

Η τοκολυτική δράση του ανταγωνιστή των υποδοχέων της ωκυτοκίνης (Atosiban)

Σταύρος Σηφάκης, Ιωάννης Θανασάς, Γεώργιος Κουμαντάκης, Εμμανουήλ Αυγουστινάκης

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Αλληλογραφία: Σταύρος Σηφάκης, Ούλαφ Πάλμε 228, 71410 Ηράκλειο Κρήτης,
Τηλ.: 2810392335, Fax: 2810392759
E-mail: sifakis@excite.com

Περίληψη

Εκτεταμένες κλινικές και ερευνητικές μελέτες καθώς και πολλές σχετικές δημοσιεύσεις δεν έχουν μέχρι σήμερα δείξει την ύπαρξη μιας αποτελεσματικής μεθόδου πρόληψης και αντιμετώπισης των πρόωρων συστολών της μήτρας. Πολλά και διαφορετικά σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί, άλλα με περισσότερη και άλλα με λιγότερη αποτελεσματικότητα, όπως οι β2-αγωνιστές, το θειικό μαγνήσιο, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και η προγεστερόνη. Η χορήγηση των περισσότερων από αυτά κρίνεται αποτελεσματική όσον αφορά την αναχαίτιση του απειλούμενου πρόωρου τοκετού για 48 τουλάχιστον ώρες ώστε να δοθεί η δυνατότητα για δράση των κορτικοστεοειδών καθώς και για μεταφορά της εγκύου σε τριτοβάθμιο κέντρο με νεογνολογική υποστήριξη. Ειδικότερα, οι β2-αγωνιστές αποτέλεσαν το φάρμακο εκλογής στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού για περισσότερο από τρεις δεκαετίες. Η χρήση τους όμως - όπως και των υπολοίπων τοκολυτικών σκευασμάτων - έχει το μειονέκτημα των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και το έμβryo. Η βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος με ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών υπήρξε επιτακτική ανάγκη, και καθοδήγησε την έρευνα τα τελευταία χρόνια για τη δημιουργία νέων τοκολυτικών φαρμάκων. Ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της ωκυτοκίνης (atosiban) αποτελεί το νεότερο τοκολυτικό φάρμακο που έχει εισαχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Προς το παρόν, η φανερό προόδος αφορά κυρίως την ασφάλεια και όχι τόσο την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής του παρέμβασης, η οποία παραμένει σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά των παλαιότερων τοκολυτικών σκευασμάτων. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παράθεση σύγχρονων βιβλιογραφικών δεδομένων σχετικά με τη φυσιολογία, τη φαρμακολογία και την κλινική δράση του atosiban, καθώς και συγκριτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια έναντι των άλλων παλαιότερων και νεότερων χρησιμοποιούμενων τοκολυτικών σκευασμάτων.

Λέξεις κλειδιά: atosiban, ανταγωνιστές υποδοχέων ωκυτοκίνης, τοκόλυση, πρόωρος τοκετός, β-διεγέρτες, αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Εισαγωγή

Παρά την αιματώδη πρόοδο της Μαιευτικής, της Νεογνολογίας και της Βιοτεχνολογίας η προωρότητα των νεογνών εξακολουθεί να αποτελεί ακόμη και σήμερα, την κύρια αιτία περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (RCOG Press, 2005).

Η τοκόλυση αποτελεί μέρος της θεραπείας του ΑΠΤ, η οποία συμπληρώνεται με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και ενίοτε αντιβιοτικών φαρμάκων, εισαγωγή στο νοσοκομείο και κλινοστατισμό. Η τοκόλυση κατέχει τη σημαντικότερη θέση στο πλάνο αντιμετώπισης του ΑΠΤ, διότι με την 48ωρη τουλάχιστον καθυστέρηση που επιτυγχάνεται στην έλευση του τοκετού, επιτρέπεται η ευνοϊκή δράση των κορτικοστεροειδών και η μεταφορά της εγκύου σε κέντρο με Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας πρόωρων νεογνών (Crowley, 2000; RCOG, 2002).

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης είναι συνθετικά ανάλογα που δρουν ανταγωνιστικά στην ωκυτοκίνη δεσμεύοντας τους υποδοχείς της στο μυομήτριο (Tsatsaris et al., 2004). Κύριος εκπρόσωπός τους είναι το atosiban και οι πρώτες δημοσιευμένες μελέτες για την τοκολυτική του δράση έρχονται από τη Σκανδιναβία στα τέλη της δεκαετίας του '80. Δεν επρόκειτο για κλινικές συγκριτικές μελέτες, και ο αριθμός των νοσηλευόμενων εγκύων με απειλούμενο πρόωρο τοκετό (ΑΠΤ) που συμπεριλήφθησαν σε αυτές ήταν μικρός. Εντούτοις υπήρξαν ορισμένες διαπιστώσεις, όπως το ότι η αποτελεσματικότητα της τοκολυτικής δράσης του atosiban προσέγγιζε το 86%, αλλά μόνο σε κυήσεις μετά την 28η εβδομάδα της εγκυμοσύνης (Akerlund et al., 1986; Andersen et al., 1989).

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης σχεδιάστηκαν και παρήχθησαν αποκλειστικά ως φαρμακευτικά μέσα αντιμετώπισης των πρόωρων συστολών της μήτρας. Η χρησιμοποίησή τους στην κλινικά μαιευτική πράξη έχει την έγκριση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Φαρμάκων (EU/1/99/124/001) και άλλων διεθνών οργανισμών. Με δεδομένη τη σχετικά χαμηλή κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενων τοκολυτικών σκευασμάτων, αναμένεται ότι πιθανά στο άμεσο μέλλον οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης θα αποτελέσουν τη θεραπεία εκλογής του ΑΠΤ (Tsatsaris et al., 2004).

Ο ρόλος της ωκυτοκίνης στον πρόωρο τοκετό

Ο ακριβής μηχανισμός έκλυσης του πρόωρου τοκετού (ΠΤ) δεν είναι γνωστός, όπως επίσης άγνωστος

παραμένει και ο ακριβής μηχανισμός έναρξης του τοκετού στην τελειόμηνη εγκυμοσύνη. Η αιτιοπαθογένεια του ΠΤ είναι πολυπαραγοντική, με συμμετοχή μητρικών και εμβρυϊκών παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Πιθανά, οι μηχανισμοί που οδηγούν στον ΠΤ είναι διαφορετικοί από αυτούς που ενεργοποιούν τις ωδίνες στον τελειόμηνο τοκετό (Matthieu and Moutquin, 2000).

