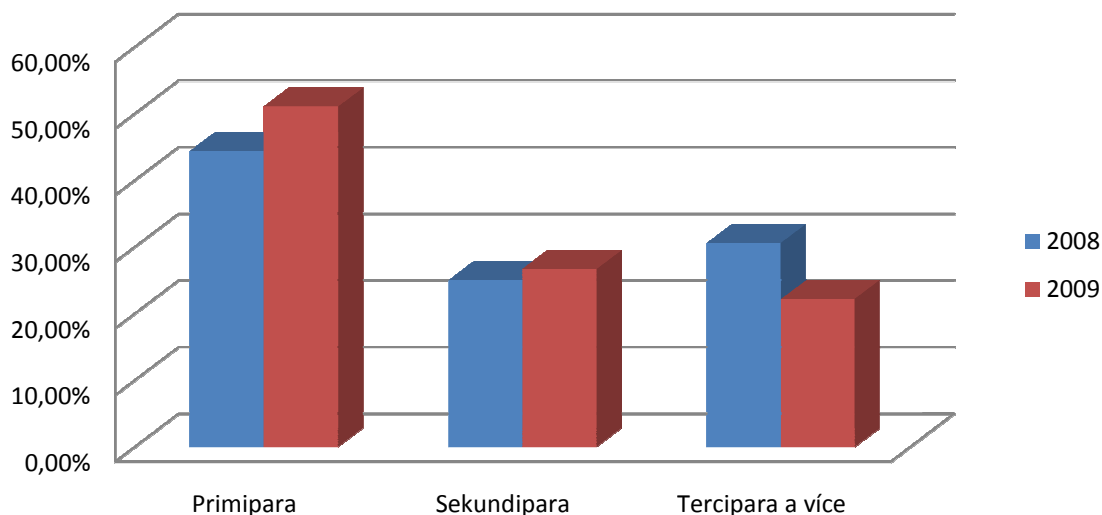
Obrázek 2 Graf po kolikáté je žena těhotná (při léčbě Gynipralem[®])

Dle mého výzkumného šetření je patrné, že nejpočetnější skupinu žen tvoří primigravidy (60,5%). Z toho v roce 2008 to bylo 58,3% a v roce 2009 to bylo 62,2%. Dále se jedná o sekundigravidy – celkem ve 32,1% za oba roky (2008 a 2009). A téměř 7,5% žen za oba roky (2008 a 2009), které užívaly Gynipral[®], byly těhotné po třetí a více. Viz tbl. č. 8 a obr. 2.

Kritérium č. 3: *Po kolikáté bude žena rodit (po terapii Gynipralem[®])*

Tab. č. 9 Po kolikáté bude žena rodit (po terapii Gynipralem[®])

	2008		2009		Celkem	
Primipara	16	44,4%	23	51,1%	39	48,1%
Sekundipara	9	25,0%	12	26,7%	21	25,9%
Tercipara a více	11	30,6%	10	22,2%	21	25,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



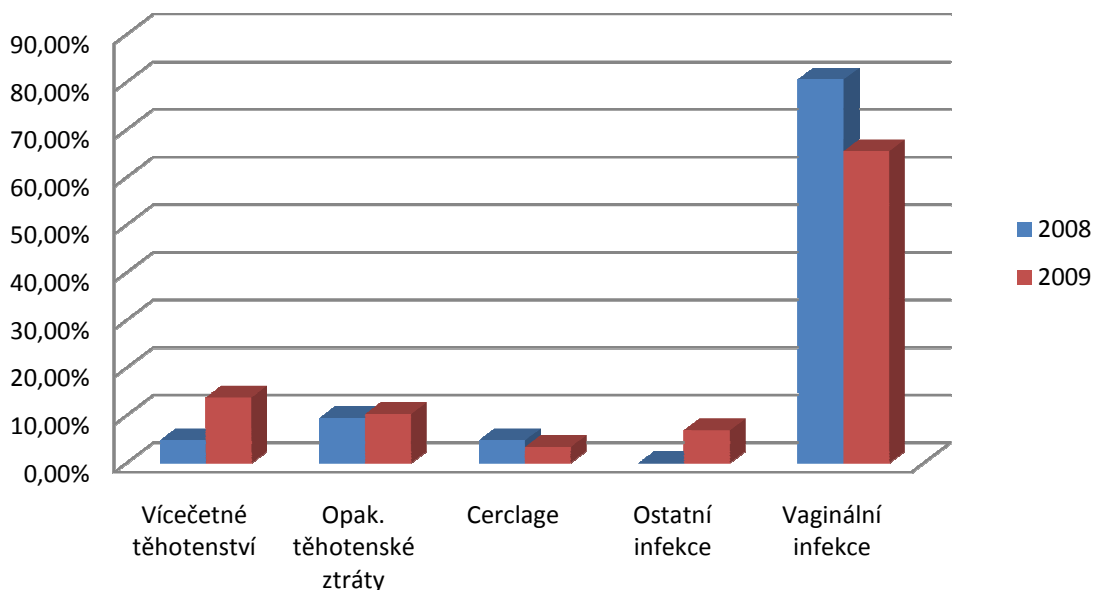
Obrázek 3 Graf po kolikáté bude žena rodit (při terapii Gynipralem®)

Nejčastěji se jednalo o ženy, které budou rodit poprvé, celkem 48,1%. Z toho 44,4% za rok 2008 a 51,1% za rok 2009. U sekundipar to bylo ve 25,9%. Pro rok 2008 25,0% a pro rok 2009 26,7%. Tercipar a vícepar dohromady bylo také celkově 25,9%. Za rok 2008 to bylo 30,6% a za rok 2009 již 22,2%. Viz tbl. č. 9 a obr. 3.

Kritérium č. 4: *Indikace pro nasazení léku Gynipral®*

Tab. č. 10 Indikace pro nasazení léku Gynipral®

	2008		2009		Celkem	
	počet	procento	počet	procento	počet	procento
Vícečetné těhotenství	1	4,8%	4	13,8%	5	10,0%
Opak. těhotenské ztráty	2	9,5%	3	10,3%	5	10,0%
Cerclage	1	4,8%	1	3,4%	2	4,0%
Ostatní infekce	0	0,0%	2	6,9%	2	4,0%
Vaginální infekce	17	80,6%	19	65,5%	36	72,0%
Celkem	21	100,0%	29	100,0%	50	100,0%



Obrázek 4 Graf indikace pro nasazení tokolýzy Gynipralem®

Zde jsem posuzovala příčinu vzniku předčasných kontrakcí vzhledem k ostatním okolnostem. V 80% mi vyšlo, že pravděpodobnou příčinou předčasného porodu může být vaginální infekce. Druhou nejčastější možnou příčinou vzniku předčasných kontrakcí bylo vícečetné těhotenství, celkem v 10,0% (což je 5 případů za oba roky 2008 i 2009). V dalších 10,0% (také 5 případů za oba roky) to byly opakované těhotenské ztráty. Viz. tbl.č.10 a obr.4.

Pro toto zjištění jsem si stanovila hypotézu č. 1. Cílem této hypotézy bylo posoudit, zda je statisticky významné, že pravděpodobná indikace k tokolýze Gynipralem® u předčasných děložní kontrakcí je vaginální infekce.

H_A – Indikace pro nasazení Gynipralu® není vždy stejná. Nejčastějším důvodem je vaginální infekce.

H₀ – Indikace pro nasazení Gynipralu® je vždy stejná.

Pro ověření hypotézy bylo použito testování rozdílů četností.

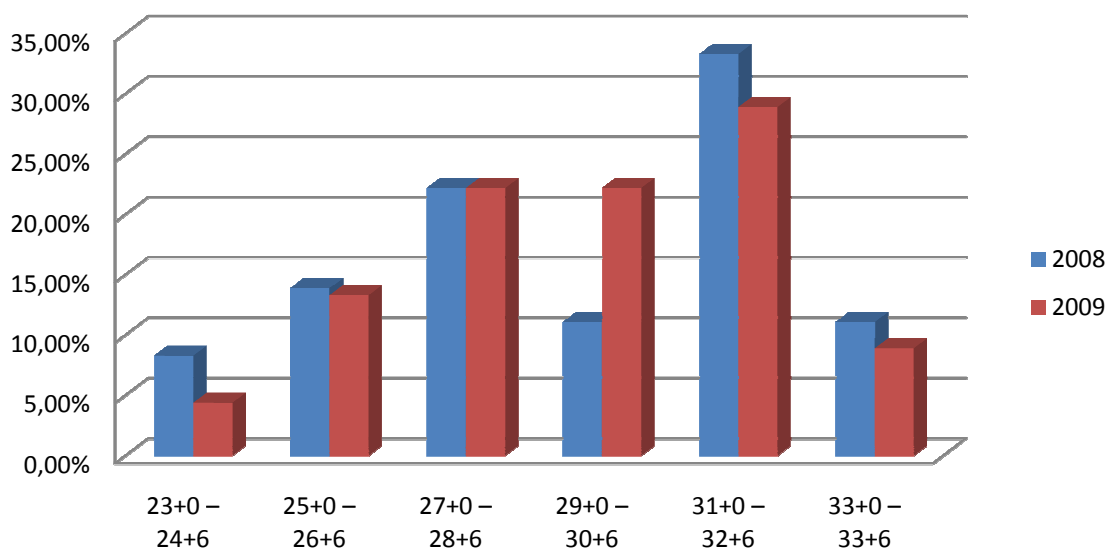
Závěr:

Při porovnání výsledku $\chi^2 = 23,17$ a kritické hodnoty 3,84 a výsledku $u = 4,84$ a kritické hodnoty 1,96 pozoruji, že hodnoty výrazně překračují kritickou hranici, proto **H_A přijímám**. Prokázala jsem, že rozdíl je statisticky významný. Pravděpodobnou příčinou vzniku předčasných kontrakcí je vaginální infekce.

Kritérium č. 5: *Nasazení léku Gynipral[®]* (v týdnech)

Tab. č. 11 Nasazení léku Gynipral[®] (v týdnech)

	2008		2009		Celkem	
	počet	podíl (%)	počet	podíl (%)	počet	podíl (%)
23+0 – 24+6	3	8,3%	2	4,4%	5	6,2%
25+0 – 26+6	5	13,9%	6	13,3%	11	13,6%
27+0 – 28+6	8	22,2%	10	22,2%	18	22,2%
29+0 – 30+6	4	11,1%	10	22,2%	14	17,3%
31+0 – 32+6	12	33,3%	13	28,9%	25	30,9%
33+0 – 33+6	4	11,1%	4	8,9%	8	9,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



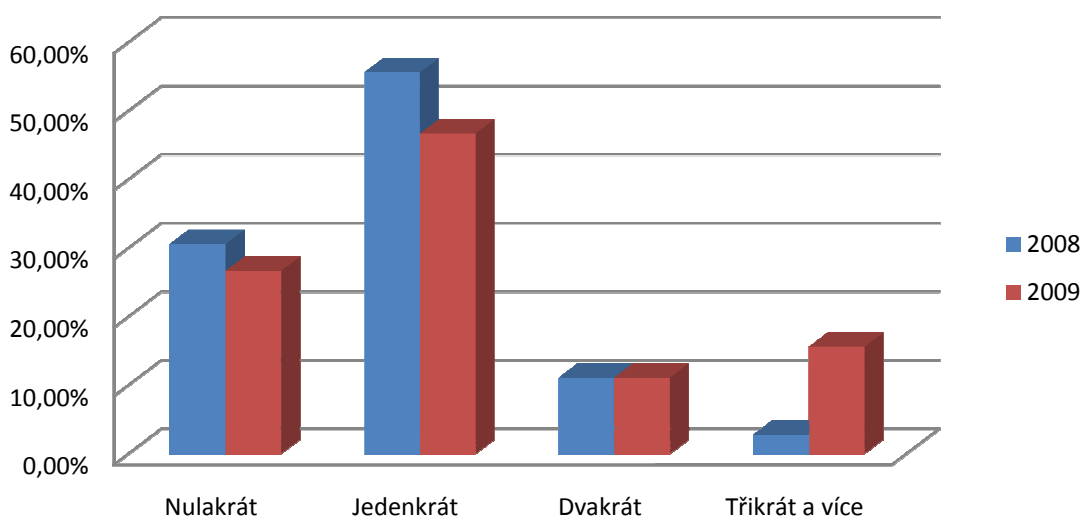
Obrázek 5 Graf nasazení léku Gynipral[®] (v týdnech)

Tokolytikum Gynipral[®] (β_2 -sympatomimetikum) se nasazuje od 24. týdne + 0 dnů gravidity až do 33. týdne + 6 dní gravidity. Z mého šetření vyplývá, že v období od 23. – 24. týdne + 6 dnů se Gynipral[®] nasadil celkem v 6,2%. Největší skupina žen je zastoupena v období od 31. + 0 týdne až 32. + 6 týdne gravidity, a to v 30,9%. Viz. tbl. č. 11 a obr. 5.

Kritérium č. 6: Četnost intravenózního podávání léku Gynipral[®]

Tab. č. 12 Četnost intravenózního podávání léku Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Nulakrát	11	30,6%	12	26,7%	23	28,4%
Jedenkrát	20	55,6%	21	46,7%	41	50,6%
Dvakrát	4	11,1%	5	11,1%	9	11,1%
Třikrát a více	1	2,8%	7	15,6%	8	9,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



Obrázek 6 Graf četností intravenosního podávání léku Gynipral[®]

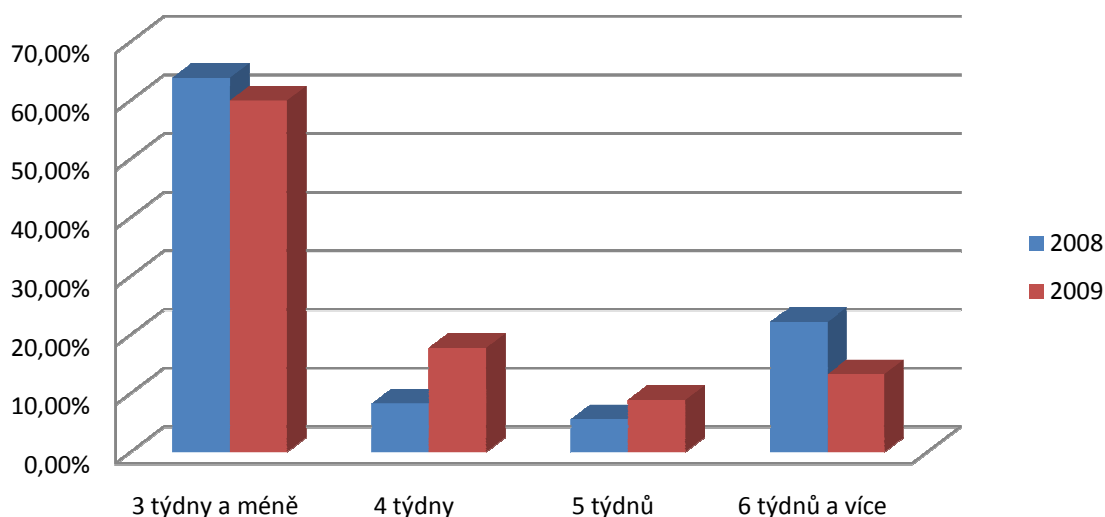
Při mém výzkumném šetření jsem zjistila, že podávání Gynipralu[®] se nezdá obojité bez opakovaného nasazení infuzní aplikace. Zjistila jsem, že lékaři vysadí Gynipral[®] v infúzi, předepíší ho perorálně, ale záhy (i již za několik hodin) jsou nuceni vrátit se k i.v. podávání. Důvodem je opakovaný výskyt již utlumených kontrakcí. Po podání Gynipralu[®] parenterálně došlo ve 100,0% případů k opětovnému zklidnění dělohy. Za rok 2008 se musel nasazovat Gynipral[®] i.v. třikrát a více – v jednom případě, což je 2,8% (bylo to přesněji čtyřikrát, celková doba podávání byla od 24. týdne až do 34. týdne 59 dní, porod byl včasný, císařským řezem, novorozenec byl fyziologický, hmotnost 3890g a míra 52 cm, pH 7,23, Apgar skóre 8,9,9). Za rok 2009 se musel Gynipral[®] nasazovat třikrát a více v 7 případech, tzn. v 15,6%. Léčba vždy trvala až do 34. týdne, v 6 sledovaných vzorcích se jednalo o včasný spontánní porod per vaginam, kdy novorozenec byl fyziologický (porody se pohybovaly od 38. – 39. týdne gravidity. V jednom případě jsem zaznamenala partus praematurus ve 35. týdnu

gravidity, vedený per vaginam, novorozenec vážil 2180 a měřil 45 cm, pH 7,45, Apgar skóre 9,10,10. Celkem za oba roky ve 28,4% nebylo nutné i.v. aplikaci vůbec nasadit. Terapie Gynipralem[®] per os stačila ke zklidnění děložních kontrakcí. Viz. tbl. č. 12 a obr. 6.

