

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Női Klinika (igazgató Lampé László dr. egyetemi tanár) és Kórbonctani Intézet (igazgató: Gomba Szabolcs dr. egyetemi tanár) közleménye

Tartós tokolytikus kezelés hatásának vizsgálata perinatálisan elhalt újszülötteken

Írta: DVORÁCEK ÉVA dr., MOLNÁR PÉTER dr. TÖRÖK IMRE dr.

Hazánkban a szülészetben az utóbbi tíz évben terjedt el a béta receptor izgatók (BRI) használata. Tokolyzáló hatásukat a simaizom sejtmembrán béta receptorain keresztül fejtik ki, természetesen a méh izomzatán kívül hatásuk az egyéb simaizmon és a szívizmon is érvényesül.

A BRI-kal történő kezelés általános és közvetlenül a méh izomzaton jelentkező változással, valamint a kalcium antagonistákkal (KA) való együttes alkalmazás klinikai és elméleti vonatkozásaival számos közlemény foglalkozik [2, 9, 12, 20, 10, 14, 11, 15, 16, 23, 28, 18, 33, 34].

A BRI kezelés után fellépő szívizom-károsodást 1959-ben Rona írta le, mint „infarct like lesion”-t infarktusszerű károsodást [30]. Ezt az észlelést az utóbbi években fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatokkal is megerősítették. A károsodás kialakulásának mechanizmusa: a BRI hatására a kalcium ion belépése a mioplazmába fokozódik [1, 2]. A kalcium beáramlás az ATP-áz aktivitás fokozódásához vezet, így a makroerg foszfát idő előtti felhasználódása következik be [31, 9, 8]. Ezt a Rona által leírt elváltozást in vitro kísérletekben mások is megfigyelték [36].

Az elméleti ismeretek, kísérleti adatok alapján feltételeztük, hogy a BRI klinikai alkalmazása során az anya és a magzat szívizomzatára is kifejti hatását és ott elváltozást idézhet elő. Feltételezésünket irodalmi adatok is alátámasztották [35, 37].

Ezen megfontolás alapján vizsgáltuk át saját anyagunkat.

Vizsgálati anyag és eredmények

A DOTE Női Klinikán 1977. január 1.–1978. december 31-ig terjedő időszakban született 7357 magzat, mely csoportból 960 (13,04%) kis súlyú újszülött volt. Perinatálisan elhalt 192 (2,60%) újszülött, élettel összeegyeztethetetlen fejlődési rendellenessége volt 19-nek; intrauterin elhalt 77 (1,30%) (I. táblázat).

I. táblázat
A DOTE Női Klinikán 1977. I. 1.–1978. XII. 31-ig született magzatok száma, perinatális adatok

Született magzatok száma	7.357	
Kis súlyú újszülött	960	(13,04%)
Perinatálisan elhalt	192	(2,60%)
élettel összeegyeztethetetlen fejlődési rendellenesség	19	
Intrauterin elhalt	77	
Élveszületettek tisztított perinatális mortalitása	96	(1,30%)

A 96 újszülöttből a terhesség alatt BRI-val tokolytikus kezelés történt 39 esetben, a többi 57 esetenél tokolytikus kezelésre nem került sor (II. táblázat).

A vizsgált újszülött csoportokban a vezető halálok a kórboncolás eredménye szerint többnyire azonos: a tüdők atelectasiája-dystelectasiája, bronchopneumonia, koponyaűri

vérzés. A szívizomzat szöveti vizsgálatát mindenkor elvégeztük (9 eset) amikor a makroszkópos lelet a myocardium károsodására utalt. A tokolytisben nem részesült

II. táblázat

A vizsgált két éves időszak alatt élveszületett, perinatálisan elhalt újszülöttek megoszlása a tokolytikus kezelés szerint

Terhesség alatt tokolytikus kezelés (Partusisten, Bricanyl)	39
Tokolytikus kezelés nem történt	57 esetben

anyák újszülöttei közül egy esetben észleltünk diffúz parenchymás degenerációt a myocardiumban. Tokolytis követően ez az elváltozás hét újszülött szívizomzatában mutatkozott, míg egy esetben endocardialis fibroelastosis alakult ki (III. táblázat).