Μεταξύ των πολλών παθοφυσιολογικών διεργασιών που έχουν περιγραφεί στη διαδικασία έναρξης του ΠΤ η δράση της ωκυτοκίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο, καθόσον παρατηρείται αύξημένη συγκέντρωση των υποδοχέων της στο μυομήτριο και στον φθαρτό, τόσο κατά την πρόωρη έναρξη του τοκετού, όσο και στην τελειόμηνη εγκυμοσύνη (Gimpl and Fahrenholz, 2001). Είναι γνωστό ότι ο φθαρτός συμβάλλει σημαντικά στη σύνθεση προσταγλανδινών. Η παραγωγή αυτή πιθανά επηρεάζεται από τη δράση της ωκυτοκίνης, όπως δείχνουν *in vitro* μελέτες (σημαντική αύξηση της παραγωγής προσταγλανδινών E και F) (Fuchs et al., 1981). Σε κλινικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ωκυτοκίνη προκαλεί αύξηση στο πλάσμα των προσταγλανδινών E και F, οι οποίες προάγουν τη συσταλτικότητα του μυομητρίου και τη διαστολή του τραχήλου (Husslein, 1984).

Η ωκυτοκίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο (εννεαπεπτίδιο), το οποίο συντίθεται στον παρακοιλιακό και υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου, από όπου αποθηκεύεται σε νευροεκκριτικά κοκκία στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης (νευροϋπόφυση). Μετά από ποικίλα ερεθίσματα, όπως ο μηχανικός ερεθισμός στις θηλές των μαστών, η ωκυτοκίνη απελευθερώνεται κατά ώσεις κυρίως από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, καθώς και από το μυομήτριο, τον πλακούντα, τις ωοθήκες και τους εμβρυϊκούς υμένες (Chibbar et al., 1993). Η ωκυτοκίνη δρα στο μυομήτριο αυξάνοντας τη μυομητρική δραστηριότητα με δύο μηχανισμούς: α) συνδέεται με τους υποδοχείς της στις λείες μυϊκές, ενεργοποιούνται οι δίαυλοι Ca^{++} στις κυτταρικές μεμβράνες με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{++} . β) ενεργοποιούνται οι υποδοχείς της στον φθαρτό, οι οποίοι προάγουν την απελευθέρωση της προσταγλανδίνης F2a (Zingg and Laporte, 2003). Οι παρακρινικές αυτές επιδράσεις ευνοούν τη δράση των προσταγλανδινών στις λείες μυϊκές ίνες του μυομητρίου με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της μυομητρικής δραστηριότητας και τη διαστολή του τραχήλου. Επιπλέον δε, πιθανά, ευοδώνεται η αύξηση της συγκέντρωσης των υποδοχέων ωκυτοκίνης στο μυομήτριο (Melin, 1993). Σημειώ-

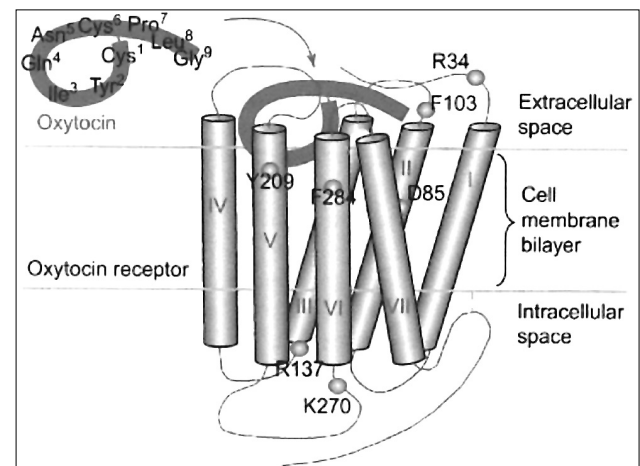
νεται ότι η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της ωκυτοκίνης σε περιπτώσεις ΠΤ οφείλεται και στη δράση της πλακουντιακής προέλευσης CRH (Corticotropine Releasing Hormone). Η ορμόνη αυτή επιπλέον σχετίζεται με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του ΠΤ μέσω της προαγωγής της σύνθεσης προσταγλανδινών από τον πλακούντα και τις εμβρυϊκές μεμβράνες καθώς και μέσω της διέγερσης της έκκρισης DHEA-S από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια, παράγοντα απαραίτητα στη σύνθεση οιστρογόνων από τον πλακούντα (Ruiz et al., 2002; Wadhwa et al., 2004). Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι περιοχές έκφρασης των υποδοχέων ωκυτοκίνης αποτελούν και τα μαστικά καρκινικά κύτταρα, τα οστικά κύτταρα, οι μυοβλάστες, τα μυοκαρδιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επεκτείνοντας σημαντικά το εύρος δράσης της πέρα από την συμμετοχή της στην έναρξη του τοκετού και την έκκριση του γάλακτος (Zingg and Laporte, 2003). Η αυξημένη συγκέντρωση ωκυτοκίνης στην κυκλοφορία και πολύ περισσότερο η αύξηση των υποδοχέων της στο μυομήτριο ενισχύουν το ρόλο της στη διαδικασία έναρξης του ΠΤ, χωρίς ωστόσο να έχει διευκρινισθεί αν αυτό αποτελεί και τον κύριο αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό. Σημειώνεται πάντως ότι μετά τον τοκετό τα σημεία δέσμευσης της ωκυτοκίνης στο μυομήτριο μειώνονται ραγδαία, ενώ η έκφραση των υποδοχέων της στους γαλακτοφόρους αδένες παραμένει αυξημένη καθόλη τη διάρκεια του θηλασμού (Breton et al., 2001). Αξιοσημείωτος φαίνεται ότι είναι και ο ρόλος της βασοπρεσίνης, η οποία μέσω των υποδοχέων της στο μυομήτριο (V1a υποδοχείς) ίσως έχει έναν επιπρόσθετο ρυθμιστικό ρόλο στον πρόωρο και τελειόμηνο τοκετό (Bossmar et al., 1994). Η έκκριση της βασοπρεσίνης επηρεάζεται από τα στεροειδή των ωοθηκών. Κατά την έναρξη του ΠΤ παρατηρείται αυξημένη διέγερση των V1a υποδοχέων στο μυομήτριο (Akerlund, 2002).