Kritérium č. 7: Celková délka užívání léku Gynipral[®]

Tab. č. 13 Celková délka užívání léku Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
3 týdny a méně	23	63,9%	27	60,0%	50	61,7%
4 týdny	3	8,3%	8	17,8%	11	13,6%
5 týdnů	2	5,6%	4	8,9%	6	7,4%
6 týdnů a více	8	22,2%	6	13,3%	14	17,3%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



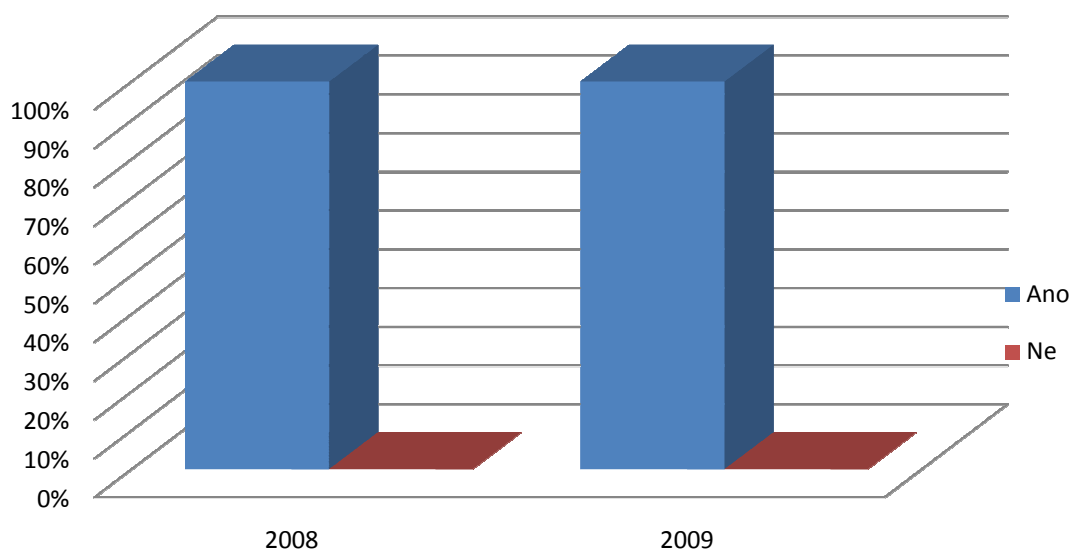
Obrázek 7 Graf rozložení celkové délky užívání léku Gynipral[®]

Nejčetnější je skupina žen, která užívala Gynipral[®] 3 týdny a méně, a to v 61,7%. To svědčí o tom, že se lékaři snažili zatěžovat organismus matky i dítěte na nezbytně nutnou dobu a po vymizení příznaků hrozícího předčasného porodu, byla terapie vysazena a nebo se s tokolýzou Gynipralem začalo až ve 31. týdnu a podávání bylo ukončeno ve 34. týdnu (15 případů za rok 2008 a 17 případů za rok 2009). Celkem 4 týdny se Gynipral[®] podával v 13,6% a 5 týdnů v 7,4%. Viz. tbl. č. 13 a obr. 7.

Kritérium č. 8: *Současné podávání jiného tokolytika – Magnesium lacticum[®], při léčbě lékem Gynipral[®]*

Tab. č. 14 Současné podávání jiného tokolytika – Magnesium lacticum[®], při léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Ano	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%
Ne	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



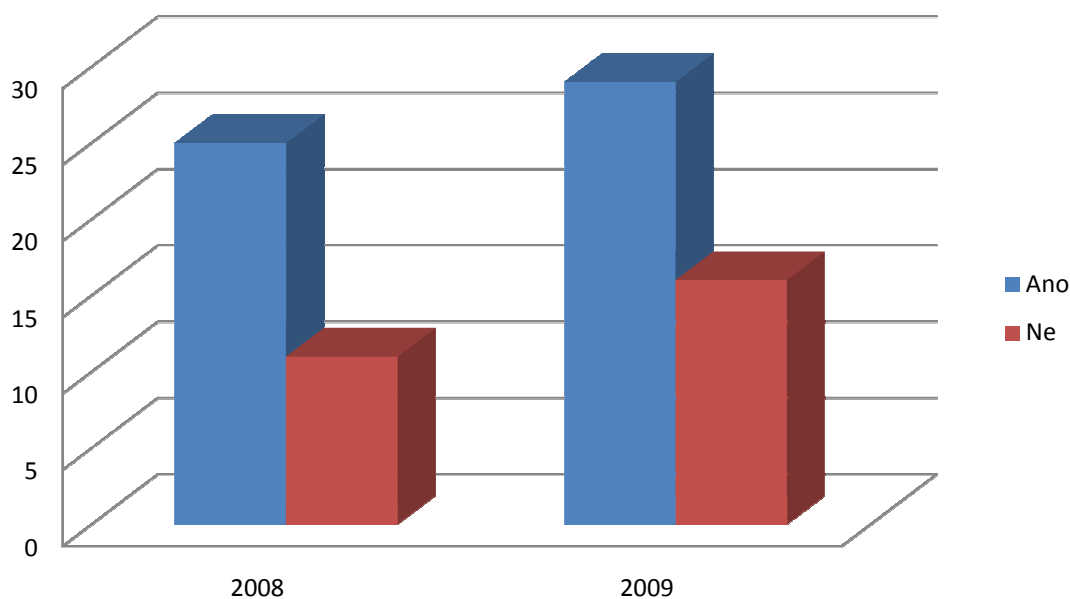
Obrázek 8 Graf současného podávání jiného tokolytika – Magnesium lacticum[®], při léčbě lékem Gynipral[®]

Nedostatek magnesia vede ke zvýšenému riziku potratu a předčasného porodu. Zvyšuje se totiž děložní tonus, který se projeví kontrakcemi či pobolíváním podbřišku. Může to vést k PROM a inkompetenci děložního hrdla. U nás není účinnost magnesia na prevenci předčasného porodu potvrzena. I přesto je podáván, a považován za nejbezpečnější. Pravděpodobně i pro to, je současné podávání magnesia ve 100,0% případů s diagnózou hrozícího předčasného porodu. Viz tbl. č. 14 a obr. 8.

Kritérium č. 9: *Současné podávání Isoptinu[®], při léčbě lékem Gynipral[®]*

Tab. č. 15 Současné podávání Isoptinu[®], při léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Ano	25	69,4%	29	64,4%	54	66,7%
Ne	11	30,6%	16	35,6%	27	33,3%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



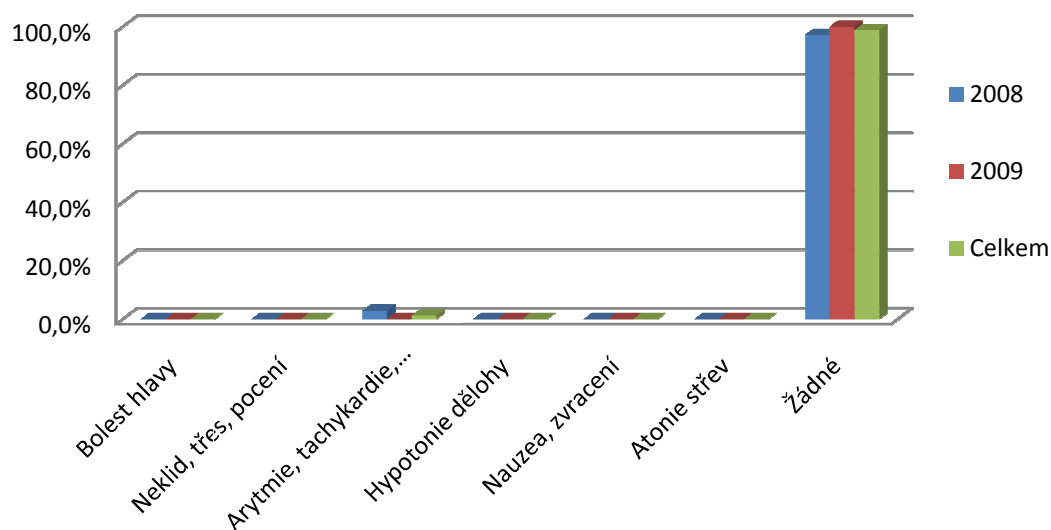
Obrázek 9 Graf současného podávání Isoptinu[®], při léčbě lékem Gynipral[®]

Isoptin[®] (verapamilhydrochlorid) patří do skupiny blokátorů kalciového kanálu. V praxi se používá ke snížení myokardiální toxicity β -mimetik, snižuje influx kalcia do myoplazmy srdeční svaloviny, a tím riziko ischemických nekróz. Indikuje se u některých těhotných při podávání Gynipralu[®], pokud se objeví např. třes, palpitace, tachykardie atd. Isoptin[®] se současně s Gynipralem[®] podával celkem v 66,7% a ve 33,3% nebylo jeho podávání nutné. Viz. tbl. č. 15 a obr. 9.

Kritérium č. 10: *Možné nežádoucí účinky léku Gynipral[®] (které již byly dosavadním výzkumem zjištěny)*

Tab. č. 16 Možné nežádoucí účinky léku Gynipral[®] (které již byly dosavadním výzkumem zjištěny)

	2008		2009		Celkem	
Bolest hlavy	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Neklid, třes, pocení	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Arytmie, tachykardie, periferní vasodilatace	1	2,8%	0	0,0%	1	1,2%
Hypotonie dělohy	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Nauzea, zvracení	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Atonie střev	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Žádné	35	97,2%	45	0,0%	80	98,8%
Celkem	36	100,0%	45	0,0%	81	100,0%



Obrázek 10 Graf výskytu možných nežádoucích účinků po Gynipralu[®]

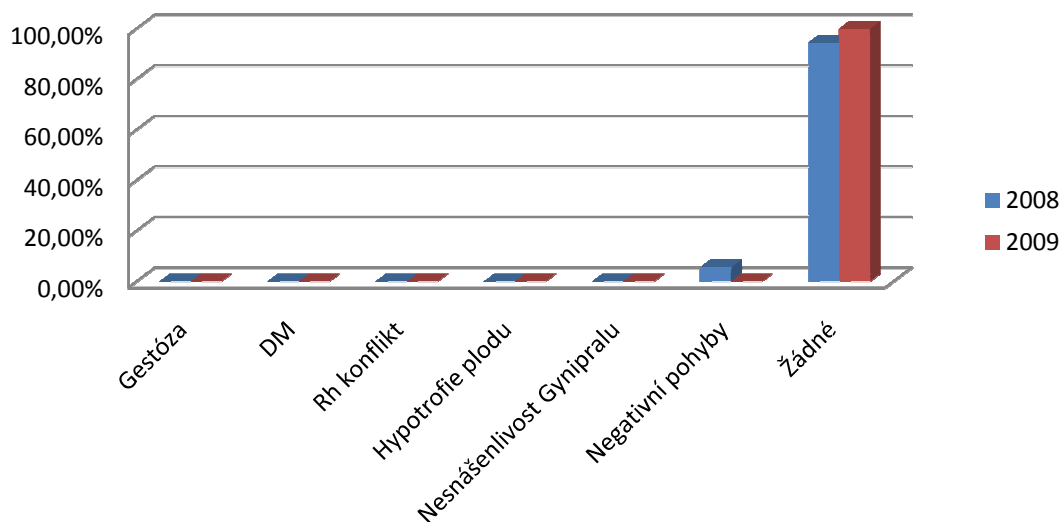
Udává se, že při podávání Gynipralu[®] (s účinnou látkou – hexoprenalin) se u pacientek objevuje celá řada nežádoucích účinků. Při mém výzkumném šetření jsem zaznamenala pouze 1 případ (1,2%), kdy se objevila tachykardie a hypertenze u matky, o které byl v dokumentaci proveden záznam od lékaře. Těhotná žena byla dále sledována, Gynipral[®] byl následně

vysazen na dva dny, pak se pokračovalo dál v terapii. Tentokrát již bez nežádoucích účinků. Protože se v 66,7% s Gynipralem[®] současně podával i Isoptin[®], domnívala jsem se, že to bylo z důvodu třesu a neklidu pacientky. Bohužel jsem o tomto typu nežádoucích účinků nedohledala lékařský záznam ve zdravotnické dokumentaci. Proto nebyl zahrnut do výsledků mého šetření. Viz. tbl. č. 16 a obr. 10.

Kritérium č. 11: *Důvod předčasného ukončení podávání léku Gynipral[®]*

Tab. č. 17 Důvod předčasného ukončení podávání léku Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Gestóza	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
DM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Rh konflikt	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hypotrofie plodu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Nesnášenlivost Gynipralu	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Negativní pohyby	2	5,6%	0	0,0%	2	2,5%
Žádné	34	94,4%	45	100,0%	79	97,5%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



Obrázek 11 Graf důvodu předčasného ukončení podávání léku Gynipral[®]

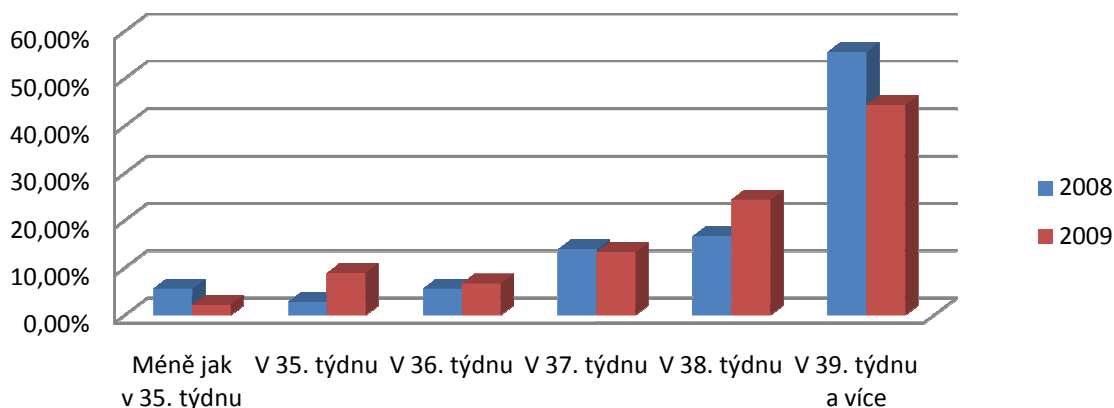
Z těchto výsledků je patrné, že důvod předčasného ukončení podávání Gynipralu[®] byl pouze ve dvou případech za rok 2008 (5,6%). V obou případech se jednalo o stav, kdy těhotné ženy hlásily, že necítí pohyby plodu. Po vysazení Gynipralu[®] se pohyby opět objevily. CTG záznam byl při kontrole normální. V prvním případě se Gynipral[®] nasadil ve 30. týdnu + 3 dny, podával se celkem 3 dny per os, tzn. že k vysazení došlo v 30. týdnu + 6 dní. Porod začal spontánně v termínu porodu (v 39. týdnu a více), porod byl per vaginam, bez komplikací, stav novorozence byl fyziologický, Apgar skóre 9,10,10, pH 7,36. V tomto případě se současně s Gynipralem[®] podával i Isoptin[®].

Ve druhém případě šlo o situaci, kdy se lékaři k podávání Gynipralu[®] opětovně vrátili pro trvající riziko předčasného porodu, celkem se Gynipral[®] nasazoval 3 krát. Poprvé se nasadil per orálně v 31. týdnu + 0 den, doba podávání byla 4 dny; druhé podání plynule navazovalo a bylo intravenózní v 31. týdnu + 3 dny a doba podávání byla 2 dny. Po tomto podání byla aplikace přerušena pro subjektivní nepřítomnost pohybů a znovu zahájena na 7 dní ve 33. týdnu + 1 den. Podávání trvalo celkem 14 dní. Ukončeno bylo ve 34. týdnu. Nebyl současně podáván Isoptin[®]. Viz. tbl. č. 17 a obr. 11.

Kritérium č. 12: Termín porodu po léčbě lékem Gynipral[®]

Tab. č. 18 Termín porodu po léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Méně jak v 35. týdnu	2	5,6%	1	2,2%	3	3,7%
V 35. týdnu	1	2,8%	4	8,9%	5	6,2%
V 36. týdnu	2	5,6%	3	6,7%	5	6,2%
V 37. týdnu	5	13,9%	6	13,3%	11	13,6%
V 38. týdnu	6	16,7%	11	24,4%	17	21,0%
V 39. týdnu a více	20	55,6%	20	44,4%	40	49,4%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



Obrázek 12 Graf rozložení termínů porodu po léčbě lékem Gynipral®

Úspěšná tokolyza umožňuje oddálit předčasný porod alespoň o 48 hodin (což je doba potřebná pro indukci plicní zralosti kortikoidy a pro převoz těhotné ženy do perinatologického centra). Tato léčba představuje zásadní přelom v péči o předčasně narozené novorozence a přispívá významně ke snížení jejich mortality a morbidity. Z výzkumů vyplývá, že tokolytická léčba není po 48 hodinách účinná. Je to pravděpodobně pro to, že myometrium přestává být citlivé na tokolytika. Tato skutečnost se nazývá tachyfylaxe.