III. táblázat

Az élveszületett és perinatálisan elhalt 96 újszülött vezető halálok a kórbonctani leletek alapján

Kezelt esetekben:	Nem kezelt esetekben:
Atelectasia pulm. hialin membrán betegség	
Dystelectasia pulm. hialin membrán betegség	
Bronchopneumonia pulm.	
Haemorrhagia intracranialis	
7 Degeneratio parenchymatosa diff. myocardii	1
1 Fibroelastosis endocardialis	

A szívizom, ill. az endocardium károsodás gyakrabban fordult elő olyan perinatálisan meghalt újszülöttekben, akiknek kihordása során az anya Partusisten vagy Bricanyl kezelést kapott.

Eredményeink alapján igazoltnak látszik a tokolytikum myocardiumot károsító hatása. A kérdés összetett volta azonban a más oldalról való megközelítést is indokoltá teszi.

Esetismertetés

1. eset: (P. L-né, 27 éves) szül. napló sz.: 778/78.

A kórelőzményben két spontán ab. szerepel. Terhessége 25. hetében vették fel klinikánkra imminens panaszai miatt. Kedvező státus mellett a 25. terhességi héten méhszájzáró műtétre került sor. Felvételétől kezdve 10 héten keresztül napi 4 x 1 tabletta Partusistent szedett. A terhesség 35. hetében megindult méhtevékenység miatt szülőszobára került, ahol az intrauterin elhalás jeleit észlve, a szülést befejeztük. Klinikai diagnózis: intrauterin elhalás a 35. héten. Köldökzsínór-hurkolódás. Részlet a boncjegyzőkönyvből (Bjk. sz.: 208/78): Szövetten: a myocardium szerkezete megtartott. A huzamos Partusisten kezelés szívizom károsító hatásaként jellemezhető parenchyma nekrosis nem észlelhető.

2. eset: (F.-né, Sz. K. 36 éves) szül. napló sz.: 2529/78. Első terhesség, első szülés. Kórelőzményben a terhesség 4–5. hónapjában imminens panaszok szerepelnek. Két hónapon keresztül Bricanyl szedett, napi 3 x 1 tabletta mennyiségben. A 37. terhességi héten zavartalan szülés zajlott le. Az újszülött Apgar 10 státusban született, 2900 grammos fiú. Adaptációja zavartalan volt. Három napos korában kezdődő hyperbilirubinaemiája miatt infúziós kezelést kezdtünk. Ezt követően akutan fellépő keringési zavar miatt tüneti kezelésben, keringéstámogatásban részesült. Ennek ellenére állapota nem javult, három és félnapos korában meghalt.

Klinikai diagnózis: Veleszületett szívfejlődési rendellenesség? Bal szívfél hypoplasia. Részlet a boncjegyzőkönyvből (Bjk. sz.: 557/78).

A szív az átlagosnál nagyobb, a jobb kamra és pitvar ürege jelentősen tágult, a jobb kamra izomzatának vastagsága 8 mm. A bal kamra ürege az átlagosnál jelentősen kisebb, falának vastagsága 10 mm. A bal kamra endocardiuma 1–2 mm-re megvastagodott, sárgásfehér. Az aorta eredésének belfelszínén mért kerülete 9 mm, a félhold alakú billentyűk szürkésvörösek, felszínük finoman egyenetlen. A Botall-