Φαρμακολογία και μηχανισμός δράσης του atosiban

Το atosiban (1-deamino-2-D-Tyr(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin) είναι ένα συνθετικό κυκλικό εννιαπεπτίδιο που δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων της ωκυτοκίνης επιτυγχάνοντας την αναστολή της μυομητρικής συσταλτικότητας που προάγεται από αυτή (Melin et al., 1986). Μελέτες έχουν δείξει ότι το κυκλικό μέρος του μορίου της ωκυτοκίνης αλληλεπιδρά με το άνω τριμημόριο του υποδοχέα του στις διαμεμβρανικές περιοχές III, IV και VI, ενώ το γραμμικό C-τελικό μέρος του μορίου παραμένει

πλησιέστερα στην επιφάνεια και αλληλεπιδρά με τις διαμεμβρανικές περιοχές II και III (Kinsler et al., 1996; Barberis et al., 1998), όπως σχηματικά φαίνεται στην Εικόνα 1.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ωκυτοκίνης στα λεία μυϊκά κύτταρα του μυομητρίου προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου Ca^{++} , η οποία οδηγεί - μέσω της καλμοδουλίνης - στην ενεργοποίηση των ελαφρών αλύσων της κινάσης της μυοσίνης, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της μυομητρικής δραστηριότητας (Sanborn et al., 1998). Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca^{++} οφείλεται στην ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C (PLC) (Ku et al., 1995). Σημειώνεται ότι στην αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων της ωκυτοκίνης από την PLC στηρίζεται η τοκολυτική δράση των β-αδρενεργικών αγωνιστών (Dodge



Εικόνα 1: Σχηματική παράσταση της δομής του υποδοχέα ωκυτοκίνης και η αλληλεπίδρασή του με την ωκυτοκίνη. Το εννιαπεπτίδιο της ωκυτοκίνης αποτελείται από ένα κυκλικό και ένα γραμμικό C-τελικό μέρος όπως φαίνεται στο πάνω αριστερό μέρος της εικόνας (κόκκινος σχηματισμός). Ο υποδοχέας ωκυτοκίνης (μπλε σχηματισμός) αποτελείται από 7 διαμεμβρανικά τμήματα αριθμημένα με λατινικούς χαρακτήρες (I έως VII). Οι μελέτες σημασίας με φωτοσυγγένεια, που χρησιμοποίησαν έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της ωκυτοκίνης με μια φωτοεναίσθητη ομάδα προστιθέμενη στο τελικό τμήμα του, κατέδειξαν ένα συγκεκριμένο σημείο επαφής μεταξύ του ανταγωνιστή και των περιοχών L114, V115 και K116 που βρίσκονται στο διαμεμβρανικό τμήμα III του υποδοχέα της ωκυτοκίνης, κοντά στην εξωκυτταρική επιφάνεια (κίτρινος κύκλος). (Zingg and Laporte, 2003) [δημοσίευση μετά από άδεια των συγγραφέων].

and Sanborn, 1998). Επιπλέον, εκτός από το μυομήτριο υποδοχείς ωκυτοκίνης ανευρίσκονται και στα κύτταρα του φθαρού. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων προάγει την απελευθέρωση προσταγλανδίνης F2α, η οποία όχι μόνο αυξάνει τη μυομητρική δραστηριότητα, αλλά προάγει και την ωρίμαση του τραχήλου μέσω της διαμεσολαβούμενης από Ca⁺⁺ μετατόπιση της φωσφολιπάσης A2 από το κυτόπλασμα σε άλλα σωματίδια του κυττάρου, όπως και μέσω της φωσφορυλίωσης-ενεργοποίησης της A2 φωσφολιπάσης, η οποία προάγει τη δημιουργία αραχιδονικού οξέος, απαραίτητου παράγοντα στην παραγωγή προσταγλανδινών (Jeng et al., 2000; Soloff et al., 2000).

Οι μέχρι σήμερα πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης εμποδίζουν την έκλυση του IP3 (inositol 1,4,5-trisphosphate), παράγοντα που διεγείρει την απελευθέρωση των Ca⁺⁺ από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο. Περιορίζουν επίσης την έκλυση του ενδοκυττάρου Ca⁺⁺ που προάγεται από τη δράση της ωκυτοκίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση της μυομητρικής συσταλτικότητας (Fuchs et al., 1982). Επιπλέον, φαίνεται να εμποδίζουν την επιλεκτικά αυξημένη παραγωγή προσταγλανδίνης F2α, που προάγεται από τη δράση της οξυτοκίνης και αποτελεί σημαντική παράμετρο στην έλευση του τοκετού, τελειώμνου ή πρόωρου (Jenkin, 1992).

Φαρμακοκινητική

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του atosiban έχουν μελετηθεί σε υγιείς μη έγκυες εθελόντριες καθώς και σε έγκυες με συμπτωματολογία ΑΠΤ. Πρώτοι οι Lundin et al. (1986) μελέτησαν τη φαρμακοκινητική του atosiban σε 11 μη έγκυες γυναίκες μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση (ΕΦ) έγχυση 10 nmol/kg. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επετεύχθη σε 2-8 λεπτά, η κάθαρση ήταν 0.623+0.099 (SEM) L/h.kg και ο χρόνος ημίσειας ζωής 16.2+2.4 λεπτά. Μία δεκαετία αργότερα, οι Goodwin et al. (1995) μελέτησαν τη φαρμακοκινητική του atosiban σε 8 έγκυες γυναίκες με συμπτωματολογία ΑΠΤ, σε ηλικία κύησης 20-36 εβδομάδες, μετά από συνεχή ΕΦ χορήγηση του φαρμάκου σε δόση 300 μg/min και μέγιστη διάρκεια έγχυσης μέχρι 12 ώρες. Η συγκέντρωση στο πλάσμα έφτασε σε ένα σταθερό επίπεδο εντός μιας ώρας από την έναρξη της έγχυσης με ένα μ.ο. 442+73 ng/ml και εύρος 298-533 ng/ml. Μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του φαρμάκου οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα μειώθηκαν πολύ γρήγορα, με αρχικό και τελικό χρόνο υποδιπλασιασμού 0.21+0.01 και 1.7+0.3 ώρες, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν αρχικά 13+3 min και τελικά 102+18 min. Η μέση τιμή κάθαρσης ήταν 41.8+8.2 Lit/h και η μέση τιμή του όγκου κατανομής 18.3+6.8 Lit. Δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί εάν το ελεύθερο