Při mém šetření jsem zjistila, že za rok 2008 porodilo celkem 5 žen tzn 13,9% předčasně, tzn. před dokončeným 37. týdnem gravidity. Za rok 2009 porodilo předčasně 8 žen (17,7%) z počtu 45 žen. Celkem za oba roky je to 13 žen (16,1%). Celkem v téměř 10,0% se jednalo o porod do 7 dnů po vysazení Gynipralu®. Za rok 2008 to bylo 8,4% a za rok 2009 to bylo 11,1%. V ostatních případech se jednalo o včasný porod v termínu (37. týden až 42. týden gravidity). Tbl. č. 18 a obr. 12.

Pro toto zjištění jsem si stanovila hypotézu č. 2. Cílem této hypotézy bylo posoudit, zda je statisticky významné, že po terapii Gynipralem je častější výskyt včasných porodů.

H_A – Po terapii Gynipralem® není výskyt předčasných a včasných porodů stejný. Nejčastěji se vyskytuje porod v termínu (včasný porod).

H₀ - Po terapii Gynipralem® je výskyt předčasných a včasných porodů stejný.

Pro ověření hypotézy bylo použito testování rozdílů četností.

Závěr:

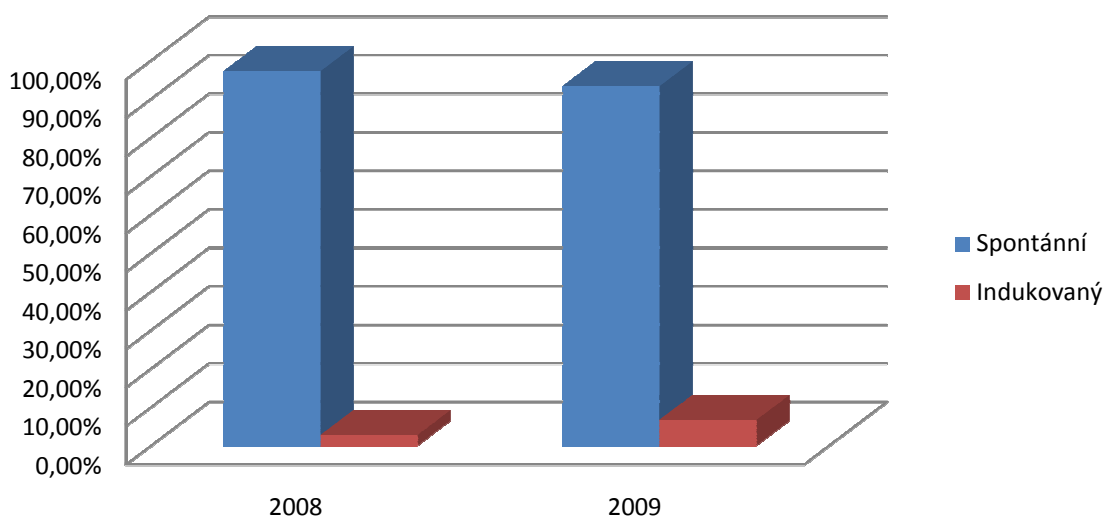
Při porovnání výsledku $\chi^2 = 37,26$ a kritické hodnoty 3,84 a výsledku $u = 6,11$ a kritické

hodnoty 1,96 pozorují, že hodnoty výrazně překračují kritickou hranici, proto H_A **přijímám**. Prokázala jsem, že rozdíl je statisticky významný a po terapii Gynipralem[®] není výskyt předčasných a včasných porodů stejný. Ve většině případů se docílí graviditu ukončit v termínu porodu.

Kritérium č. 13: *Po léčbě lékem Gynipral[®] byl porod*

Tab. č. 19 Po léčbě lékem Gynipral[®] byl porod

	2008		2009		Celkem	
Spontánní	35	97,2%	42	93,3%	77	95,1%
Indukovaný	1	2,8%	3	6,7%	4	4,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



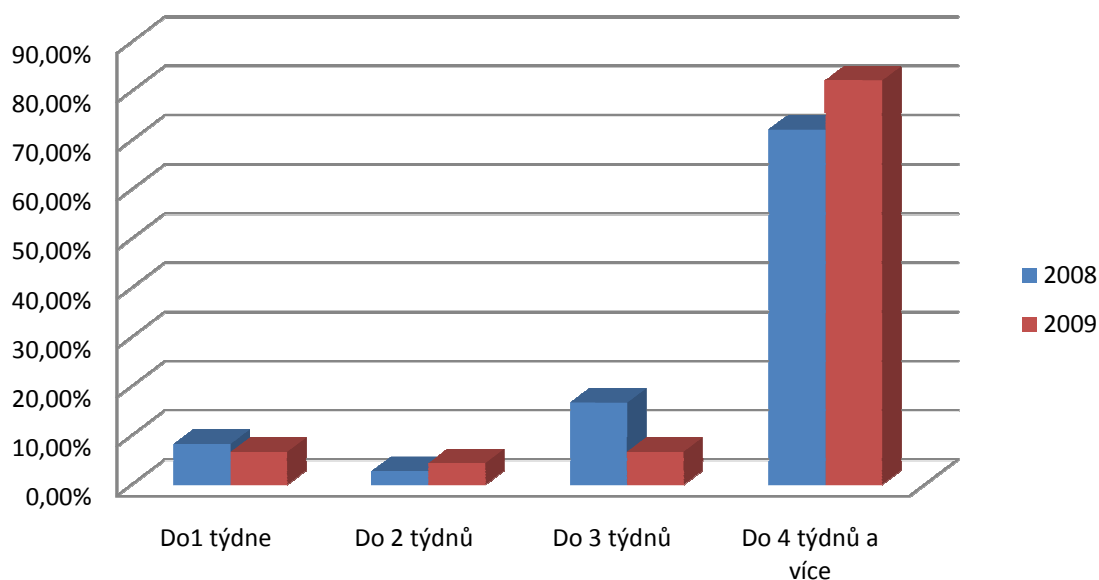
Obrázek 13 Graf o způsobu porodu po léčbě lékem Gynipral[®]

Porod po léčbě lékem Gynipral[®] byl v převážné většině případů spontánní. Za rok 2008 to je 97,2% a za rok 2009 pak 93,3%. Za oba roky je to 95,1%. Pro indukci se lékaři ve všech případech rozhodli, protože byla gravidní žena již po termínu porodu, celkem za oba roky to bylo ve 4,9%. Viz. tbl. č. 19 a obr. 13.

Kritérium č. 14: *Porod po vysazení léku Gynipral[®]*

Tab. č. 20 Porod po vysazení léku Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
Do 1 týdne	3	8,3%	3	6,7%	6	7,4%
Do 2 týdnů	1	2,8%	2	4,4%	3	3,7%
Do 3 týdnů	6	16,7%	3	6,7%	9	11,1%
Do 4 týdnů a více	26	72,2%	37	82,2%	63	77,8%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



Obrázek 14 Graf rozložení porodů po vysazení léku Gynipral[®]

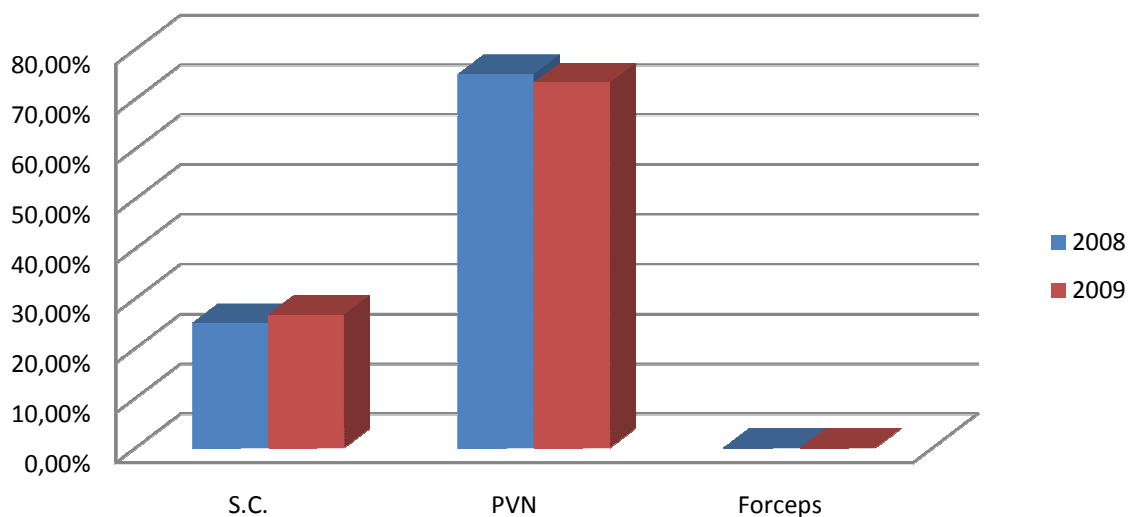
Biologická dostupnost Gynipralu[®] po per orálním podání je kolem 60%. Maximální množství v plazmě je dosaženo asi za 1 – 2 hodiny, biologický poločas je asi 4 – 6 hod. V biologicky aktivní formě se vylučuje asi 80% do 4 hodin ledvinami. Žlučí se vyloučí malé množství látky ve formě konjugovaných metabolitů. Při podávání doporučeným způsobem nebylo pozorováno hromadění přípravku v organismu. Z výsledků šetření je patrné, že do jednoho týdne po vysazení Gynipralu[®] porodila v roce 2008 skupina 3 žen (8,3%), za rok 2009 to byly také 3 ženy, 6,7%. Celkem za oba roky to bylo 7,4% gravidních žen. Dle

poznatků o Gynipralu[®] můžeme tedy říci, že v těchto celkem 7,4% bylo podávání Gynipralu[®] správné. V ostatních případech, které byly převážně v termínu porodu, či snad se jednalo o přenášení, indikace pro tokolýzu nebyla pravděpodobně vždy úplně v pořádku. Vzhledem k tomu, že ale lékař nikdy dopředu neví, kdy žena přesně porodí, tokolýzu raději nasadí, než aby riskoval předčasný porod. Navíc nevíme, zda by bez léčby předčasně neporodily. Bohužel nemůžeme mít soubor rodiček, o které se nepečuje, abychom to mohli porovnat. Viz. tbl. č. 20 a obr. 14.

Kritérium č. 15: *Způsob vedení porodu po léčbě lékem Gynipral[®]*

Tab. č. 21 Způsob vedení porodu po léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
S.C.	9	25,0%	12	26,7%	21	25,9%
PVN	27	75,0%	33	73,3%	60	74,1%
Forceps	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



Obrázek 15 Graf způsobu vedení porodu po léčbě lékem Gynipral[®]

Při rozhodování o způsobu porodu se lékař řídí řadou okolností. Posuzuje gestační věk, polohu plodu, zda se jedná o vícečetné či jednočetné těhotenství, zda je přítomna infekce, známky hypoxie plodu, zda byly podány kortikoidy a tokolytika, zda je oligohydramnion, preeklampsie, PROM s prodlouženým trváním odtoku PV atd. Ve všech případech provedení císařského řezu byl důvod v hrozící hypoxii plodu. Rozdíl incidence s.C. byl za oba roky

nevýznamný. Celkem se operační porod – s.C provedl ve 25,9%. Porod vaginální cestou byl celkem v 74,1% případů. Jiný způsob vedení porodu nebyl zaznamenán. Viz. tbl. č. 21 a obr.15.

Pro toto zjištění jsem si stanovila hypotézu č. 3. Cílem této hypotézy bylo posoudit, zda je statisticky významné, že po terapii Gynipralem je vyšší výskyt porodů per vaginam.

H_A – Po terapii Gynipralem[®] není výskyt všech uvedených způsobů vedení porodu stejný. Nejčastěji se vyskytuje porod per vaginam.

H_0 – Po terapii Gynipralem[®] je výskyt všech uvedených způsobů vedení porodu stejný.

Pro ověření hypotézy bylo použito testování rozdílů četností.

Závěr:

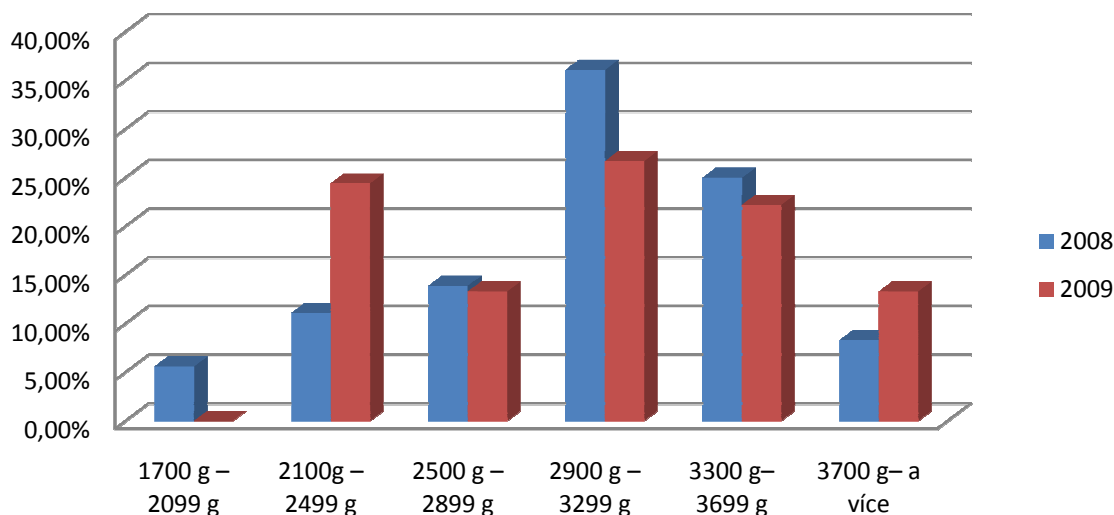
Při porovnání výsledku $\chi^2 = 18,63$ a kritické hodnoty 3,84 a výsledku $u = 4,33$ a kritické hodnoty 1,96 pozoruji, že hodnoty výrazně překračují kritickou hranici, proto H_A **přijímám**.

Prokázala jsem, že rozdíl je statisticky významný a po terapii Gynipralem[®] není výskyt předčasných a včasných porodů stejný. Ve většině případů se docílí graviditu ukončit v termínu porodu.

Kritérium č. 16: Váha novorozence po léčbě lékem Gynipral[®]

Tab. č. 22 Váha novorozence po léčbě lékem Gynipral[®]

	2008		2009		Celkem	
	počet	procento	počet	procento	počet	procento
1700 g – 2099 g	2	5,6%	0	0,0%	2	2,5%
2100g – 2499 g	4	11,1%	11	24,4%	15	18,5%
2500 g – 2899 g	5	13,9%	6	13,3%	11	13,6%
2900 g – 3299 g	13	36,1%	12	26,7%	25	30,9%
3300 g– 3699 g	9	25,0%	10	22,2%	19	23,5%
3700 g– a více	3	8,3%	6	13,3%	9	11,1%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%	81	100,0%



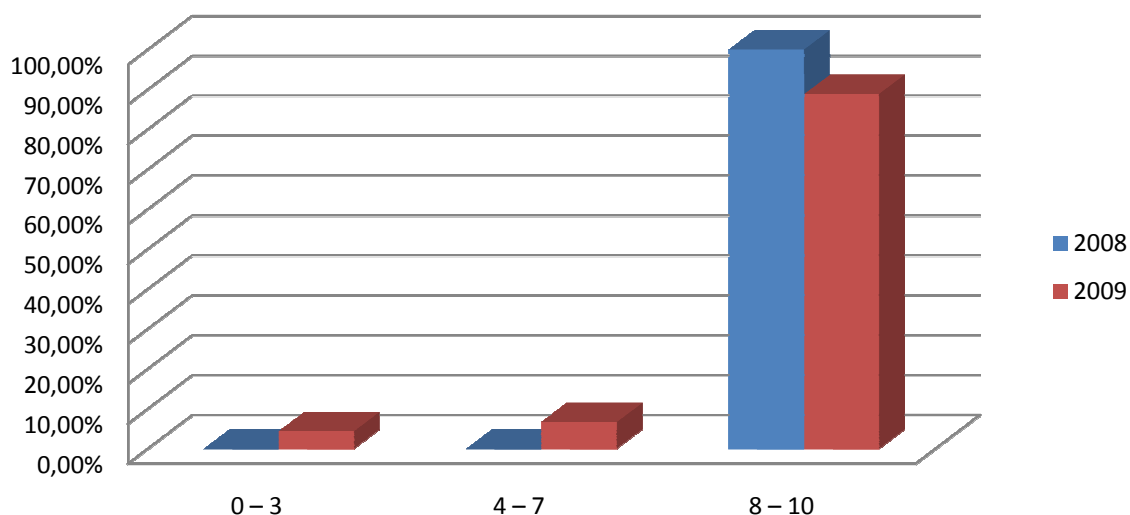
Obrázek 16 Graf vah novorozenců po léčbě lékem Gynipral®

Při frekvenční analýze předčasných porodů se přiřazuje k hodnocení nejen poslední týden gestace, ale také porod nezralého plodu s hraniční hmotností 2500 g včetně. Za rok 2008 se narodilo po léčbě Gynipralem® 16,7% dětí s porodní váhou pod 2500 g. Za rok 2009 to bylo 24,4% dětí. Viz. tbl. č. 22 a obr. č. 16.