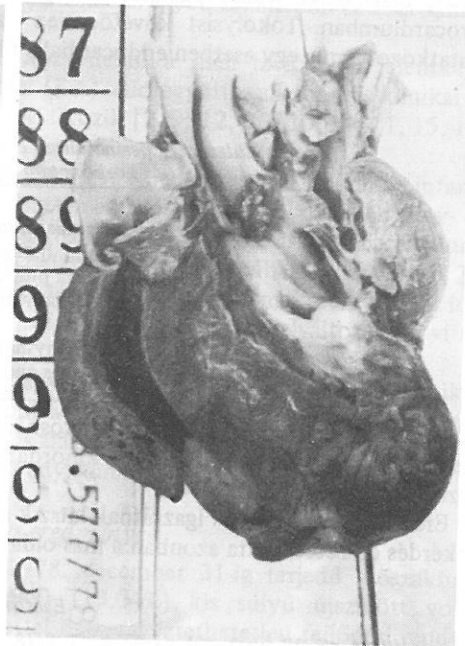
vezeték nyitott. A foramen ovale részlegesen zárt, a két pitvar ürege 4 mm legnagyobb átmérőjű nyíláson keresztül közlekedik egymással. A nagyerek és az artéria koronáriák eredése és lefutása szabályos.

Szövettan: A bal kamra területében az endocardium jelentősen megvastagodott. A szív ürege felé eső rész túlnyomórészt elasztikus rostokból, kisebb részben parciálisan hialinizálódott kollagénrostokból áll. A megvastagodott endocardium a myocardiumtól csaknem mindenütt élesen elhatárolódik a folyamat az aorta billentyűire is ráterjed. A kamrák izomzatában az intersticium enyhén fellazult, az izomsejtek magképe polimorf.

Vélemény: Az elváltozás endocardialis fibroelastosisnak felel meg, mindkét szívkamra izomzatában a hipertrofia szöveti jelei észlelhetők. Kóronctani diagnózis: Neonatus maturus. Fibroelastosis endocardialis ventriculi s. cordis et valvularis semilunaris aortae. Hypertrophia concentrica ventriculi s. et hypertrophia dilatativa ventriculi d. cordis. Foramen ovale partim apertum. Ductus arteriosus Botalli apertus (1. és 2. ábra).



1. ábra. A mellkasi komplexuson látható az átlagosnál nagyobb, hipertrofizált izomzatú szív. A szonda, ill. a csipesz segítségével feltárt bal kamra ürege a koncentrikus hipertrofia, valamint az endocardium megvastagodás következtében jelentősen szűkült.



2. ábra. A bal kamra első falának eltávolítása után szembeötlő az endocardium, szürkésfehér színben mutató megvastagodása.

3. eset: (N. Cs.-né, N. M. 23 éves) szül. napló sz.: 2716/78.

Első terhesség, első szülés. Zavartalan terhesség után a 38. terhességi héten 3150 gramm súlyú, fiú újszülöttet szült. Már megszületéskor az újszülött kifejezetten cyanotikus volt, a szív felett hangos systolés zöreje jelentkezett. A későbbi vizsgálatok a veleszületett szívfejlődési rendellenesség gyanúját megerősítették. Az újszülött 10 napos korában keringési elégtelenség tünetei között halt meg.

Klinikai diagnózis: Hyperviscositas szindróma, vitium cordis cong. Praeductalis aorta stenosis? Részlet a boncjegyzőkönyvből (Bjk. sz.: 648/78).

A szív az átlagosnál nagyobb. A bal kamra izomzata 13 mm, a jobb kamráé 8–9 mm vastag. A bal kamra endocardiuma kb. 1 mm-re megvastagodott, tejüveg-szerű. Az aorta-szájadék kerülete 7 mm, a szájadékot 2 semilunaris billentyű képezi. A billentyűtasakokat borító endocardium sima, a tasakok alapjuktól elemelhetők. Az aorta-szájadék nyitott állapotában az átlagosnál jelentősen szűkebb. A foramen ovale és a Botall-vezeték nyitott.

Szövettan: A bal kamra izomzatának rostjai szabályos lefutásúak, a rostok átmérője az átlagosnál jelentősen nagyobb. Az endocardium nagymértékben kiszélesedett, hosszanti lefutású, egymással

párhuzamos kollagén rostokból és elasztikus rostok kötegeiből áll. Az izomsejtek citoplazmájában a harántcsíkolat helyenként elmosódott, a citoplazma finoman szemcsés-zavaros.

Vélemény: Fibroelastosis endocardialis ventriculi s. cordis. Hypertrophia et degeneratio parenchymatosa myocardii.