Πίνακας 1: Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα μετά από τοκολυτική θεραπεία με atosiban και τερβουταλίνη με ή χωρίς συμπληρωματική τοκολυτική αγωγή (European Atosiban Study Group, 2001)

ανεπιθύμητες ενέργειες στην έγκυο (%)	atosiban		τερβουταλίνη	
	χωρίς συμπλ. τοκολ. αγωγή	με συμπλ. τοκολ. αγωγή	χωρίς συμπλ. τοκολ. αγωγή	με συμπλ. τοκολ. αγωγή
υπόταση	5.2	2.6	4.1	3.6
ταχυκαρδία	3.9	5.1	75.3	75.0
αίσθημα παλμών	-	-	8.2	10.7
συγκοπή	-	-	-	1.8
θωρακικός πόνος	1.3	-	2.7	1.8
δύσπνοια	-	-	11.0	3.6
υποκαλιαιμία	-	-	6.9	5.4
υπεργλυκαιμία	10.4	7.7	21.9	25.0
έμετοι	2.6	2.6	13.7	19.6
κεφαλαλγία	2.6	7.7	16.4	17.9
τρόμος	1.3	-	23.3	14.3
φόβος, ανησυχία	-	2.6	2.7	-
ναυτία	13.0	15.4	16.4	12.5

κλάσμα του φαρμάκου στο μητρικό και εμβρυϊκό διαμέρισμα διαφέρουν ουσιωδώς. Οι Valenzuela et al. (1995) σε μελέτη τους που περιελάμβανε 8 υγιείς τελειόμηνες έγκυες που θα υποβάλλονταν σε καισαρική τομή, χορήγησε atosiban με ρυθμό έγχυσης 300 μg/min και έδειξαν ότι το φάρμακο ελάχιστα διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Αναλυτικότερα, με την ολοκλήρωση της ΕΦ χορήγησης η μέση συγκέντρωση στον μητρικό ορό ήταν 331.9+42.9 ng/ml ενώ στην ομφαλική αρτηρία ήταν 42+13 ng/ml. Ο λόγος της κατανομής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στην εμβρυϊκή κυκλοφορία ως προς τη μητρική ήταν 0.12+0.025. Περαιτέρω έγχυση δεν αύξησε τις συγκεντρώσεις του στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, δεν προκάλεσε μεγαλύτερη απώλεια αίματος στην καισαρική τομή και δεν είχε επίδραση στα αέρια αίματος που ελήφθησαν από τον ομφάλιο λώρο.

Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης του atosiban

Το atosiban χορηγείται στις περιπτώσεις ΑΠΤ όπου υπάρχουν συστολές μήτρας τουλάχιστον 4 σε διάρκεια 30 λεπτών, που διαρκούν 30 περίπου δευτερόλεπτα, όταν υπάρχει διαστολή τραχήλου έως και 3 εκατοστά και εξάλειψη >50%. Επιπλέον προϋποθέσεις για τη χορήγηση του atosiban η ηλικία της κύησης να είναι από 24 έως 33 εβδομάδες, και ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός να είναι φυσιολογικός. Αντενδείξεις για τη χορήγηση του είναι η ηλικία κύησης μικρότερη από 24 εβδομάδες και μεγαλύτερη από 33 εβδομάδες, η πρόωμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων σε ηλικία κύησης >30 εβδομάδες, οι παθολογικές διαταραχές στο καρδιοτοκογράφημα και η υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου. Ειδικότερα, όσον αφορά την πρόωμη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων η χορήγηση τοκόλυσης προφυλακτικής ή θεραπευτικής (επί παρουσίας συστολών) δεν φαίνεται να προσφέρει όφελος όσον αφορά την παράταση της κύησης ή τη μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας (RCOG, 2006). Μπορεί ενδεχομένως να επιχειρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις για σύντομο χρονικό διάστημα ώστε να μεταφερθεί η επίτοκος σε τριτοβάθμιο κέντρο ή για να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (RCOG, 2006). Αντενδεικνύεται επίσης η χορήγηση του atosiban σε καταστάσεις που απαιτούν άμεση διεκπεραίωση τοκετού όπως είναι η σοβαρή αιμορραγία, η προεκλαμψία-εκλαμψία, ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου ή άλλες παθήσεις της μητέρας και του εμβρύου στις οποίες η συνέχιση της εγκυμοσύνης

εγκυμονεί κινδύνους. Τέλος, σε χοριοαμνιονίτιδα, σε πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα ή σε προδρομικό πλακούντα που πιθανά έχει υποστεί μερική αποκόλληση. Οι ενδείξεις και αντενδείξεις της χρήσης του atosiban ως τοκολυτικού φάρμακου προκύπτουν από σειρά κλινικών μελετών - τυχαιοποιημένων και μη (Melin et al., 1993; Goodwin et al., 1995; Moutquin et al., 2000; Valenzuela et al., 2000; Romero et al., 2000; European Atosiban Study Group, 2001; Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001; Tsatsaris et al., 2004).

Χορήγηση και δοσολογικό σχήμα

Σύμφωνα με τις υποδείξεις της παρασκευάστριας εταιρείας όπως και με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας του Worldwide atosiban versus Beta-agonists Study Group (2001) το προτεινόμενο πρωτόκολλο πλήρους τοκολυτικής αγωγής με atosiban θα πρέπει να διαιρεθεί σε τρεις φάσεις: έναρξη με ταχεία έγχυση 6.75 mg εφάπαξ σε 0.9 ml φυσιολογικού ορού μέσα σε ένα λεπτό (εναρκτήρια έγχυση). 2) Ακολουθεί στάγδην έγχυση υψηλής δόσης με 300 μg/λεπτό σε διάλυμα γλυκόζης 5% και ρυθμό χορήγησης 120 ml/ώρα εντός τριών ωρών (έγχυση εφόδου). 3) Τέλος στάγδην έγχυση χαμηλότερης δόσης με 100 μg/min για 15 έως και 45 ώρες (έγχυση συντήρησης). Η χορήγηση του φαρμάκου δεν θα πρέπει να παρατείνεται για πάνω από 48 ώρες μετά την εναρκτήρια έγχυση.