Kritérium č. 17: *Apgar skóre po porodu s léčbou Gynipralem® v graviditě*

Tab. č.23 Apgar skóre po porodu po 1. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

	1. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	2	4,4%
4 – 7	0	0,0%	3	6,7%
8 – 10	36	100,0%	40	88,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%

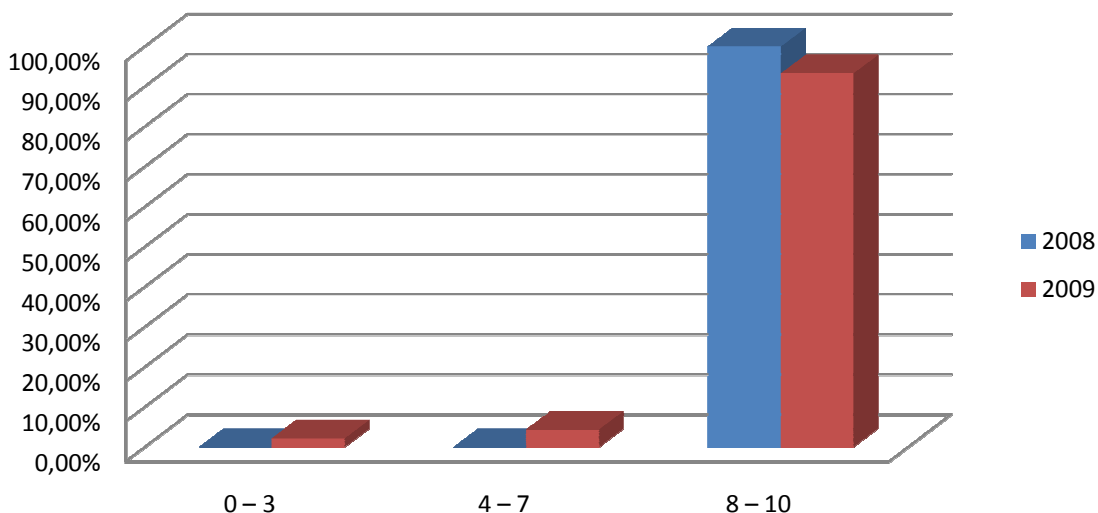


Obrázek 17 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 1. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

Z výsledků vyplývá, že v 1. minutě byly po porodu hodnoty Apgar skóre za rok 2008 v normálních mezích. Za rok 2009 bylo 4,4% novorozenců ohrožených těžkou asfyxií a v 6,7% mírnou až střední asfyxií. Viz. tbl. č. 23 a obr. 17.

Tab. č.24 Apgar skóre po porodu po 5. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

	5. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	1	2,2%
4 – 7	0	0,0%	2	4,4%
8 – 10	36	100,0%	42	93,3%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%

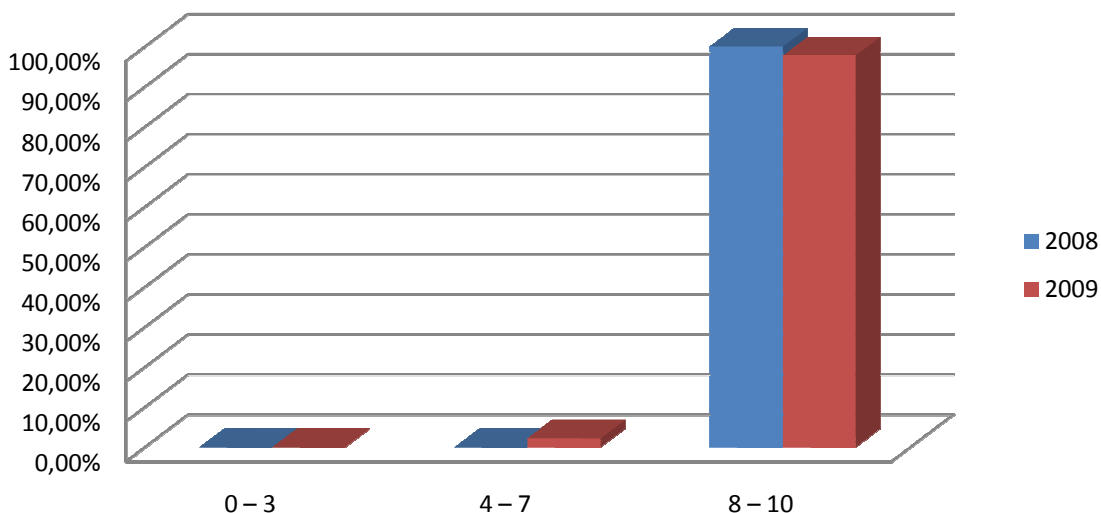


Obrázek 18 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 5. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

Z výsledků hodnocení Apgar skóre po 5. minutě po porodu je vidět, že v roce 2008 byly všichni novorozenci v mezích normy. V roce 2009 vykazovali novorozenci známky těžké porodní asfyxie ve 2,2% a ve 4,4% mírnou až střední asfyxií. Viz. tbl. č. 24 a obr. 18.

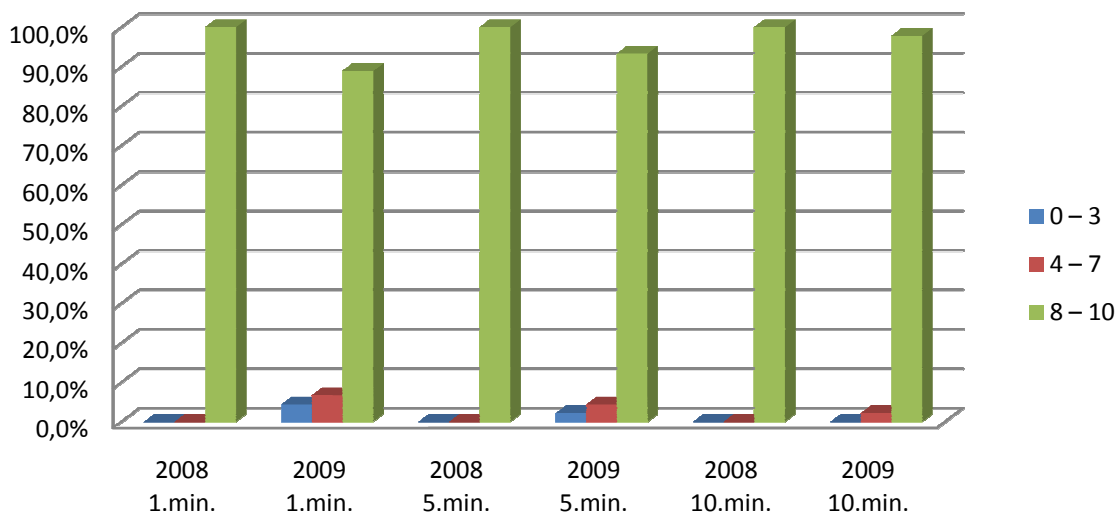
Tab. č.25 Apgar skóre po porodu po 10. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

	10. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	0	0,0%
4 – 7	0	0,0%	1	2,2%
8 – 10	36	100,0%	44	97,8%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%



Obrázek 19 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 10. minutě – s léčbou Gynipralem® v graviditě

Po 10. minutě po porodu byli novorozenci ve většině případů za oba roky již s fyziologickými hodnotami Apgar skóre. Pouze v roce 2009 ve 2,2% ještě vykazovali známky mírné až střední asfyxie. Viz. tbl. č. 25 a obr. 19.



Obrázek 20 Graf souhrnného vyhodnocení výsledků Apgar skóre po Gynipralu® za roky 2008 a 2009

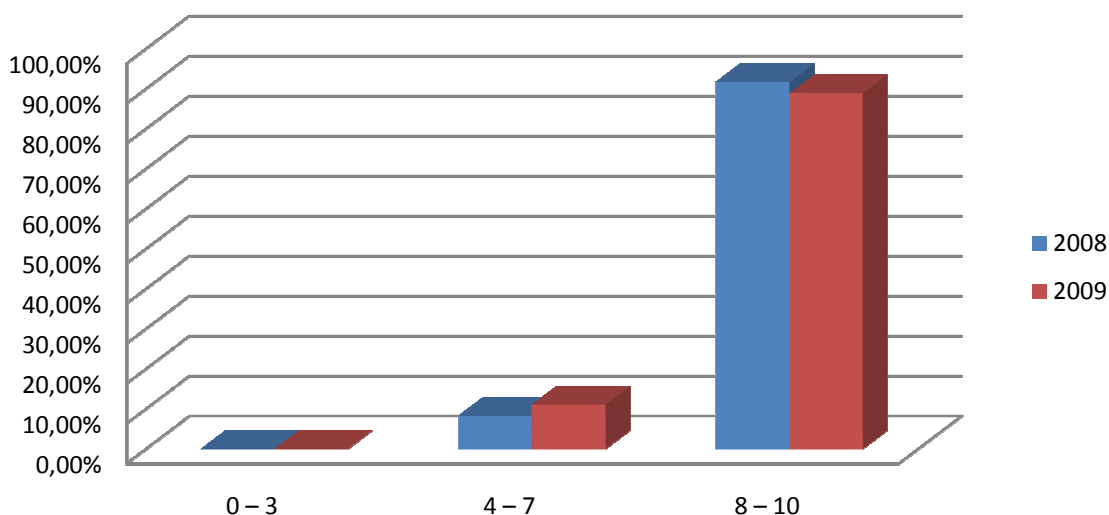
Shrnující výsledky hodnocení Apgar skóre po porodu – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě

K vlastnímu hodnocení stavu novorozence používáme skóre dle Apgarové. V ní se hodnotí srdeční frekvence, dýchání, svalový tonus, reakce na podráždění a barva. Každý příznak se hodnotí 0 – 2 body. Celkové skóre může dosahovat hodnot od 0 – 10 bodů. Čím dosáhne novorozenec většího počtu bodů, tím je jeho stav lepší. Hodnocení se provádí v 1., 5. a 10. minutě. Z mého šetření vyplývá, že při léčbě Gynipralem[®] v graviditě byly výsledky za rok 2008 lepší (vzhledem ke stavu novorozence). Ani jednou jsem nezaznamenala známky mírné či těžké formy asfyxie. V roce 2009 byly výsledky zajímavější. Ve dvou případech (4,4%) jsem zjistila těžkou porodní asfyxii po jedné minutě po porodu. V obou případech se jednalo o akutní operační porod, císařským řezem. Důvod provedení s.C. byla hypoxie plodu v 1. době porodní. Stav novorozenců po porodu byl kritický. Muselo dojít až k resuscitaci. Celkové hodnocení Apgar skóre prvního dítěte bylo 2,5,6; pH bylo pouhých 6,95. Ve druhém případě bylo Apgar skóre 1,3,9; pH 7,34. Ve třech případech (6,7%) jsem zaznamenala v 1. minutě po porodu mírnou či střední asfyxii. Všechny tři porody byly spontánní, per vaginam, pH se pohybovalo ve fyziologických mezích. V 5. minutě po porodu ještě jeden novorozenec získal Apgar skóre pouze 7. Po 10 minutách po porodu byli všichni tři novorozenci v dobrém stavu, Apgar skóre již bylo fyziologické. Viz. tbl. č. 23, 24, 25 a obr. 20.

Kritérium č. 18: *Apgar skóre po porodu bez léčby Gynipralem[®] v graviditě*

Tab. č.26 Apgar skóre po porodu po 1. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě

	1. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	0	0,0%
4 – 7	3	8,3%	5	11,1%
8 – 10	33	91,7%	40	88,9%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%

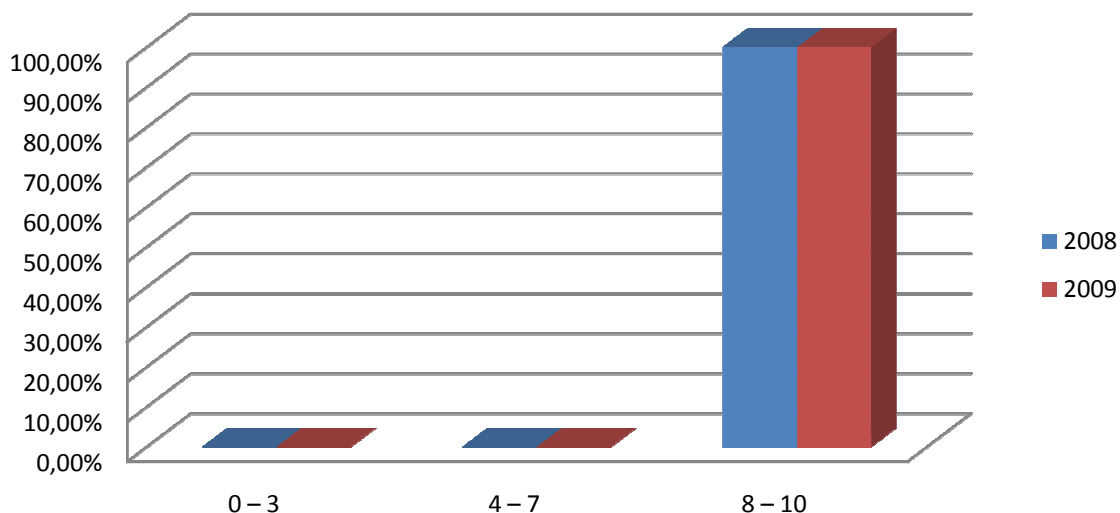


Obrázek 21 1 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 1. minutě – bez léčby Gynipralem® v graviditě

Z výsledků těchto hodnot je patrné, že za rok 2008 vykazovali známky mírné až střední asfyxie novorozenci v 8,3%. Ostatní novorozenci byli dle hodnocení Apgar skóre fyziologičtí. Za rok 2009 jsem zaznamenala patologii v 11,1% a to u skupiny novorozenců, kteří dosáhli součtu Apgar skóre v mezích 4 – 7. Viz tbl. č. 26 a obr. 21.

Tab. č. 27 Apgar skóre po porodu po 5. minutě – bez léčby Gynipralem® v graviditě

	5. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	0	0,0%
4 – 7	0	0,0%	0	0,0%
8 – 10	36	100,0%	45	100,0%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%

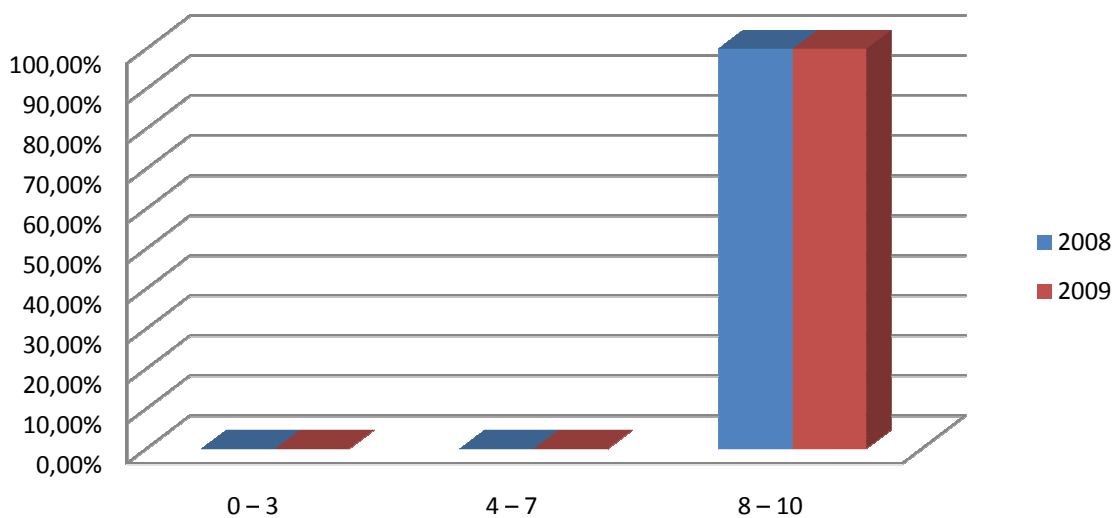


Obrázek 22 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 5. minutě – bez léčby Gynipralem® v graviditě

V 5. minutě po porodu dosahovali narození novorozenci za oba roky již fyziologické hodnoty Apgar skóre. Viz. tbl. č. 27 a obr. 22.