Kóronctani diagnózis: Neonatus maturus. Aorta bivalvularis et stenosis ostii arteriosi s. cordis mai. grad., Hypertrophia dilatativa ventriculorum et dilatatio atriorum cordis. Ductus arteriosus Botalli apertus et foramen ovale apertum.

Megbeszélés

A koraszülések megelőzésében napjainkban kedvező hatást mutatnak a BRI-ok. Egyre több esetben kerülnek felhasználásra, háttérbe szorítva egyéb, korábban kedvelt terápiás eljárásokat. Az irodalomban közölt in vitro és in vivo kísérleti megfigyelések a BRI-ok nem kívánatos mellékhatásaira hívják fel a figyelmet. Saját anyagunk, perinatálisan elhalt újszülötteink kóronctani leletei alapján is úgy látszik, hogy a szívizom parenchymás nekrozisa halmozottabban fordult elő a tartós tokolysisben részesítettek között. A kis esetszám miatt a statisztikai feldolgozástól eltekintettünk.

Kiemelt három esetünk segítségével próbáljuk a kérdés komplex voltát igazolni.

Első esetünkben az anya terhessége során tíz héten keresztül BRI-val tokolytikus kezelésben részesült. A köldökzsinór hurkolódás által okozott akut elhalás után elvégzett boncolás, ill. szövettani feldolgozás a szívizom eltérését nem mutatta, a feltételezett károsító hatás nem érvényesült. Második esetünkben a gravida huzamos időn keresztül KA nélkül BRI-ot szedett. A perinatálisan elhalt újszülött endocardiumán észlelt elváltozás etiológiájában a szívizom tartós intrauterin hipoxiás állapota is szerepet játszhat. Az elhalt újszülöttön olyan jellegű organikus eltérést, amely az endocardialis elváltozás kialakulását magyarázná, nem találtunk. A vírusinfekció kóroki szerepét kizárni természetesen nem lehet. Az anamnézisben szereplő tartós tokolytikumszedés miatt gondolnunk kell a szer krónikus toxikus vagy hipoxiát eredményező hatására is.

IV. táblázat
A terhesség, a szülés során a szívizomra potenciálisan ható károsító faktorok.

Anyá:	Magzat:
1. Béta-mimetikumok	1. Béta-mimetikumok
2. Stressz felszabaduló endogén katekolaminok	2. Stressz felszabaduló endogén katekolaminok
	Intrauterin: hipoxia és acidózis
	Szülés alatt: hipoxia és acidózis
	Szülés után: termikus és szenzoros hatások reanimáció során: digitalizálás katekolamin
3. Cardialis megterhelés növekedése	3. ?
4. Elektrolitzavar, hypokalaemia	4. ?
5. Kortikoszteroid (RDS profilaxis)	5. Kortikoszteroid
6. D vitamin	6. ?

Harmadik esetünkben az anatómiai elváltozás a szívizomzat krónikus hipoxiás állapotát eredményezte, valószínűleg az endocardialis fibroelastosis kialakulását ezzel magyarázhatjuk.

Fiatal, újszülött és csecsemőkorban halálhoz vezető idiopátiás myopathia és primer endocardialis fibroelastosis együttes előfordulásáról számol be egy testvérpárnál *Remenár* és *Korányi* [27]. Ismertetett esetükben a kórelőzményben tokolytikum alkalmazására nincs utalás. A betegség fulmináns lefolyása saját, második újszülöttünk sorsára emlékeztet. A BRI-ok klinikai alkalmazása során kedvező tokolyzáló hatásról és jó eredményről számol be számos szerző [6, 26, 17, 7, 4, 3, 13, 22, 25, 29, 19, 24, 32, 40, 21]. A tokolysis során a magzaton jelentkező kardiális mellékhatást *Wolf*, *Lampé* és mtsai, *Cartren* is leírta [38, 39, 22, 5], míg *Kovács* ezt a mellékhatást nem észlelte [21]. A posztnatális életben rövid ideig meglevő keringési és idegrendszeri zavarról számoltak be *Szőnyi* és mtsai [32]. Perinatálisan elhalt, tokolytikus kezelésben részesült újszülötteknél azonban a BRI károsító hatását nem észlelték.