Η χρησιμότητα από τη συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής με atosiban μετά από επιτυχή αντιμετώπιση ενός οξέος επεισοδίου ΑΠΤ δεν έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα. Οι Valenzuela et al. (2000) σε τυχαίοποιημένη μελέτη διαπίστωσαν ότι η συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής δεν μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού πριν την 32η εβδομάδα (12% στην ομάδα του atosiban έναντι 14% στην ομάδα placebo) ή την 37η εβδομάδα της κύησης (34% στην ομάδα του atosiban έναντι 38% στην ομάδα placebo). Επίσης δεν βελτιώνει την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Είναι αξιοσημείωτες επιπλέον οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφηκαν στην ομάδα του atosiban, όπως η τοπική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης (70% έναντι 48% στην ομάδα placebo), οι οποίες οδήγησαν στην πρόωρη διακοπή της θεραπείας (80% στην ομάδα του atosiban έναντι 35% στην ομάδα placebo) (Valenzuela et al., 2000).

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων τριών μεγάλων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σύγκρισης της τοκολυτικής δράσης του atosiban με αυτή των β-αδρενεργικών αγωνιστών.

Μελέτες	European Atosiban Study Group (2001)	Καναδική/Αυστραλιανή μελέτη (Moutquin et al., 2000)	French/Australian study (2001)
Τοκολυτικό σκεύασμα	atosiban	τερβουταλίνη	atosiban
Διατήρηση κήσεως >48 ώρες (%)	81.6	85.3	93.3
Διατήρηση κήσεως >7 ημέρες (%)	76.5	67.4	89.9
Διακοπή αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (%)	1.7	13.2	0.8

Κλινική αποτελεσματικότητα του atosiban

Μια σειρά από παλαιότερα και νεότερα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί ως τοκολυτικοί παράγοντες όπως οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, το θειικό μαγνήσιο, οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών, ενώ τελευταία καθιερώνεται η χρήση του ανταγωνιστή των υποδοχέων της ωκυτοκίνης atosiban. Με βάση τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία που συνοπτικά παρουσιάζονται στη συνέχεια, το atosiban αποτελεί μια νέα θεραπευτική προσέγγιση του ΑΠΤ, η οποία φαίνεται να διευρύνει τις διαθέσιμες επιλογές ως προς την ασφαλέστερη τουλάχιστον αντιμετώπισή του.

α. αποτελεσματικότητα έναντι placebo

Η αποτελεσματικότητα των τοκολυτικών φαρμάκων στηρίχθηκε σε ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες μελέτες, με τη χρήση και placebo. Η πρώτη ανάλογη μελέτη δημοσιεύθηκε από τους Goodwin et al. το 1994. Περιλάμβανε 112 έγκυες μεταξύ της 20ης και 36ης εβδομάδας της κύησης με συμπτωματολογία ΑΠΤ. Σε 56 γυναίκες χορηγήθηκε atosiban σε δόση 300μg/min με συνεχή ΕΦ έγχυση μέχρι 12 ώρες, ενώ σε άλλες 56 γυναίκες χορηγήθηκε placebo. Διαπιστώθηκε σημαντική μείωση του αριθμού των συστολών της μήτρας στην ομάδα που έλαβε atosiban συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν placebo (55.3% έναντι 26.7%). Αντιθέτα, ελάχιστη ή ασήμαντη μείωση του αριθμού των συστολών ή ακόμη και αύξηση τους παρατηρήθηκε στο 45% των γυναικών που έλαβαν placebo και στο 13% των γυναικών που έλαβαν atosiban. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή της αρτηριακής

πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού στις έγκυες κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ενώ σε μια περίπτωση εμφανίστηκε ναυτία και έμετος.

Αργότερα, οι Romero et al. (2000) διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των εγκύων στις οποίες επιτεύχθηκε αναστολή του ΑΠΤ ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του atosiban έναντι αυτής του placebo, ιδιαίτερα για τις κήσεις άνω των 28 εβδομάδων. Πιο συγκεκριμένα, η διατήρηση της κύησης για 24 ώρες επιτεύχθηκε στο 73% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 58% αυτών της ομάδας placebo, ενώ μετά από 48 ώρες στο 67% και 56% αντίστοιχα. Τέλος, 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας η διατήρηση της κύησης αφορούσε το 62% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 49% αυτών που έλαβαν placebo. Η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του atosiban έναντι του placebo (4.5% και 1.7% αντίστοιχα). Αυτό αποδόθηκε στην ανομοιογενή επιλογή των εγκύων της συγκεκριμένης μελέτης, καθώς στην ομάδα του atosiban συμπεριλήφθηκαν περισσότερες έγκυες με ηλικία κύησης μικρότερη των 26 εβδομάδων. Πρόσφατα, οι Richter et al. (2005) συγκρίνοντας την τοκολυτική δράση του atosiban έναντι ομάδας placebo σε κήσεις μεταξύ 18-24 εβδομάδων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και ασφαλές, με λίγες μόνο ήπιες παρενέργειες, ακόμη και σε μικρότερες ηλικίες κύησης.