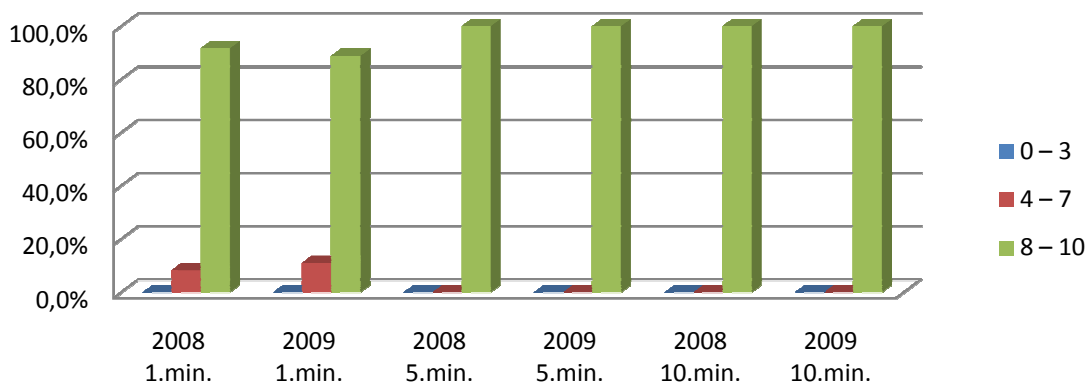
Tab. č.28 Apgar skóre po porodu po 10. minutě – bez léčby Gynipralem® v graviditě

	10. minuta			
	2008		2009	
0 – 3	0	0,0%	0	0,0%
4 – 7	0	0,0%	0	0,0%
8 – 10	36	100,0%	45	100,0%
Celkem	36	100,0%	45	100,0%



Obrázek 23 Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 10. minutě – bez léčby Gynipralem® v graviditě

Po 10. minutě po porodu dosahovali všichni novorozenci za oba roky již fyziologické hodnoty Apgar skóre. Viz. tbl. č. 28 a obr. 23.



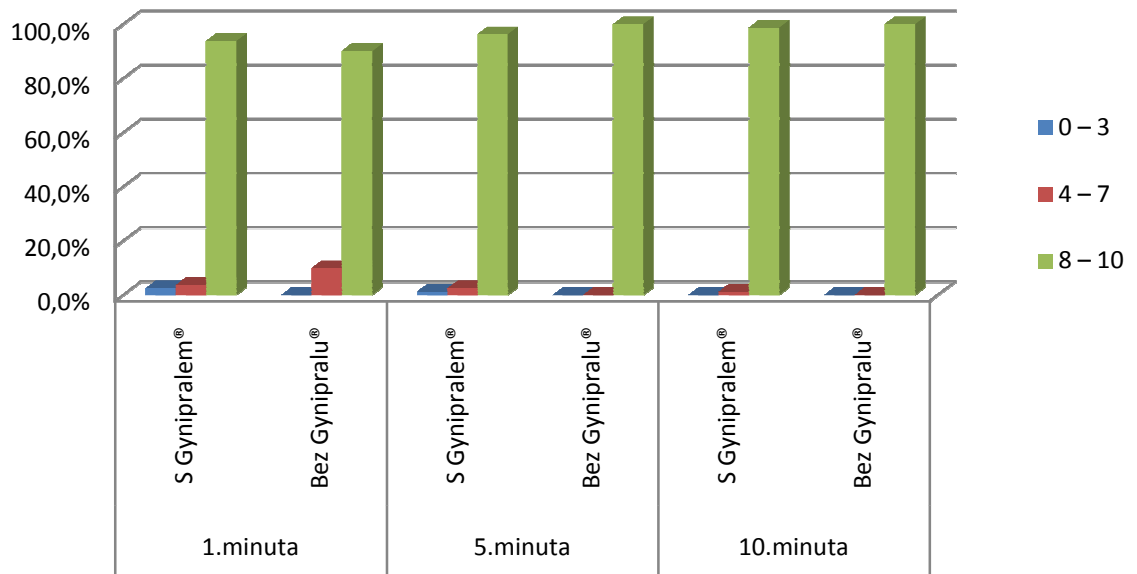
Obrázek 24 Graf shrnující výsledky hodnocení Apgar skóre za roky 2008, bez léčby Gynipralem®

Komentář k výsledkům hodnocení Apgar skóre po porodu – bez léčby Gynipralem® v graviditě

V roce 2008 byli z 36 porodů 3 novorozenci (8,3%), kteří po 1. minutě byli ohroženi mírnou či střední asfyxií, po spontánním porodu per vaginam. Jejich Apgar skóre dosahovalo shodně 7,8,9. Hodnoty pH byly u všech tří novorozenců ve fyziologickém rozmezí. V roce 2009 bylo takových případů 5 (11,1%). Ke snížení došlo pouze po první minutě, při dalším měření dosahovali všichni novorozenci normálních hodnot. pH novorozenců bylo fyziologické. Viz. tbl. č. 26, 27, 28 a obr. 24.

Tab. č. 29 Výsledky Apgar skóre po porodu souhrnně k porovnání (s léčbou i bez léčby Gynipralem®)

	1. minuta		5. minuta		10. minuta	
	S Gynipralem®	Bez Gynipralu®	S Gynipralem®	Bez Gynipralu®	S Gynipralem®	Bez Gynipralu®
0 – 3	2,5%	0,0%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%
4 – 7	3,7%	9,9%	2,5%	0,0%	1,2%	0,0%
8 – 10	93,8%	90,1%	96,3%	100,0%	98,8%	100,0%
Celkem	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Obrázek 25 Graf výsledků Apgar skóre bez Gynipralel® a s Gynipralel® za roky 2008 a 2009

Z těchto údajů je patrné, že výsledky jsou téměř stejné. V první minutě novorozenci dosáhli největších rozdílů v porovnání s terapií Gynipralel® a bez Gynipralel®. V 1. kategorii (0 – 3 body) jsem zachytila 2,5% novorozenců (s Gynipralel®), bez Gynipralel® nebyl žádný novorozenec. Ve 2. kategorii (4 – 7 bodů) jsem zjistila po léčbě Gynipralel® 3,7% a ve sledovaném vzorku novorozenců bez léčby Gynipralel® bylo až 9,9% dětí. Ve 3. kategorii (8 – 10 bodů) byl již rozdíl mezi výsledky u dětí s terapií a bez pouhá 3,7%. V 5. minutě po porodu byly výsledky bez terapie Gynipralel® u dětí již fyziologické. Novorozenci po léčbě Gynipralel® dosáhly v 1,2% 0 – 3 body a ve 2,5% získali 4 – 7 bodů. V 10. minutě jsem zachytila jen v 1,2% dosažení 4 – 7 bodů u novorozenců po podávání Gynipralel®. Ostatní hodnoty byly již ve fyziologických mezích. Viz. tbl. č. 29 a obr. 25.

Pro porovnání výsledků Apgar skóre po porodu po terapii hexoprenaliemu a bez něj jsem si stanovila hypotézu č. 4. Zjistila jsem, že nejvýraznější rozdíl je v hodnotách po 1. minutě, proto jsem se pokusila statisticky vypočítat významnost rozdílu v této době po porodu. Cílem hypotézy bylo tedy posoudit, zda je statisticky významný rozdíl hodnot Apgar skóre po 1. minutě s terapií Gynipralel® a bez terapie Gynipralel®.

H_A – Po terapii Gynipralem[®] není stejný výsledek Apgar skóre jako bez terapie Gynipralem[®].

H_0 – Po terapii Gynipralem[®] je stejný výsledek Apgar skóre jako bez terapie Gynipralem[®].

Pro ověření hypotézy jsem použila Chí-kvadrát test.

Výsledky:

Hodnota vypočítaná: 4,66

Tabulková hodnota funkce CHIINV: 5,99

Počet stupňů volnosti:(r-1) (c-1) 2

Hladina významnosti: 0,05

Závěr:

Výsledek vypočítané hodnoty 4,66 je nižší než tabulková hodnota funkce CHIINV 5,99. Proto H_A **zamítám**. Prokázala jsem, že rozdíl hodnot Apgar skóre s Gynipralem[®] či bez Gynipralu[®] je statisticky nevýznamný.

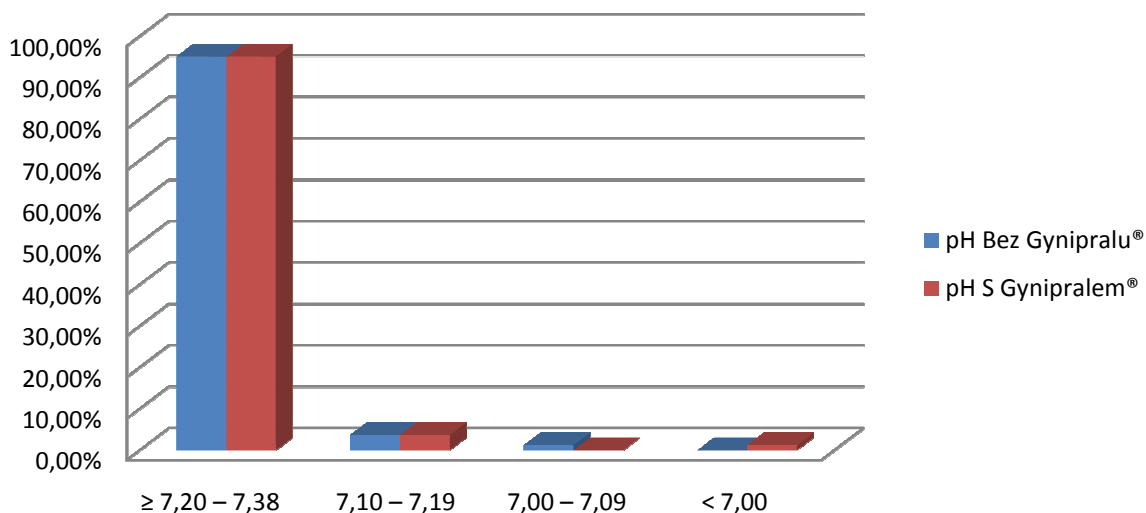
Kritérium č. 19: *pH plodu z arteriální krve po porodu*

Tab. č. 30 pH plodu z arteriální krve po porodu (jednotlivě)

pH	2008				2009			
	Bez Gynipralu [®]		S Gynipralem [®]		Bez Gynipralu [®]		S Gynipralem [®]	
≥ 7,20 – 7,38	33	91,7%	36	100,0%	44	97,8%	41	91,1%
7,10 – 7,19	2	5,5%	0	0,0%	1	2,2%	3	6,7%
7,00 – 7,09	1	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
< 7,00	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,2%
Celkem	36	100,0%	36	100,0%	45	100,0%	45	100,0%

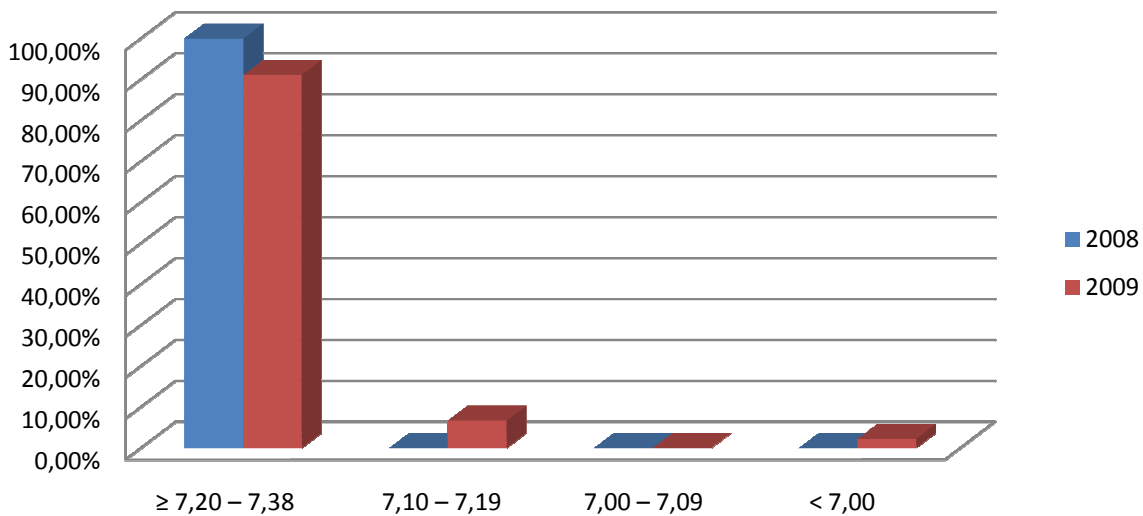
Tab. č. 31 Souhrn hodnot pH z arteriální krve novorozence za rok 2008 a 2009

pH	2008 + 2009			
	S Gynipralem [®]		Bez Gynipralu [®]	
≥ 7,20 – 7,38	77	95,1%	77	95,1%
7,10 – 7,19	3	3,7%	3	3,7%
7,00 – 7,09	0	0,0%	1	1,2%
< 7,00	1	1,2%	0	0,0%
Celkem	81	100,0%	81	100,0%

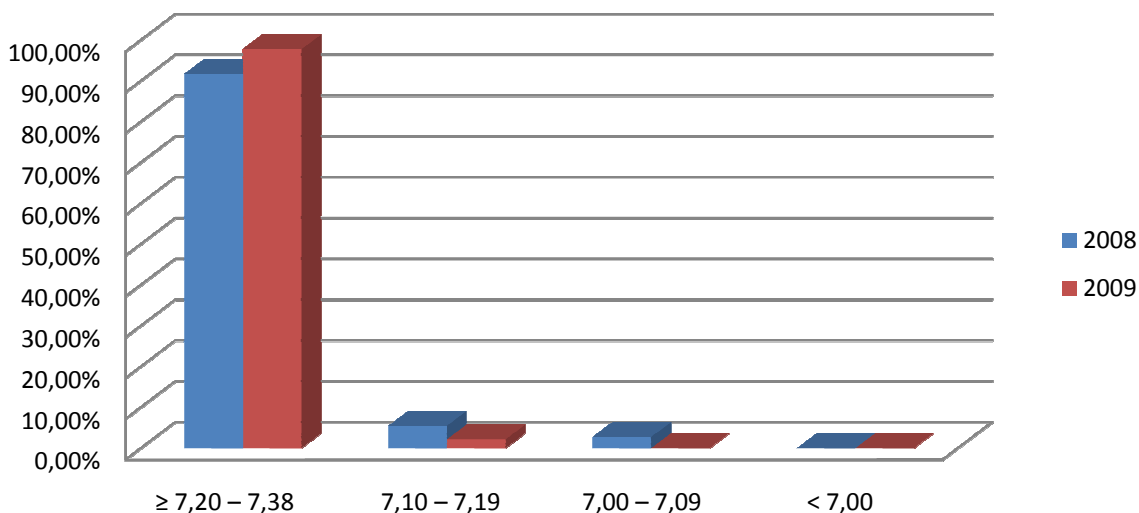


Obrázek 26 Graf shrnující hodnoty pH z arteriální krve novorozence za roky 2008 a 2009

Z těchto výsledků vyplývá, že léčba Gynipralem[®] nemá vliv na ovlivnění hodnot pH plodu po porodu. Všechny sledované vzorky dosáhly téměř shodných výsledků. Viz. tbl. č. 30,31 a obr. 26.



Obrázek 27 Graf pH plodu z arteriální krve po porodu s terapií Gynipralem[®]



Obrázek 28 Graf pH plodu z arteriální krve po porodu bez terapie Gynipralem®

Za fyziologické hodnoty pH plodu po porodu jsou považovány ty, které jsou v rozmezí od 7,20 – 7,38. Z výzkumného šetření vyplývá, že toto kritérium splnila naprostá většina případů za oba roky. Nerozhoduje ani to, zda těhotná užívala v graviditě Gynipral®.

pH 7,10 – 7,19 z pupečnickové arterie svědčí pro mírný stupeň hypoxie. Hodnoty můžeme považovat ještě za fyziologické, protože vlivem kontrakcí za porodu dochází ke snížení placentárního průtoku, a to vede ke snížení pH. Z mého šetření je patrné, že v obou sledovaných skupinách jsou výsledné hodnoty stejné.

Hodnoty pH z pupečnickové arterie 7,00 – 7,09 jsou již patologické. Zjistila jsem pouze jeden případ, 1,2%, kdy Gynipral® nebyl podáván.

Hodnoty pH pod 7,00 jsou považovány za jasně patologické, a ukazují na těžkou asfyxii a acidózu, která bývá většinou metabolická nebo smíšená. V této kategorii jsem také vyhledala pouze jeden případ s hodnotou pH 6,95. Těhotná žena užívala během gravidity Gynipral®. Jednalo se o včasný spontánní porod císařským řezem, kdy důvodem s.C. byla bradykardie plodu (hypoxie plodu) v první době porodní. Hypoxií bývá většinou nejvíce poškozen CNS. Při závažné perinatální asfyxii bývají poškozené i další orgány. V důsledku redistribuce krve může dojít až ke kardiopulmonálnímu selhání, poškození ledvin, jater, gastrointestinální dysfunkci. Rozsah poškození plodu závisí na trvání hypoxie. Viz. tbl. č. 30,31 a obr. 26,27,28.