Saját anyagunkban a perinatálisan elhalt újszülöttek szívizom elváltozása természetesen csak felveti, de nem bizonyítja a humán anyagon végzett tokolysis során a BRI nem kívánatos mellékhatását. Különösen igaz ez olyan események, terhesség és szülés után, amikor egy időben különböző károsító hatások érhetik a szívizomzatot (IV. táblázat).

Közleményünkben a BRI-val kezelt terhességből született, perinatálisan elhalt újszülöttek kórbonctani-kórszöveti eltéréseinek áttekintése során észleltekről számoltunk be. Megfigyelésünk, hogy a szívizom parenchymás károsodása a tokolyzált csoportjában a patológiai feldolgozás során halmozottabban jelentkezett nem bizonyítja a BRI károsító hatását. Nem bizonyíthatja, mert: 1. a terhesség, szülés alatt több károsító hatás is érheti a magzatot és az újszülöttet, 2. elhalt újszülötteink egy részénél a toxikus vagy hipoxiás elváltozás az általános éretlenség miatt is bekövetkezhetett posztnatálisan.

A BRI-ok a koraszülés feltartóztatásában, az intrauterin reanimációban hasznos, jól bevált szerek. Kedvező szülészeti hatásuk miatt alkalmazásukról lemondani nem lehet. Az esetleges mellékhatás, szövödmény előfordulását vizsgálni napjainkban rendkívül indokolt, hiszen terheseink kb. 15%-ánál kell számolnunk tartós alkalmazásukkal.

Összefoglalás

A szerzők perinatálisan elhalt újszülöttek kórbonctani-kórszöveti leletei alapján a szívizom parenchymás degenerációját halmozottabban észlelték a béta receptor izgatókkal (BRI) tartósan tokolyzált terhességből születettek csoportjában. Tárgyalják a BRI-okkal történő kezelés során esetleg kialakuló szívizom elváltozás mechanizmusát, a klinikai tokolysisnél leírt mellékhatásokat.

Irodalom

1. *Antoni, H., G. Engstfeld, A. Fleckenstein*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 272, 91 (1960). – 2. *Bloom, S., D. L. Davis*: Amer. J. Path. 69, 459 (1972). – 3. *Boden, W., H. Grabben*: Med. Welt 21, 1342 (1970). – 4. *Caldeyro-Barcia, R.*: Arch. Gynec. Obstet. 24, 15 (1969). – 5. *Cartren, O.*: Geburtsh. Frauenheilk. 32, 943 (1972). – 6. *Cretius, K., K. Zimmermann, K. Stanienda*: Geburtsh. Frauenheilk. 27, 800 (1967). – 7. *Delard, G.*: Arch. Gynec. Obstet. 24, 25 (1969). – 8. *Döring, H. J., E. Eschenbruch*: Pflügers Arch. ges. Physiol. R. 23, (1971). – 9. *Fleckenstein, A., H. J. Döring, O. Leber*: The significance of high-energy phosphate exhaustion in the etiology of isoproterenol-induced cardiac necrosis and its prevention by iproveratril, compound D 600 or prenylamin. In: La Marche, M., R. Roger: International Symposium on Drugs and Metabolism of Myocardium and Striated muscle, Nancy 1969. – 10. *Fleckenstein, A., H. Tritthart, B. Fleckenstein, A. Herebst, G. Grün*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 25 (1969). – 11. *Fleckenstein, A., G. Grün*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, 26 (1969). – 12. *Fleckenstein, A., G. Grün, B. K. Tritthart, P. Hardings*: Klin. Wschr. 49, 32 (1971). – 13. *Fröhlich, H., K. Baumgarten, A. Seidl, K. Sokol*: Zbl. Gynäk. 92, 1036 (1970). – 14. *Golenhofen, V., N. Herstein, E. Lammel*: Microvas. Research. 5, 78 (1973). – 15. *Grün, G., A. Fleckenstein, H. Tritthart*: Arch. Pharmacol. exp. Path. 264, 239 (1969). – 16. *Grün, G., H. G. Hillemanns, A. Fleckenstein*: Hemmung der Kontraktilität des graviden Myometriums durch Ca⁺⁺-Antagonisten und Sympathikomimetika. In: H. Jung: Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. – 17. *Hertel, H., A. Bietz, P. Bailer*: Geburtsh. Frauenheilk. 29, 9 (1969). – 18. *Hiltmann, W. D., H. Weidinger, W. Wiest*: Z. Geburtsh. Perinat. 180, 366 (1976). – 19. *Hüter, J., Ch. Rippert, C. Meyer*: Geburtsh. Frauenheilk. 32, 97 (1972). – 20. *Janke, J., A. Fleckenstein, W. Jaedicke*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, (1970). – 21. *Kovács, L.,*