β. αποτελεσματικότητα έναντι β - αδρενεργικών αγωνιστών

Τρεις μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης της τοκολυτικής δράσης του atosiban με αυτή των β-αδρενεργικών αγωνι-

στών έχουν δημοσιευθεί σχετικά πρόσφατα. Πρόκειται για την Ευρωπαϊκή μελέτη (European Atosiban Study Group, 2001), την Καναδική/Αυστραλιανή μελέτη (Moutquin et al., 2000) και την Γαλλική/Αυστραλιανή μελέτη (French/Australian Atosiban Investigators Group, 2001). Η Ευρωπαϊκή μελέτη έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα των δύο φαρμάκων είναι συγκρίσιμη όσο αφορά στην αναστολή του ΠΤ μεταξύ της 23ης και 33ης εβδομάδας της κύησης. Επιπλέον όμως έδειξε ότι το atosiban είναι καλύτερα ανεκτό από τη μητέρα και το έμβρυο. Το τοκολυτικό αποτέλεσμα της συγκεκριμένης μελέτης, όπως και των άλλων δύο μελετών που προαναφέρθηκαν, εκτιμήθηκε με βάση το συνολικό ποσοστό των γυναικών που διατήρησαν την εγκυμοσύνη μετά από 48 ώρες έως και 7 ημέρες θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, η διατήρηση της κύησης για πάνω από 48 ώρες επιτεύχθηκε στο 81.6% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 85.3% αυτών της ομάδας που έλαβε τερβουταλίνη. Επτά ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας η διατήρηση της κύησης επιτεύχθηκε στο 76.5% και 67.4% των γυναικών αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μητέρες των δύο χορηγούμενων ουσιών φαίνονται στον Πίνακα 1. Λόγω των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών η τοκολυτική αγωγή διεκόπη στο 13.2% των γυναικών που έλαβαν τερβουταλίνη και στο 1.7% των γυναικών που έλαβαν atosiban, και αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Η περιγεννητική έκβαση και η άμεση πορεία των νεογνών δεν διέφεραν στις δύο ομάδες. Κανένας νεογνικός ή νηπιακός θάνατος δεν αποδόθηκε στη χρήση των δύο τοκολυτικών φαρμάκων που μελετήθηκαν. Οι νεογνικοί θάνατοι που έλαβαν χώρα προφανώς οφείλονταν στην ανωριμότητα λόγω της προωρότητας, σύμφωνα με τους συγγραφείς.

Η Καναδική και Αυστραλιανή μελέτη (Moutquin et al., 2000) συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του atosiban έναντι της ριτοδρίνης, του μόνου β-αδρενεργικού αγωνιστή εγκεκριμένου για κλινική χρήση στην αντιμετώπιση του ΑΠΤ στις δύο αυτές χώρες. Διαπιστώθηκε ότι το atosiban είχε την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα με αυτήν της ριτοδρίνης, αλλά ήταν πολύ καλύτερα ανεκτό από τη μητέρα και το έμβρυο. Αναλυτικότερα, διατήρηση της κύησης για πάνω από 48 ώρες επιτεύχθηκε στο 84.9% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 86.8% αυτών της ομάδας της ριτοδρίνης, ενώ 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας τα ποσοστά ήταν 73% και 76% αντίστοιχα. Ακόμη, επιπρόσθετη τοκολυτική αγωγή στο πρώτο 48ωρο δεν κρίθηκε απαραίτητη στο 71.4% των εγκύων της

ομάδας του atosiban και στο 66.9% αυτών της ομάδας της ριτοδρίνης, ενώ με τη συμπλήρωση 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας τα ποσοστά αυτά κατέρχονταν στο 64.3% και 52.9% αντίστοιχα. Στο 29.8% των ασθενών της ομάδας της ριτοδρίνης και μόνο στο 0.8% αυτών της ομάδας του atosiban η θεραπεία διεκόπη πρόωρα λόγω των ανεπιθύμητων μητρικών ενεργειών. Οι παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ήταν κατά πολύ συχνότερες στην ομάδα της ριτοδρίνης έναντι αυτής του atosiban (84.3% έναντι 4%). Σε μία περίπτωση ασθενούς που ελάμβανε ριτοδρίνη διεγνώσθη οξύ πνευμονικό οίδημα, το οποίο πιθανότατα οφείλετο στο λαμβανόμενο φάρμακο. Οσον αφορά το έμβρυο, ταχυκαρδία παρουσιάστηκε μόνο στις έγκυες που ελάμβαναν ριτοδρίνη, με συχνότητα 17.4%. Η συχνότητα εμβρυϊκής βραδυκαρδίας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (4.1% στην ομάδα της ριτοδρίνης έναντι 5.6% στην ομάδα του atosiban). Κανένας ενδομήτριος θάνατος δεν παρατηρήθηκε στις δύο ομάδες, ενώ στη νεογνική θνησιμότητα δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης που σχεδιάστηκε και διενεργήθηκε στη Γαλλία και Αυστραλία (French/Australian atosiban Investigators Group, 2001) αναφορικά με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του atosiban στην αντιμετώπιση του ΑΠΤ συγκριτικά με τον β-αγωνιστή σαλβουταμόλη. Το τοκολυτικό αποτέλεσμα των δύο σκευασμάτων ήταν παρόμοιο, αλλά το atosiban φαίνεται να ήταν πιο ασφαλές. Πιο συγκεκριμένα, η διατήρηση της κύησης για πάνω από 48 ώρες επιτεύχθηκε στο 93.3% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 95% αυτών της ομάδας της σαλβουταμόλης. Επτά ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας η διατήρηση της κύησης είχε επιτευχθεί στο 89.9% και 90.1% αντίστοιχα. Επιπρόσθετη τοκολυτική αγωγή («θεραπεία διάσωσης») δεν κρίθηκε απαραίτητη στο πρώτο 48ωρο και κατά τη διάρκεια της 7ημερης θεραπείας, στο 79.8% και 58% των εγκύων της ομάδας που ελάμβαναν atosiban και στο 72.5% και 63.1% των εγκύων που ελάμβαναν σαλβουταμόλη αντίστοιχα. Η πρόωρη διακοπή της θεραπείας λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα κρίθηκε αναγκαία πολύ πιο συχνά στην ομάδα της σαλβουταμόλης (10.7% έναντι 0.8%). Οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν το 80.3% των εγκύων της ομάδας της σαλβουταμόλης έναντι 16% αυτών της ομάδας του atosiban. Εμβρυϊκή ταχυκαρδία παρουσιάστη-

κε συχνότερα στην ομάδα της σαλβουταμόλης (20.5% έναντι 4.2%), ενώ η συχνότητα εμβρυϊκής δυσχέρειας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (5.7% και 7.6% για την ομάδα της σαλβουταμόλης και του atosiban αντίστοιχα). Δεν υπήρξαν περιπτώσεις νεογνικών θανάτων που να αποδόθηκαν στη δράση των τοκολυτικών φαρμάκων.