7. DISKUSE

Výzkumné šetření mé diplomové práce bylo směřováno na to, jaký vliv má tokolýza – Gynipralem[®] (hexoprenalin) u hospitalizovaných žen na oddálení předčasného porodu. Šetření jsem prováděla na porodnicko – gynekologickém oddělení v Pardubické krajské nemocnici za roky 2008 a 2009. Zajímaly mne pouze pacientky se zachovalou plodovou vodou (tzn. s neporušeným vakem plodových blan), dále křivka rozložení porodů dle gestačních týdnů po vysazení Gynipralu[®], zajímaly mne nežádoucí účinky Gynipralu[®], jaká byla indikace k tokolýze Gynipralem[®], jaká byla délka podávání Gynipralu[®] (ať již infúzní či tabletová dohromady), jaký byl způsob ukončení gravidity atd. Zjišťovala jsem také výsledky Apgar skóre a pH z arteriální krve u novorozenců, kteří se během svého prenatalního života setkali s Gynipralem[®] či nikoliv.

K naplnění cílů jsem si stanovila čtyři hypotézy, které byly ověřovány retrospektivním výzkumem. Sestavila jsem si vlastní formulář s 19 kritérii, podle kterých jsem u vybraných pacientek vyhledávala údaje. Statistický soubor se skládal z 81 prvků.

V první hypotéze jsem předpokládala, že nejčastější příčinou nasazení hexoprenalinu (k prevenci hrozícího předčasného porodu) je vaginální infekce. Dle posledních studií se totiž uvažuje nad tím, že je převážná část předčasných porodů vyvolána genitální infekcí. V některých studiích se dokonce až v 70% prokázala infekce u předčasných porodů (6). Tuto skutečnost jsem mohla dobře sledovat, protože u každé pacientky, u které se nasazuje tokolýza, se provádí standardně vaginální kultivace. Z mých výsledků vyplývá, že tato hypotéza se mi potvrdila (str. 41 – 42). Za rok 2008 jsem zaznamenala výskyt vaginální infekce až v 80,6% a za rok 2009 v 65,5%. Celkem za oba roky je výskyt vaginální infekce u pacientek s diagnosou partus praematurus imminens až v 72,0%. Toto zjištění je statisticky významné vzhledem k dalším zkoumaným pravděpodobným příčinám hrozícího předčasného porodu. Dokonce jsem za oba roky zaznamenala ve 4,0% výskyt i ostatních infekcí (např. glomerulonefritis). Jako přínosné by se možná v této souvislosti jevilo zavést častější screening vaginální kultivace během gravidity s následným včasným přeléčením infekce.

Ve druhé hypotéze jsem předpokládala, že je statisticky významný vyšší výskyt včasných porodů po terapii hexoprenalinem. Pokud je terapie účinná, domnívala jsem se, že největším úspěchem bude zjištění této skutečnosti. Jak je možné zjistit z výsledku kritéria číslo 12 (tbl. č. 19) i zde se mi předpokládaná hypotéza potvrdila (str. 50 – 52). Dle klasifikace se totiž

udává, že předčasný porod je takový porod, ke kterému dojde před dokončeným 37. týdnem gestace. (1) Celkem u 83,6% pacientek jsem zhodnotila porod jako včasný, pouze v 16,0% jako porod předčasný. Z tohoto pohledu se zdá, že je tokolýza Gynipralem[®] skutečně účinná.

Ve třetí hypotéze jsem se domnívala, že je po terapii Gynipralem[®] vyšší výskyt porodů per vaginam. Posuzovala jsem tedy, zda je statisticky významné, že je po podávání tohoto léku vyšší výskyt těchto porodů. Pro ověření hypotézy jsem použila testování rozdílů četností. Tato hypotéza se mi potvrdila (str. 54 – 55). Většina pacientek, celkem 74,1%, rodila tímto způsobem, ve 25,9% se porody vedly císařským řezem. Ani v jednom případě jsem nezaznamenala klešťový porod (či jiný), který se obecně vyskytuje poměrně málo (asi jen v 1 – 3% všech případů). (1) Vzhledem k tomu, že se na porodnickém oddělení v Pardubické krajské nemocnici, dle výsledků již předchozí hypotézy číslo 2, potvrdil vyšší výskyt včasných porodů, zdůvodnila jsem si tím i častější výskyt porodů vedených per vias naturales.

Čtvrtá hypotéza předpokládala, že rozdíl hodnot Apgar skóre po 1. minutě po porodu nebude stejný po terapii Gynipralem[®] či bez něj. Pro ověření hypotézy jsem použila Chí-kvadrát test. Dle naměřených výsledků jsem hypotézu zamítla, protože se nejednalo o statisticky významný výsledek (str. 63 – 65). Po 1. minutě s terapií Gynipralem[®] jsem zjistila v 93,8% fyziologické hodnoty a bez terapie to bylo u 90,1% dětí. Znamky mírné nebo střední asfyxie jsem u terapie Gynipralem[®] zachytila u 3,7% případů a bez terapie v 9,9% případů. Těžkou porodní asfyxií jsem zjistila pouze po terapii Gynipralem[®] u 2,5% novorozenců.

8. ZÁVĚR

Závěr mé diplomové práce je věnován poznatkům, které vzešly z její teoretické i výzkumné části a vyhodnocení stanovených cílů.

Cílem práce bylo poukázat na aktuální situaci v oblasti terapie hrozícího předčasného porodu v Pardubické krajské nemocnici, nastínění účinnosti terapie tokolytiky a zjistit informace o tom, jaký vliv má podávání tokolytik na stav novorozence bezprostředně po porodu.

Praktická část diplomové práce seznamuje s výsledky výzkumu, který byl prováděn na gynekologicko – porodnickém oddělení v Pardubicích, za rok 2008 a 2009. Poskytuje informace o léčbě hrozícího předčasného porodu tokolytikem – Gynipral[®] (β_2 -sympatomimetikum).

Z nejnovějších zveřejněných informací v České republice již pátým rokem klesá výskyt předčasných porodů z 5,3% na 5%. Toto jsou informace vydané Ústavem zdravotnických informací a statistiky za rok 2008 (26). Je to jistě velmi příznivá zpráva, která svědčí o dobré preventivní péči o gravidní ženu zatíženou tímto rizikem.

V Pardubické krajské nemocnici jsem zaznamenala celkem 98 případů, ve kterých hrozil předčasný porod a k terapii oddálení termínu porodu byl nasazen Gynipral[®]. Následně pak jen v 81 případech jsem mohla zhodnotit i fakta o porodu, protože ostatní těhotné ženy rodily v jiných nemocnicích. Z výsledků vyplývá, že terapie Gynipralem[®] byla účinná. Z 81 rodiček došlo k předčasnému porodu pouze v 16,1%, což je 13 případů. Celkem v 84,0% sledovaných vzorků, což je 68 porodů, bylo oddálení porodu natolik úspěšné, že se podařilo posunout termín porodu do časově příznivějšího období, tzn. jednalo se o porod včasný. Dle poznatků moderního porodnictví je jasné, že tokolýza je schopna přerušit nepříznivý vývoj těhotenství. Ale zdá se, že je to pravděpodobně již pozdě. Neřeší totiž příčinu vzniklých předčasných kontrakcí, ale bohužel se jedná pouze o kauzální léčbu. Z tohoto důvodu je jisté, že pak i úspěšnost léčby bude případ od případu různá. I když tokolýza neřeší důvod vzniklých předčasných kontrakcí, úspěšně pomáhá oddálit porod do pozdějšího období gravidity, aby se získal čas na dokončení maturace plic plodu, dovyšetření stavu těhotné ženy, stanovení posloupnosti další péče a v neposlední řadě, aby se těhotná pacientka převezla do perinatologického centra. V současné době není jiný způsob, jak zvládnout hrozbu předčasného porodu jiným a účinnějším způsobem, než pomocí tokolýzy. Je však samozřejmé, že se již intenzivně pracuje, a předpokládám, že se dále bude intenzivně

pracovat, na výzkumech, které mají odhalit, co vlastně předčasné kontrakce způsobuje a dále se hledají, a budou hledat i nové možnosti léčby hrozícího předčasného porodu.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

Odborné knihy:

- 1) ČECH, Evžen; HÁJEK, Zdeněk; MARŠÁL, Karel; SRP, Bedřich a kol. *Porodnictví*. 2. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2006. s.546. ISBN 80-247-1313-9.
- 2) HÁJEK, Zdeněk a kol. *Rizikové a patologické těhotenství*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2004, s.444. ISBN 80-247-0418-8.
- 3) KOBILKOVÁ, Jitka et. al. *Základy gynekologie a porodnictví* 1. vydání, 2005, nakl. Galén, ISBN 80-7262-315- X.
- 4) LINCOVÁ, Dagmar, FARGHALI, Hassan et al. *Základní a aplikovaná farmakologie* nakl. Galén, 2007, 2. vydání, s.622 (672). ISBN 978-80-7262-373-0.
- 5) MARTIUS, Gerhard; BRECKWOLDT, Meinert; PFLEIDERER, Albrecht et al. *Gynekologie a porodnictví*, z německého originálu *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe*, přeložil Vladimír Šabata, vydavatel'stvo OSVETA, 1997, s.648, ISBN 80-88824-56-7.
- 6) MAŠATA, Jaromír, JEDLIČKOVÁ, Anna a kol. *Infekce v gynekologii a porodnictví a základy jejich antiinfekční léčby*, vydal MAXDORF s.r.o. Praha 2004, s. 371, ISBN 80-7345-038-0.
- 7) ŠTĚPANOVSÁ, Hana – vedoucí projektu, *Medical Tribune Breviř 2008*, vydavatel MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., ve spolupráci s INPHARMEX, spol. s.r.o., 2008, ISBN 978-80-87135-07-5.
- 8) PAŘÍZEK, Antonín a kol. *Porodnická analgezie a anestezie*. vydal Grada Publishing, a.s., Praha 2002, s.536. ISBN 80-7169-969-1.
- 9) ROKYTA, Richard *Fyziologie*. ISV nakladatelství 2000, s.359. ISBN 80-85866-45-5.
- 10) ROZTOČIL, Aleš a kol. *Porodnictví*. 1. vyd. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví IDV PZ, 2001. s.333. ISBN 80-7013-339-2.
- 11) ROZTOČIL, Aleš a kol. *Moderní porodnictví*, vyd. Praha : Grada Publishing, a.s., 2008. s.408. ISBN 978-80-247-1941-2.
- 12) VACEK, Zdeněk *Embryologie*, vydal Grada Publishing, a.s., Praha 2006, s. 255, ISBN 80-247-1267-9.
- 13) VOKURKA, Martin; HUGO, Jan a kolektiv *Velký lékařský slovník* 7. vydání, edice Jessenius, vydal Maxdorf, 2007, ISBN 978-80-7345-130-1.

Odborné časopisy:

- 14) BINDER, Tomáš *Antenatální kortikosteroidy: příliš časně a příliš často?* Gynekologie po promoci, 2007, ročník 7, č. 2, s. 19-23, ISSN 1213-2578.
- 15) HACKNEY, N. David *Je tokolýza skutečně účinná?* Gynekologie po promoci, 2007, ročník 7, č. 5, s. 30-33, ISSN 1213-2578.
- 16) HÁJEK, Zdeněk *Farmakoterapie předčasného porodu – tokolytika, kortikosteroidy* Klinická farmakologie a farmacie, 2008, ročník 22, č. 4, s. 142-144, ISSN - 1212-7973.
- 17) HERBOLTOVÁ, P. Úloha magnesia v současném porodnictví *Gynekolog – časopis ženských lékařů 2009*, ročník 18, č. 2, vydává MEDEXART, s.r.o., s. 67, ISSN 1210-1133.
- 18) LOCKWOOD J. CHARLES *Antenatální kortikosteroidy: příliš časně a příliš často?* Gynekologie po promoci, 2007, ročník 7, č. 2, s. 15-18, ISSN 1213-2578.
- 19) PESCHOUT, Roman *Je tokolýza skutečně účinná?* Gynekologie po promoci, 2007, ročník 7, č. 5, s. 34-37, ISSN 1213-2578.
- 20) TROCHEZ MARTINEZ, R.,D.;SMITH, P., LAMONT, R.,F.; *C-reaktivní protein jako známka chorioamnionitidy u pacientek s předčasným odtokem plodové vody (PPROM):systematický přehled.* Gynekolog – časopis ženských lékařů, 2008, ročník 17, č. 6, s. 244, ISSN 1210-1133.
- 21) VAVŘINKOVÁ, Blanka *Předčasný porod* Moderní gynekologie a porodnictví, 2007, ročník 16, č. 1, s.17-20, ISSN 1211-1058.
- 22) VĚTR, M. *Spouštěcí mechanismy a endokrinologie porodu* Moderní gynekologie a porodnictví, 2006, ročník 15, č. 4, s. 479-489, ISSN 1211-1058.

WWW stránky:

- 23) DRIÁK, Daniel *Tokolýza a tokolytika* [online]. FN Na Bulovce, 2008 [cit. 2009-09-09]. Dostupný z WWW: < <http://www.fnb.cz/gyn/informace/Tokolytika/Tokolytika.htm>.
- 24) HÁJEK, Zdeněk. *Předčasný porod* [online]. Praha 1.Gynekologická porodnická klinika, 1. LFUK a VFN, 2006 [cit. 2009-09-07] Dostupný z WWW: < http://www.porodnici.cz/sos-porodnice/predcasny-porod-141?&confirm_rules=1.
- 25) Státní ústav pro kontrolu léčiv. *Souhrn údajů o přípravku* [online]. [cit. 2010-14-02]. Dostupný z WWW: < <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC95808.doc>.

26) Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR *Rodička a novorozenec 2008* [online], 2008 [cit. 2010-15-01] Dostupný z WWW:

http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=rodi%20a%20novorozenec®ion=100&kind=1&mnu_id=5300.

27) Vincenzo Berghella, MD. *Fetální fibronektin – kdy je třeba vyšetřit pacientky?* [online], 2009 [cit. 2010-15-02] Dostupný z WWW:

<http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/obgyn/Modern+Medicine+Now/MFM-Consult-Fetal-fibronectin-When-should-you-scre/ArticleStandard/Article/detail/617946?ref=25>.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CS – cervix skóre

CTG – kardiokardiof

CNS – centrální nervový systém

COX – cyklooxygenáza

CRP – C reaktivní protein

CVS – chorionic villus sampling, odběr choriových klků

EKG – elektrokardiografie, elektrokardiogram

ECM – extracelulární matrix

hCG – human chorion gonadotropin, lidský choriový gonadotropin

Ig – imunoglobulin

IGF BP-1 – insulin like growth factor - binding protein 1, inzulínu podobný růstový faktor

ICHS – ischemická choroba srdeční

IL – interleukin

i.m. – intramuskulárně

i.v. – intravenózně

IUGR – intrauterine growth retardation, nitroděložní růstová retardace

LEEP – loop electrocautery excision procedure, konizace klčkou

MMP – matrixová metaloproteáza

PG – prostaglandin

PGDH – hydroxyprostaglandindehydrogenáza

pH – pondus Hydrogenii, vodíkový exponent, míra kyselosti či zásaditosti

p.o. – per os

PM – poslední menstruace

PROM – preterm rupture of the membranes, předčasný odtok plodové vody

PV – plodová voda

PVN – per vias naturales, přirozenými cestami

RDS – respiratory distress syndrome, syndrom respirační tísně plodu

S.C. – sectio Caesarea, císařský řez

TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteázy

TNF – tumor necrosis factor (tumor nekrotizující faktor)

UZ – ultrazvuk

VVV – vrozená vývojová vada

SEZNAM TABULEK

- Tab. č. 1** Přehled nejčastějších tokolytik
- Tab. č. 2** Kontraindikace tokolýzy β_2 -sympatomimetiky
- Tab. č. 3** Indikace k podávání magnesia v těhotenství
- Tab. č. 4** Vedlejší účinky blokátorů Ca^+ kanálu
- Tab. č. 5** Vedlejší účinky inhibitorů cyklooxygenázy
- Tab. č. 6** Četnost pacientek užívajících Gynipral[®] v graviditě při hospitalizaci
- Tab. č. 7** Věk gravidní ženy při léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 8** Po kolikáté je žena těhotná
- Tab. č. 9** Po kolikáté bude žena rodit (po terapii Gynipralem[®])
- Tab. č. 10** Indikace pro nasazení léku Gynipral[®]
- Tab. č. 11** Nasazení léku Gynipral[®] (v týdnech)
- Tab. č. 12** Četnost intravenózního podávání léku Gynipral[®]
- Tab. č. 13** Celková délka užívání léku Gynipral[®]
- Tab. č. 14** Současné podávání jiného tokolytika – Magnesium lacticum[®], při léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 15** Současné podávání Isoptinu[®], při léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 16** Možné nežádoucí účinky léku Gynipral[®] (které již byly dosavadním výzkumem zjištěny)
- Tab. č. 17** Důvod předčasného ukončení podávání léku Gynipral[®]
- Tab. č. 18** Termín porodu po léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 19** Po léčbě lékem Gynipral[®] byl porod
- Tab. č. 20** Porod po vysazení léku Gynipral[®]
- Tab. č. 21** Způsob vedení porodu po léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 22** Váha novorozence po léčbě lékem Gynipral[®]
- Tab. č. 23** Apgar skóre po porodu po 1. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Tab. č. 24** Apgar skóre po porodu po 5. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Tab. č. 25** Apgar skóre po porodu po 10. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Tab. č. 26** Apgar skóre po porodu po 1. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě

Tab. č. 27 Apgar skóre po porodu po 5. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě

Tab. č. 28 Apgar skóre po porodu po 10. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě

Tab. č. 29 Výsledky Apgar skóre po porodu souhrnně k porovnání (s léčbou i bez léčby Gynipralem[®])

Tab. č. 30 pH plodu z arteriální krve po porodu (jednotlivě)

Tab. č. 31 Souhrn hodnot pH z arteriální krve novorozence za rok 2008 a 2009

SEZNAM OBRÁZKŮ

- Obr. 1** Graf věkového rozložení gravidní ženy při léčbě Gynipralem[®]
- Obr. 2** Graf po kolikáté je žena těhotná při léčbě Gynipralem[®]
- Obr. 3** Graf po kolikáté bude žena rodit (po terapii Gynipralem[®])
- Obr. 4** Graf indikace pro nasazení léku Gynipral[®]
- Obr. 5** Graf nasazení léku Gynipral[®] (v týdnech)
- Obr. 6** Graf četností intravenozního podávání léku Gynipral[®]
- Obr. 7** Graf rozložení celkové délky užívání léku Gynipral[®]
- Obr. 8** Graf současného podávání jiného tokolytika – Magnesium lacticum[®], při léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 9** Graf současného podávání Isoptinu[®], při léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 10** Graf možných nežádoucích účinků léku Gynipral[®] (které již byly dosavadním výzkumem zjištěny)
- Obr. 11** Graf důvodů předčasného ukončení podávání léku Gynipral[®]
- Obr. 12** Graf rozložení termínů porodu po léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 13** Graf způsobů porodů po léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 14** Graf rozložení porodů po vysazení léku Gynipral[®]
- Obr. 15** Graf způsobů vedení porodu po léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 16** Graf vah novorozenců po léčbě lékem Gynipral[®]
- Obr. 17** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 1. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 18** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 5. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 19** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 10. minutě – s léčbou Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 20** Graf souhrnného vyhodnocení výsledků Apgar skóre po Gynipralu[®], za roky 2008 a 2009
- Obr. 21** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 1. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě

- Obr. 22** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 5. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 23** Graf výsledků Apgar skóre po porodu po 10. minutě – bez léčby Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 24** Graf shrnujících výsledků hodnocení Apgar skóre za roky 2008 a 2009, bez léčby Gynipralem[®] v graviditě
- Obr. 25** Graf výsledků Apgar skóre bez Gynipralu[®] a s Gynipralem[®] za roky 2008 a 2009
- Obr. 26** Graf souhrnných hodnot pH z arteriální krve novorozence za rok 2008 a 2009
- Obr. 27** Graf pH plodů z arteriální krve po porodu s terapií Gynipralem[®]
- Obr. 28** Graf pH plodů z arteriální krve po porodu bez terapie Gynipralem[®]

SEZNAM PŘÍLOH

- A Vývoj těhotenství
- B Vývoj plic a respiračního epitelu
- C Faktory stabilizující těhotenství
- D Výpočet termínu porodu
- E Spouštěcí faktory porodu
- F Hodnocení stavu novorozence
- G Datová kritéria

PŘÍLOHY

A VÝVOJ TĚHOTENSTVÍ

Vývoj embrya

K oplození vajíčka spermií dochází nejčastěji ve vejcovodu. Plodové vejce prochází plynule třemi vývojovými obdobími.

1. **Blastogeneze** – první etapa vývoje, trvá zhruba 3 týdny. Dochází ke spojení jádra vajíčka a jádra spermie, vytvoří se zygota, která se dále dělí a zhruba za 60 – 72 hodin vznikne morula. Ta je postupně transportována vejcovodem a zhruba za 6 dní po ovulaci se dostane do dělohy, již jako blastocysta (tvoří se asi 4. den po oplodnění), obsahuje dutinku vyplněnou tekutinou. Zde díky trofoblastu (zevní vrstva blastocysty), který rozrušuje povrchní deciduální buňky, niduje v deciduální sliznici, nejčastěji v děložním fundu. Dále se implantuje do hlubších vrstev sliznice. Rozpouští také endotel cév matky, a tím se dostává do kontaktu s mateřskou krví. Sliznice dělohy se nad blastocystou uzavírá. Stále probíhá velmi intenzivní buněčné dělení. (1,5,10)
2. **Embryogeneze** – začíná kolem 22. dne po oplodnění tvorbou kraniální části embrya (mozek), dochází k velmi rychlému vývoji srdce, které je již za 4 týdny dotvořeno a plní svoji funkci. Od poloviny 6. týdne je možné detekovat srdeční činnost pomocí ultrazvuku. Embryogeneze je ukončena na konci 10. týdne po oplodnění. Velikost embrya je přibližně 9 cm a váha 14 g. (1,5,10)

V tomto období dochází k vývoji orgánů embrya – organogeneze, která nastává od konce třetího týdne.

Na embryoblastu je možné rozeznat dvě buněčné vrstvy:

- a) **zevní vrstva** – ektoderm, dává základ pro celý nervový systém (centrální i periferní), kůži a smyslové orgány (sítnice, vnitřní ucho, čočka), vlasy, nehty, kožní žlázy, mléčnou žlázu, přední a zadní lalok podvěšku mozkového, skloviny, epifýzu, dřev nadledvinek a pigmentové buňky.
- b) **vnitřní vrstva** – entoderm, dává základ pro vnitřní orgány (epitel trávicího ústrojí, paratyroidea, thymus, játra, epiteliální složka slinivky břišní, žlučník, části močového měchýře, uretra, dutina středního ucha a Eustachova trubice). (3)

V dalším vývoji se mezi těmito dvěma vrstvami vyvíjí třetí vrstva:

c) *střední vrstva* – mezoderm, dává základ pro kosti, svalovinu (příčně pruhovanou i hladkou), vazivovou tkáň, chrupavku, lymfatický aparát, slezinu, krevní buňky, cévní systém, epiteliální tkáň, kůru nadledvinek, ledviny a pohlavní orgány včetně jejich vývodných cest. (3)

3. Fetogeneze – v tomto období plod roste, zraje a funkčně se diferencuje. Velikost plodu se určuje nejčastěji podle rozměrů biparietálního průměru hlavičky (BPD - biparietal diameter), obvodu břicha (AC – abdominal circumference, často v kombinaci s BPD nebo HC – head circumference pro diagnostiku disproporce plodu, měří se kolmo na podélnou osu plodu) či průměru břicha a délky femuru (FL – femur lenit, měřen z boční projekce od velkého chocholíku k distální epifýze). Z nich může lékař stanovit hmotnost plodu. (1,3,10)

9. – 12. týden těhotenství (3. měsíc)

Na začátku 9. týdne je velký rozdíl mezi velikostí hlavy a ostatními částmi těla. Hlava zaujímá téměř polovinu celkové délky plodu. Postupně se tento nepoměr vyrovnává. V tomto období začíná činnost celé řady orgánů. Objevuje se reflexní aktivita kosterního svalstva. Ve 12. týdnu jsou na ultrazvuku patrná osifikační centra ve dlouhých kostech, zdvojnásobuje se temenokostrční délka, je přibližně 60 – 70 mm a plod váží 150 g. (12)

13. – 16. týden těhotenství (4. měsíc)

Z počátku je růst plodu rychlý. Kůže plodu je tenká, teprve se začíná ukládat tuk, lanugo pokrývá celé tělo, svaly a kosti se rychle vyvíjí – pokračuje osifikace skeletu, pohyby plodu jsou častější, ale matka je zatím necítí, střevní trakt tvoří mekonium. Kolem 16. týdne začíná tvorba moči. Na ultrazvuku je možné vidět naplněný močový měchýř. Lze dobře rozeznat pohlaví fetu. Plod měří kolem 130 mm temenokostrční délky a váží 450 g. (1,10,12)

17. – 20. týden těhotenství (5. měsíc)

Růst plodu se začíná pomalu zpomalovat. Začínají růst vlasy, řasy a obočí. Jsou patrné nehty, mázek (vernix caseosa) po celém těle, prudké pohyby, které začíná vnímat už i matka. Kůže je červená a vrásčitá. Pokračuje vývoj plic, bronchiální větvení je téměř ukončeno, tvoří se alveoly a plicní kapilární řečiště. Plod měří asi 160 – 200 mm temenokostrční délky a váží 500 – 600 g. (1,10,12)

21. – 25. týden těhotenství (6. měsíc)

Na začátku tohoto období je již kůže plodu pokrytá krátkými chloupky – lanugo, které pomáhá udržet mázek na povrchu těla. Narůstá hmotnost, je stále málo podkožního tuku, kůže je tedy vrásčitá, růžově červená. Je strukturálně vytvořené oko (otvírají se víčka) a jsou zřetelně viditelné řasy a obočí. Plod slyší a reaguje na zvuk. Respirační soustava není ještě dostatečně zralá, a proto plod, narozený v tomto období, bez přístrojové a farmakologické pomoci umírá. Temenokostrční délka je kolem 208 – 230 mm (celková délka asi 300 mm) a váha 800 – 900 g. (10,12)

26. – 29. týden těhotenství (7. měsíc)

Plod má definitivní tvar obličeje. Oční víčka jsou zcela otevřená, začínají sestupovat varlata. Kůže začíná být méně vrásčitá. Rychle se vyvíjí mozek a nervový systém, který je schopen vyvolat dýchací pohyby. Respirační soustava je již připravená na výměnu plynů. Plod narozený v tomto období může přežít pouze za pomoci moderního inkubátoru a další přístrojové techniky. Plod měří 250 – 270 mm temenokostrční délky (400 mm celkové délky) a váží asi 1000 g. (1,10,12)

30. – 35. týden těhotenství (8. měsíc)

Kůže je růžová. Vyvíjí se tuková a svalová tkáň (buclatý vzhled končetin), kosti jsou již plně vyvinuté, ale ne úplně osifikované. Zvyšuje se i nadále hmotnost plodu. Plíce mají ještě nedostatek surfaktantu, hlavně lecitinu a to může způsobovat u předčasně narozených dětí plicní komplikace (tvorba hyalinních membrán). Temenokostrční délka plodu 300 mm (celkem přes 400 mm), váha asi 2000 g. (1,10,12)

36. – 40. týden těhotenství (9. – 10. měsíc)

Kůže je hladká a růžová. Nehty přesahují konce prstů. Začíná se postupně ztrácet lanugo (mohou být ještě zbytky lanuga na ramenech a zádech. U chlapců jsou varlata již sestouplá, u dívek velké stydké pysky postupně překrývají malé stydké pysky. Vzhledem ke tvaru dělohy zaujímá plod nejčastěji polohu podélnou hlavičkou. Plod měří 350 mm temenokostrční délky (celkově přibližně 500 mm, váha kolísá kolem 3400 g. (1,10,12)

HMOTNOST A DÉLKA PLODU BĚHEM VÝVOJE (1)

Stáří plodu	Hmotnost	Délka
1. měsíc	–	0,7 – 0,8 cm
2. měsíc	3 – 5 g	2,2 – 2,5 cm
3. měsíc	13 – 15 g	7 – 9 cm
4. měsíc	100 – 200 g	10 – 17 cm
5. měsíc	250 – 280 g	18 – 27 cm
6. měsíc	500 – 700g	28 – 34 cm
7. měsíc	1100 – 1300 g	34 – 39 cm
8. měsíc	1500 – 1900 g	40 – 43 cm
9. měsíc	2500 – 2800 g	42 – 47 cm
10. měsíc	3200 – 3700 g	48 – 50 cm

B VÝVOJ PLIC A RESPIRAČNÍHO EPITELU

Vývoj plic lze rozdělit do čtyř stádií.

1. Pseudožlázové stádium (15. -17. týden)

Plíce mají stavbu jako žláza se zevní sekrecí. Již je bohatě větvený strom bronchů a bronchiolů až po terminální bronchioly. Bronchioly jsou slepě zakončeny, jsou většinou bez lumina nebo s úzkým lumenem. (12)

2. Kanálkové stádium (13. – 25. týden)

Plicní segmenty se nerovnoměrně vyvíjí, proto se toto stádium částečně překrývá s předešlým stádiem. Lumina bronchů a bronchiolů se rozšiřují, diferencují se jednotlivé struktury jejich stěny, včetně chrupavek bronchů. Pokračuje další větvení plicních cév a vytváří se pleteně krevních lymfatických kapilár. Terminální bronchioly se větví v bronchioly respirační. Na konci období se respirační bronchioly místy vyklenují v primitivní alveoly, které jsou vystlané kubickým epitelem, teoreticky umožňují respiraci. Plicní tkáň je velmi nezralá, a proto není možné dýchání. Plíce jsou vyplněny plodovou vodou. (12)

3. Stádium primitivních alveolů (od 24. týdne)

V tomto období se primitivní alveoly velmi významně rozvíjí, kubický epitel se začíná vyměňovat za plochý epitel. Síť krevních a lymfatických kapilár ve stěně primitivního alveolu se stává členitější. Od 26. týdne umožňuje rozsah krevního řečiště i četnost alveolů přežití plodu. Je však ještě nezralý nervový systém a vzhledem k tomu je vysoká mortalita. (12)

4. Stádium definitivních alveolů (od 40. týdne do 8. roku života)

Alveoly mají definitivní charakter, jsou připraveny pro respirační funkci bez zajištění přístrojové techniky. Výstelka alveolárních váčků je plochá, buňky s granuly (granulové pneumocyty) produkují sekret, který pokrývá povrch respiračního epitelu tenkým filmem – výstelkový komplex = surfactant. Surfactant zabraňuje kolapsu alveolů a je nezbytný pro respiraci.

Po narození jsou plíce prvními nádechy rozpínány, alveoly se provzdušňují a nabývají definitivní charakter. Pokračuje nadále tvorba primitivních alveolů (přispívá ke zvětšování plic) a jejich přeměna v definitivní alveoly. V době narození je vytvořena asi jen jedna osmina až jedna šestina celkového počtu alveolů dospělého člověka. Tvorba alveolů ustává kolem 8 let života dítěte. (12)

C FAKTORY STABILIZUJÍCÍ TĚHOTENSTVÍ

Těhotenství trvá normálně 40 týdnů, tj. 280 dnů nebo-li 9 kalendářních měsíců nebo-li 10 lunárních měsíců. Lunární měsíc má 28 dní. Těhotenství se dělí na 3 období – **trimestry**.

- a) 1. trimestr trvá do 12. týdne
- b) 2. trimestr trvá do 28. týdne
- c) 3. trimestr trvá od 28. týdne do termínu porodu 12)

Při fyziologickém těhotenství jsou stabilizující faktory v převaze až do 37. týdne a teprve pak jsou vystřídány mechanismy spouštěcími. Faktory stabilizující těhotenství jsou:

Dostatečná uteroplacentární perfuze a intaktní endotel kapilár. Toto je nejdůležitější stabilizační činitel, zabezpečující oxygenaci placenty a syntézu progesteronu z resorbovaného mateřského cholesterolu v choriu. Dostatečný průtok krve uteroplacentárním řečištěm zajišťuje přísun živin a výměnu plynů nezbytných pro růst dělohy a vývoj plodu. Trofoblastická endovaskulární invaze do spirálních artérií vede k dilataci jejich průsvitu a zajišťuje jejich konverzi v plnohodnotné uteroplacentární řečiště. Neporušené endoteliální buňky syntetizují vasodilatační činitele – prostacyklin (PGI₂) a působek nazývaný endothelium derived relaxing factor (EDRF). Neporušené resorpční epitelie na mikrokličkách kotyledonů vstřebávají mateřský cholesterol, který se mění na pregnenolon a dále na progesteron. Syntéza progesteronu v chorioamniu je stimulována choriovým gonadotropinem (HCG). (23)

Lokální převaha koncentrace progesteronu v poměru k 17β-estradiolu v myometriu. Je až do 37. týdne těhotenství. Rozhodující jsou hladiny ve tkáních a vazebná vlastnost na receptory. (5) Progesteron zvyšuje tvorbu β-adrenergických receptorů, jakožto receptorů 2. typu, čímž je zajištěn odsun volných kalciových iontů z cytoplazmy. Zároveň také progesteron tlumí účinky 17β-estradiolu, tj. snižuje nárůst receptorů 1. typu na membráně myocytu, tvorbu mezibuněčných můstků (gap junctions), zvyšuje klidový membránový potenciál (polarizaci membrány danou odlišnými koncentracemi iontů sodíku a draslíku po stranách membrány) a tím zvyšuje práh dráždivosti myocytární membrány. Zvýšení klidového membránového potenciálu napomáhá uzavírání vápníkových kanálů závislých na potenciálu, čímž se sníží přítok vápníkových iontů do cytoplazmy. Snížená koncentrace vápníkových iontů tlumí aktivitu fosfolipázy A₂ a je tak blokována syntéza prostaglandinů. (23)

Homeostáza volných, ionizovaných kalciových iontů na buněčné úrovni myocyty. Koncentrace vápníkových iontů v cytoplazmě je o několik řádů nižší než extracelulárně. Vazebná místa pro kalciové ionty na bílkovině kalmodulinu zůstávají neobsazena, kalmodulin zůstává neaktivní, je inhibována aktivita myosinkinázy a dochází k defosforylaci myosinu. Aktinomyosinový komplex se rozpadá a hladká svalovina se postupně relaxuje. (23)

Syntéza strukturních a kontraktilních proteinů v myocytech včetně receptorů a iontových kanálů. Receptory a iontovými kanály je zajištěn přenos informace z vnějšího prostředí do buňky. (23)

Fyziologicky fungující tělesné systémy gravidní ženy včetně imunitního, zajišťujícího dostatečnou produkci imunoglobulinu IgG a antitrofoblastických protilátek správnou adaptaci mateřského organismu na semialogenní plod. K narušení stabilizačních a nástupu spouštěcích faktorů nedochází náhle, ale během určitého, „přípravného“ časového úseku, kdy zásah porodníka má největší naději na úspěch a hrozbu předčasného porodu lze ještě odvrátit. Pro děložní činnost má rozhodující význam koloběh vápníkových iontů s převahou jejich přílivu do nitra buňky, a místní koncentrace progesteronu a 17β -estradiolu, na níž závisí tvorba receptorů 1. a 2. typu na membránách myocytů. Receptory 1. typu - např. oxytocinové, prostaglandinové, α -adrenergní, muskarinergní, cholinergní - jsou spojené s přílivem vápníkových iontů intracelulárně. Receptory 2. typu - např. β -adrenergní - mají vazbu na odsun vápníkových iontů extracelulárně. Jakmile koncentrace vápníkových iontů v cytoplazmě dosáhne určitého stupně, vápník obsadí všechna 4 vazebná místa na kalmodulinu. Vytvořený komplex kalmodulin-kalcium vejde do spojitosti s kaldesmonem, čímž je uvolněn aktin. (23)

Komplex kalmodulin-kalcium současně aktivuje myozinkinázu, která fosforyluje myozin. Volný aktin a fosforylovaný myozin vytvoří akční jednotku. Zasouváním aktinových a myosinových filament za využití energie vzniklé hydrolýzou adenosintrifosfátu (ATP) působením adenosintrifosfatázy dochází ke kontrakci buňky. (23)

D VÝPOČET TERMÍNU PORODU

Zcela rutinně se provádí již v prvním trimestru ultrazvukové vyšetření, které má určit předpokládaný termín porodu co nejpřesněji. Tato informace je nutná k diagnostice předčasného porodu, přenášení či k odběrům na genetické vyšetření (PAPA, Triple test).