22. *Lampé, L., Komáromy, B., Gaál, J.*: Acta Paediat. Acad. Sci. Hung. 11, 201 (1970). – 23. *Mosler, K. H.*: Potenzierung der Uterushemmung betaadrenerger Sympathikomimetika durch neue kardioprotektive Substanzen. In: H. Jung: Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation. G. Thieme, Verlag, Stuttgart 1972. – 24. *Mosler, K. H., H. G. Rosenboom*: Z. Geburtsh. Perinat. 176, 85 (1972). – 25. *Neumann, H., P. Hengst*: Zbl. Gynäk. 93, 849 (1971). – 26. *Poseiro, J. J.*: Arch. Gynec. Obstet. 23, 99 (1968). – 27. *Remenár, E., Korányi Gy.*: OH. 118, 2087 (1977). – 28. *Reuter, N.*: Arzneim. Forsch. 23, 1062 (1973). – 29. *Rippert, Ch., J. Hüter, R. Bärtschi*: Geburtsh. Frauenheilk. 31, 710 (1971). – 30. *Rona, G., C. I. Chappel, T. Balázs, R. Gaudry*: Arch. Path. 67, 443 (1959). – 31. *Schildberg, F. W., A. Fleckenstein*: Pflügers Arch. ges. Physiol. 283, 137 (1965). – 32. *Szőnyi, Gy., Ádám, J., Csáki, G., Ba, J.*: OH 115, 1350 (1974). – 33. *Weidinger, H., D. Mohr*: Blutglukose und immunoreaktives Insulin unter dem Einfluss von Partusisten und Isoptin bei Schwangeren mit und ohne tokolytische Therapie. In: J. W. Dudenhausen, E. Saling: Perinatale Medizin, Band IV. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973. – 34. *Weidinger, H., W. Wiest*: Z. Geburtsh. Perinat. 177, 223 (1973). – 35. *Weidinger, H., W. Wiest, B. Zsolnai, J. Somogyi*: Diaplazentare Passage von Partusisten-R. In: J. W. Dudenhausen, E. Saling: Perinatale Medizin, Band VI. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975. – 36. *Weidinger, H., W. Wiest*: Tokolyse-Fortschritt mit möglichen Gefahren. In: H. G. Hillemanns, R. Trolp: Kardiale Probleme bei der Tokolyse. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1978. – 37. *Wiest, W., H. Weidinger, B. Zsolnai, J. Somogyi, K. L. Rominger*: Diaplacental Transfer of Partusisten-R in Humans. In: H. Weidinger: Labour inhibition. G. Fischer Verlag, Stuttgart 1977. – 38. *Wolff, C. H.*: Geburtsh. Frauenheilk. 26, 1593 (1966). – 39. *Wolff, C. H.*: Geburtsh. Frauenheilk. 27, 402 (1967). – 40. *Zsolnai, B.*: Magyar Nőorv. L. 42, 25 (1979).

Э. Дворачек, П. Молнар, И. Тёрёк: Продолжительное токолитическое лечение и его исследование у новорожденных погибших во время родов

Dvorácsek, E., Molnár, P., Török, I.: Examination of the effect of lasting tocolytic treatment in newborns died in the perinatal age