Η μετα-ανάλυση των δεδομένων από τις τρεις παραπάνω τυχαιοποιημένες συγκριτικές κλινικές μελέτες δημοσιεύθηκε το 2001 (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001). Με κριτήριο την αποτελεσματικότητα της τοκολυτικής αγωγής, το ποσοστό των εγκύων που δεν γέννησαν μέσα σε 7 μέρες από την έναρξη της αγωγής, δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο σκευασμάτων. Η αποτελεσματικότητα όμως στη διατήρηση της κύησης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών και χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετης τοκολυτικής θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του atosiban έναντι αυτής των β-αγωνιστών (62% και 49% αντίστοιχα). Η ανάγκη διακοπής της θεραπείας λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10 φορές συχνότερη στις γυναίκες που ελάμβαναν β-αγωνιστές συγκριτικά με τις γυναίκες που ελάμβαναν atosiban (81.2% και 8.3% αντίστοιχα). Τέλος, τα στοιχεία περιγεννητικής και νεογνικής θνητότητας και θνησιμότητας ήταν συγκρίσιμα στις δύο ομάδες

Συμπερασματικά, με βάση τις μελέτες που παρουσιάστηκαν (τα αποτελέσματα των οποίων συνοψίζονται στον Πίνακα 2) αλλά και νεότερες βιβλιογραφικές αναφορές (Chan et al., 2006), το αποτέλεσμα της τοκολυτικής θεραπείας με τον ανταγωνιστή ωκυτοκίνης atosiban είναι συγκρίσιμο με αυτό της ριτοδρίνης, της τερβουταλίνης ή της σαλβουταμόλης, αλλά οι ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αδρενεργικών αγωνιστών στο έμβryo και κυρίως στη μητέρα είναι πολύ πιο συχνές και πιο σημαντικές.

γ. αποτελεσματικότητα έναντι νιφεδιπίνης

Το 2003 οι Coomarasamy et al. σε μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης των β-αγωνιστών με τη νιφεδιπίνη (τρεις) και με το atosiban (τέσσερις) κατέληξαν έμμεσα στο συμπέρασμα ότι η νιφεδιπίνη είναι πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του ΠΤ από το atosiban. Ειδικότερα στις έγκυες που έλαβαν νιφεδιπίνη κατεγράφη μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων όπου ο τοκετός καθυστέρησε για πάνω από 48 ώρες, αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον, οι περιπτώσεις με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών ήταν μικρότε-

ρες στην ίδια ομάδα.

Ωστόσο, η πρώτη μελέτη άμεσης σύγκρισης της τοκολυτικής δράσης του atosiban και της νιφεδιπίνης δημοσιεύθηκε πρόσφατα από τους Kashanian et al. (2005). Πρόκειται για τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που περιελάμβανε συνολικά 80 έγκυες (από 40 στην κάθε ομάδα) με συμπτωματολογία ΑΠΤ μεταξύ της 26ης και 34ης εβδομάδας της κύησης, με άρρηκτους τους εμβρυϊκούς υμένες. Το αποτέλεσμα σχετικά με την τοκολυτική δράση των δύο φαρμάκων ήταν συγκρίσιμο: παράταση στη διάρκεια της κύησης για 48 ώρες επιτεύχθηκε στο 82.5% των εγκύων που έλαβαν atosiban έναντι 75% αυτών της ομάδας της νιφεδιπίνης. Στο 7.5% των ασθενών της ομάδας του atosiban και στο 10% αυτών που έλαβαν νιφεδιπίνη ο τοκετός πραγματοποιήθηκε μετά το πρώτο 48ωρο και πριν τη συμπλήρωση 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας. Διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική υπεροχή του atosiban όσον αφορά την ασφάλεια της τοκολυτικής αγωγής, με σαφώς χαμηλότερη συχνότητα παρενεργειών (17.5% έναντι 40%).

Τέλος, αναφέρονται οι παρατηρήσεις ερευνητών που υποστηρίζουν ότι η νιφεδιπίνη μπορεί να αποτελέσει μια καλή και σχετικά ασφαλή μέθοδο αντιμετώπισης του ΑΠΤ, αλλά η σχετικά συχνά προκαλούμενη υπόταση ενδέχεται να προκαλέσει κάποιου βαθμού ελάττωση της παροχής αίματος στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, αποτελώντας την κυριότερη παρενέργεια της τοκολυτικής αυτής μεθόδου (Childress and Katz, 1994; Cunningham et al., 2001; King et al., 2003).

Η χρήση του atosiban στην αντιμετώπιση της υπερτονίας της μήτρας

Κατά τη διάρκεια του τοκετού η υπερτονία της μήτρας είναι δυνατό να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές όπως οξεία δυσχέρεια του εμβρύου, ρήξη της μήτρας, αδυναμία εξόδου του πλακούντα κ.ά. Αν και στο ήμισυ περίπου των περιπτώσεων αυτών η αιτιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη, αυτή πιθανά σχετίζεται με υπερευαισθησία της μήτρας σε φάρμακα ή μηχανικά αίτια. Η αντιμετώπιση της υπερτονίας της μήτρας γίνεται με τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών, όπως το θεικό μαγνήσιο (Vigil-De Gracia et al., 2000) η νιτρογλυκερίνη (Mercier et al., 1997) και η ριτοδρίνη (Zalel et al., 1990). Σχετικά πρόσφατα οι Lurie et al. (2004) διαπίστωσαν ότι με το atosiban η ελάττωση της αυξημένης δραστηριότητας της μήτρας επιτεύχθηκε στο 93% των περιπτώσεων μέσα σε λίγα λεπτά, ενώ με τη χρήση της

ριτοδρίνης έχει περιγραφεί να επιτυγχάνεται σε ποσοστό 85% μετά από διάστημα 20 λεπτών (Zalel et al., 1990). Επιπλέον, η αντιμετώπιση της υπερτονίας της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού με το atosiban μείωσε τον αριθμό των επειγουσών καισαρικών τομών κατά 46%. (Lurie et al., 2004). Επισημαίνεται πάντως ότι απαιτείται συνέχιση των κλινικών ερευνών με πολυκεντρικές και τυχαιοποιημένες μελέτες για να επιβεβαιωθεί οριστικά ότι το atosiban αποτελεί την πλέον αποδεκτή και αποτελεσματική θεραπεία της υπερτονίας του μυομητρίου.