Délka těhotenství se počítá od prvního dne poslední menstruace, i přes to, že k ovulaci a oplodnění došlo pravděpodobně o 14 dní déle. Existuje 5 způsobů výpočtu:

Podle prvního dne poslední menstruace dle Naegeleho

Tento způsob výpočtu je nejčastěji používaný, ale může být nepřesný, hlavně tehdy, pokud těhotná žena nemá pravidelný menstruační cyklus, při kterém je velmi často posunuta i ovulace. (1)

Provedení: k prvnímu ni poslední menstruace přičteme 7 dní a odečteme 3 kalendářní měsíce a přičteme 1 rok.

K výpočtu můžeme použít gravidometr, což je speciální kotouč, který velmi snadno určí pravděpodobný termín porodu.

Podle termínu oplodnění

Tento způsob je přesný pouze tehdy, pokud zná žena na 100% datum oplodňující soulože. Provedení: pokud žena zná datum soulože, při které došlo pravděpodobně k oplodnění, přičte se k němu 263 – 273 dnů, tj. v průměru 38. týdnů. Je možné od tohoto data také odečíst 3 měsíce a přičíst 1 rok a také nám vyjde datum předpokládaného porodu. (1)

Podle prvních pohybů

Tento údaj je velmi nepřesný. Je ovlivněn zkušenostmi a vnímavostí těhotné ženy. Provedení: k údajnému dni prvních pohybů u primipar přičteme 4,5 kalendářních měsíců (20 týdnů, tj. 140 dnů), u multipar přičítáme 5 kalendářních měsíců (22 týdnů, tj. 154 dnů). Je to pro to, že žena již v předchozím těhotenství poznala pocity při pohybech plodu a ví tedy, co očekávat. Opět údaj o datu prvních pohybů můžeme zadat do gravidometru, který lehce vypočítá předpokládaný termín porodu. (1,3)

Podle výšky děložního fundu (vzdálenost symfýza – fundus)

Opět není možné pomocí této metody vypočítat přesně datum porodu. Výška děložního fundu může být zkreslena např. nepravidelnostmi růstu plodu.

Provedení: krejčovským metrem se měří vzdálenost břišní stěny mezi horním okrajem stydké spony a nejvyšším bodem děložního fundu. Naměřená vzdálenost se pak zakreslí do gravidometrické křivky, podle které můžeme určit předpokládaný termín porodu. (1)

Podle ultrazvuku

Výpočet termínu porodu dle ultrazvuku je nejpřesnější. Vychází se z biometrických údajů o embryu v 1. trimestru těhotenství. Informuje o skutečném stáří těhotenství. Nejčastěji měřené bioparametry jsou: měření velikosti plodového vejce (OM – *ovometry*, průměr embrya se stanovuje z jedné nebo přesněji ze tří vyšetřovacích rovin, nejdůležitější rozměr: *temeno – kostrční délka plodu* (CRL – crown-rump length), *biparietální průměr hlavičky* (BPD – biparietal diameter). (1)

E SPOUŠTĚCÍ FAKTORY PORODU

Porod (partus) je děj, při kterém dochází k vypuzení plodu z dělohy. Porod je charakterizován narozením živého novorozence s minimální hmotností 500g, nebo přežije-li novorozenec i s menší porodní hmotností 24 hodin. Mrtvě narozený plod také musí mít porodní váhu alespoň 500g, jinak mluvíme o potratu (abortus).

Rozdělení porodu

- Porod před dokončeným 37. týdnem gravidity je definován jako **předčasný porod** (partus praematurus).
- Od 38. do 42. týdne těhotenství včetně hovoříme o porodu v termínu nebo také o **včasném porodu** (partus maturus).
- Ukončené těhotenství po 42. týdnu nazýváme jako **porod opožděný** (partus serotinus). (1)

Vyvolávající příčiny porodní činnosti nejsou stále zcela objasněny. Faktor není pouze jeden. Proces, který vede k zahájení porodní činnosti je postupný. Trvá různě dlouho, několik dnů až týdnů. **Porodní činnost** je vyvolána složitými anatomickými, biochemickými a endokrinologickými ději, které se odehrávají v organismu matky i plodu. Výsledkem je příprava (“zránění”) děložního hrdla a kontrakce. Porody v termínu jsou výsledkem fyziologicky očekávané aktivace konečných faktorů, zatímco předčasné porody vznikají následkem patologických podmínek nebo etiologických faktorů, které aktivují jednu nebo více komponent a vedou k porodu. (22)

Faktory mechanické

- *Distenze stěny děložní* – zvětšující se plod v děloze způsobuje napínání její stěny. Tento tlak stimuluje svaly a nervová zakončení v oblasti vnitřní branky na konci těhotenství, které vyvolávají kontrakce dělohy. Podporuje se produkce oxytocinu – Fergusonův reflex
- *Hamiltonův manévr* – šetrné obkroužení vnitřní plochy branky vyšetřujícím prstem
- Po protržení vaku blan dochází ke zvýšenému tlaku na nervové receptory dolního segmentu přímo hlavičkou plodu (1)

Faktory endokrinní

Zvyšuje se hladina estradiolu E₂, která ovlivňuje:

- Syntézu prostaglandinů
- Syntézu kontraktálních proteinů aktomyozinu a tropomyozinu ve svalových buňkách myometria
- Koncentrace adenosintrifosfátu- ATP a kreatinfosfátu-KP
- Aktivitu oxytocinových receptorů a zvyšuje jejich počet
- Odbourávání oxytocinu oxytocinázou – ve smyslu snížení
- Iontové přesuny Na⁺ a K⁺ membránou svalové buňky (10)

Zvyšuje se hladina oxytocinu, který:

- Podmiňuje stimulaci prostaglandinů
- Snižuje klidový potenciál svalové buňky a podílí se na svalové kontrakci
- Zvyšuje dráždivost svalové buňky
- Iniciuje začátek porodu
- Vyvolává kontrakci myometria gravidní dělohy (1)

Oxytocin

Působí kontrakci dvou subtypů oxytocinových receptorů. Stimulace subtypu 1 na membráně buněk myometria vede k otevření vápníkových kanálů řízených napětím. Kontrakce myometria je důsledkem zvýšeného intracelulárního přísunu iontů Ca²⁺. Subtyp 2 se nachází jak v myometriu, tak v buňkách deciduálních. Jeho stimulace indukuje tvorbu uterotonicky působících prostaglandinů v těchto tkáních. (4)

Účinek prostaglandinů:

- Pronikají přes deciduu do myometria a připravují ho na účinek oxytocinu
- Podmiňují průnik Ca⁺ iontů buněčnou membránou
- Způsobuje prosáknutí a měknutí cervixu (1)

Účinek gestagenů

Gestageny jsou ženské pohlavní hormony (progesteron). V těhotenství vznikají ve větším množství v placentě. Díky jejich působení je děloha připravená přijmout, vyživovat a udržet

oplozené vajíčko, zužují hrdlo, ovlivňují vazkost cervikálního hlenu a také zabraňují další ovulaci. V neposlední řadě mají také vliv na laktaci, přípravou mléčné žlázy. (13)

Pokles hladiny progesteronu, způsobuje zvýšení hladiny estrogenů. Dochází ke zvýšení syntézy prostaglandinů, které stimulují syntézu svalových proteinů a zvyšují citlivost na oxytocin. Tím vznikají děložní kontrakce. (1)

Faktory neurogenní

- Uplatňují se reflektorické impulzy vycházející z oblasti děložních exteroceptorů do oblasti jader předního hypotalamu, kde stimulují zvýšenou tvorbu oxytocinu, který je deponován v neurohypofýze a odtud secernován do oběhu.
- Reflektorické impulzy podmiňující tendenci k parasimpatikotomii, provázenou zvýšenou aktivitou myometria a snížením tonusu děložního hrdla. (1)

F HODNOCENÍ STAVU NOVOROZENCE

K hodnocení stavu novorozence se používá Apgar skóre (skóre podle Apgarové). Hodnotí se srdeční akce, dýchání, svalový tonus, reakce na podráždění a barva kůže. Jednotlivé příznaky se hodnotí 0 – 2 body. Hodnocení se provádí za 1., 5. a 10. minutu po porodu.

Vyhodnocování slouží k zahájení resuscitace a zvýšené observaci. Dle výsledku Apgar skóre (obzvláště po 5. a 10. minutě) můžeme zpětně zhodnotit i stav plodu před porodem (intrauterinní hypoxie). (1)

Body	0	1	2
Srdeční akce	Žádná	Pod 100/min	Nad 100/min
Dýchání	Žádné	Pomalé, pravidelné	Pravidelné, křik
Svalový tonus	Žádný	Slabý	Přiměřený
Reakce na podráždění	Žádná	Grimasa	Křik
Barva kůže	Celková cyanóza/bledost	Akrocyanóza	Růžová

Vyhodnocení skóre podle Apgarové:

- 0 – 3 body těžká porodní asfyxie
- 4 – 7 bodů mírná nebo střední porodní asfyxie
- 8 – 10 bodů norma, dobrý stav (1)

Hodnocení pH plodu z arteriální krve po porodu:

- 7,20 – 7,38 fyziologické rozmezí
- 7,10 – 7,19 svědčí pro mírnou hypoxii
- 7,00 – 7,09 patologie, střední hypoxie
- < 7,00 jasně patologické, hodnoty poukazují na těžkou asfyxii a acidózu, která je většinou metabolická nebo smíšená (1)

Známky fyziologického novorozence:

- Průměrná váha dítěte dosahuje 3500g a průměrná délka je 50 cm
- Je dobře vyvinutý tukový polštář
- Kůže je růžová a krytá mázkem

- Nehty přesahují konce špiček prstů, jsou dobře vyvinuté prsní areoly, rýhování plosek nohou je patrné po celé ploše
- Genitál je zralý, jsou sestouplá varlata u chlapců a u dívek labia majora kryjí labia minora
- Ušní boltce mají dobře vyvinutou chrupavku
- Vlasy bývají jemné
- Na nose jsou žlutobělavé tečky – milia – retenční cystičky mazových žláz
- Na kořeni nosu, víčkách a v záhlaví jsou znatelné teleangiektázie (lokalizované nahromadění rozšířených drobných kapilár)
- Na zádech mohou být zbytky chmýří (lanuga) (1)

Známky nezralého novorozence:

- Je nízká porodní hmotnost (dle stupně nezralosti)
- Kůže je jasně červená, tenká, pokrytá jemným chmýřím (lanugem), chybí mázek
- Typické jsou edémy, redukce podkožního tuku
- Chrupavky ušních boltců jsou měkké
- Prsní areoly jsou malé
- Stěna břišní je chabá s diastázou břišních svalů
- Genitál je nezralý, u chlapců nesestouplá varlata, u dívek labia majora nepřekrývají labia minora
- Lebeční kosti jsou pružné, málo osifikované
- Rýhování plosek chybí nebo je jen částečné (1)

Funkční zralost CNS a tím i životně důležitých reflexů (sací, polykací, kašlací), termoregulační schopnost, zralost plicní tkáně a dechového centra jsou přímo závislé na délce těhotenství v okamžiku porodu. Jelikož intenzivní péče o novorozence nejnižších hmotnostních kategorií má své lékařské, etické a ekonomické opodstatnění, zůstává prvotním úkolem porodníka snaha o odvrácení předčasného porodu v prenatální péči.

- Centrální nervový systém - komplexní nezralost, poškození často s trvalými následky, jakými jsou např. dětská mozková obrna, slepota nebo hluchota
- Termolabilita – nedokonalá termoregulace, málo podkožního tuku
- Dýchání – nezralá plicní tkáň, nedostatek plicního surfactantu vede ke vzniku RDS a ohrožuje novorozence respiračním selháním

- Zažívání – snížená sekrece trávicích enzymů, zpomalená motilita střev a pomalejší evakuace žaludku. Nutná je parenterální strava.
- Ledviny – funkční nezralost, novorozenec má sklon ke tvorbě edémů, hyponatrémii, hyperkalémii, acidóze a nedostatečnému udržování rovnováhy vnitřního prostředí
- Játra – nedostatečná tvorba enzymů, zpomalená exkrece bilirubinu vede ke vzniku žloutenky
- Imunitní systém – nezralost vede k imunodeficienci novorozence, vznikají časté infekty až těžké septické stavy s vysokou mortalitou (10)

G DATOVÁ KRITÉRIA

	Číslo chorobopisu							
Věk	Pacientky							
Gravidita	1.							
	2.							
	3. a ↑							
Parita	1.							
	2.							
	3. a ↑							
Porod při tř.	Ano							
	Ne							
Podávání Gynipralu [®]	1. nasazení inf (v týdnech)							
	Délka infuze ve dnech							
	Pokrač. tbl.(dny)							
	2. nasazení inf.							
	Délka infuze ve dnech							
	Pokrač. tbl. (dny)							
	3. nasazení inf							
	Délka infuze ve dnech							
	Pokrač. tbl. (dny)							
	4. nasazení inf.							
	Délka infuze ve dnech							
Pokrač. tbl.(dny)								
Celkem podávání/dny								
Ukonč.podávání v týd.								
I.v. aplik.	0 x							
	1 x							
	2 x							
	3 a ↑							
Doba užívání	3 týdny a ↓							
	4 týdny							
	5 týdnů							
	6 a ↑							
Dův. před. ukončení	Gestoza							
	DM							
	Rh konflikt							
	Hypotrofie plodu							
	Nesnášenlivost Gynipralu							
	Žádné							
	Negativní pohyby							

Vedl.účinky	Bolest hlavy, závratě								
	Neklid, třes, pocení								
	Arytmie, tachykardie, periferní vasodilace								
	Hypotonie dělohy								
	Nauzea, zvracení								
	Atonie střev								
Indik. k tokol.	Předčasné kontrakce/změny na hrdle								
	Vícečetné těhotenství								
	Opak. těhotenské ztráty								
	Po cerclage								
	Ostatní infekce								
	Vaginální infekce								
Mg	Ano								
	Ne								
Isoptin®	Ano								
	Ne								
Por. po vysaz.do	1 týdne								
	2 týdnů								
	3 týdnů								
	4 a ↑ týdnů								
Porod po vysazení	↓v 35 týdnu								
	v 35. týdnu								
	ve 36. týdnu								
	v 37. týdnu								
	v 38. týdnu								
	v 39. a ↑								
Váha	V gramech								
pH	S Gynipralem®								
Apgar	1.minuta								
	5.minuta								
	10.minuta								
Vedení porodu	SC								
	PVN								
	Forceps								
Porod	Spontánní								
	Indukovaný								
pH	Bez Gynipralu®								
Apgar	1.minuta								
	5.minuta								
	10.minuta								