Συμπεράσματα

Η τοκόλυση κατέχει σημαντική θέση στην αντιμετώπιση του ΑΠΤ γιατί κυρίως εξασφαλίζει τον απαραίτητο χρόνο για τη δράση των κορτικοστεροειδών και τη μεταφορά της επιτόκου σε κέντρο με νεογνολογική υποστήριξη. Ακόμη και αν δεν υλοποιηθεί ο κύριος σκοπός που είναι η αναχαίτιση του ΠΤ, η επίτευξη των δύο παραπάνω στόχων έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Ο ανταγωνιστής των υποδοχέων της ωκυτοκίνης atosiban έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές. Συγχρόνως έχει βελτιώσει σημαντικά το προφίλ ασφαλείας στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΑΠΤ. Αναμένονται συγκριτικές μελέτες της αποτελεσματικότητας της χρήσης του atosiban με άλλα τοκολυτικά σκευάσματα όπως το θεικό μαγνήσιο, τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η προγεστερόνη. Εάν και αυτές καταδείξουν - όπως στην περίπτωση των β-αδρενεργικών υποδοχέων και των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου - υπεροχή όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, τότε μπορεί το atosiban να αποτελέσει το φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση του επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού.

The tocolytic action of the oxytocin receptors antagonist (Atosiban)

S. Sifakis, J. Thanasas, G. Koumantakis, E. Augoustinakis

Obstetrics and Gynecology Clinic of University Hospital, Herakleion Crete, Greece

Correspondence: S. Sifakis,
228 Oulaf Palme str.,

71410 Herakleion Crete, Greece
Tel.: +30 2810392335, Fax: +30 2810392759
E-mail: sifakis@excite.com

Summary

An extensive research about the prevention and the treatment of preterm labor has been made during the last years. It has not been found, however, an efficient pharmaceutical agent for the management of this severe pregnancy complication. A variety of tocolytic agents have been used, including β-adrenergic agonists, magnesium sulphate, non-steroids anti-inflammatory drugs, Ca⁺⁺ blocking channels, and progesterone. β₂-agonists have been widely used as the first-line tocolytic treatment for preterm labour for many years. They reduce the possibility of onset of the labour within 48 hours, giving the necessary time for both the maturation of the fetal lungs after corticosteroids use, and the transfer of the pregnant woman to a tertiary hospital. Their use however, has been lastly restrained due to substantial adverse maternal and fetal side effects. Atosiban is an oxytocin receptor antagonist that has been recently used in the treatment of preterm labour. Its tocolytic action is produced by competing with oxytocin at its receptors activation. Atosiban has equal effectiveness, but lower rate of side effects compared to the other tocolytic agents. We present data regarding the physiology and the pharmacokinetics of atosiban and we attempt a literature review about the clinical response of atosiban versus placebo and other tocolytic treatment.

Key words: Atosiban, oxytocin receptor blockers, tocolysis, preterm labor, betamimetics, calcium channel blocker

Βιβλιογραφία

- Akerlund, M., Hauksson, A., Lundin, S. et al. (1986) Vasotocin analogues which competitively inhibit vasopressin stimulated uterine activity in healthy women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 93, 22-27.
- Akerlund M. (2002) Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. *Prog. Brain Res.* 139, 359-365.
- Andersen, L.F., Lyndrup, J., Akerlund, M. et al. (1989) Correlation between myometrial receptor affinity, lipophilicity and antagonistic potency of oxytocin analogues in rat. *Endocrinol.* 118, 187-192.
- Barberis, C., Mouillac, B. and Durroux, T. (1998) Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J. Endocrinol.* 156, 223-229.
- Bossmar, T., Akerlund, M., Fantoni, G. et al. (1994) Recep-

- tors for and myometrial responses to oxytocin and vasopressin in preterm and term human pregnancy: effects of the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171, 1634-1642.
- Breton C., Di Scala-Guenot, D. and Zingg, H.H. (2001) Oxytocin receptor gene expression in rat mammary gland: structural characterization and regulation. *J. Mol. Endocrinol.* 27, 175-189.
- Chan, J., Cabrol, D., Ingemarsson, I. et al. (2006) Pragmatic comparison of β_2 -agonist side effects within the Worldwide Atosiban versus Beta Agonists Study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 128, 135-141.
- Chibbar, R., Miller, F.D. and Mitchell, B.F. (1993) Synthesis of oxytocin in amnion, chorion and decidua may influence the timing of human parturition. *J. Clin. Invest.* 91, 185-192.
- Childress, C.H. and Katz, V.L. (1994) Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol.* 83, 616-619.
- Coomarasamy, A., Knox, E.M., Gee, H. et al. (2003) Effectiveness of nifedipin versus atosiban for tocolysis in preterm labor: a meta - analysis with indirect comparison of randomized trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 110, 1045-1049.
- Crowley, P. (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD000065.
- Cunningham, F.G., Gant, N.F., Leveno, K.J. et al. (2001) Preterm Birth. In: *Williams Obstetrics*. New York, McGraw-Hill, pp. 689-727.
- Dodge, K.L. and Sanborn, B.M. (1998) Evidence for inhibition by protein kinase A of receptor/ $G\alpha(q)$ phospholipase C (PLC) coupling by a mechanism not involving PLC β_2 . *Endocrinol.* 136, 2265-2271.
- European Atosiban Study Group. (2001) The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 80, 413-422.
- French/Australian Atosiban Investigators Group (2001) Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 98, 177-185.
- Fuchs, A.R., Fuchs, F., Husslein, P. et al. (1982) Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215, 1396-1398.
- Fuchs, A.R., Husslein, P. and Fuchs, F. (1981) Oxytocin and the initiation of human parturition II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141, 694-697.
- Gimpl, G. and Fahrenholz, F. (2001) The oxytocin receptor system: structure, function and regulation. *Physiol. Rev.* 81, 629-683.
- Goodwin, T.M., Millar, L., North, L. et al. (1995) The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 913-917.
- Goodwin, T.M., Paul R., Silver H. et al. (1994) The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170, 474-478.
- Husslein, P. (1984) The importance of oxytocin and prostaglandins to the mechanism of labor in humans. *Wien. Klin. Wochenschr.* 155 (suppl), 1-32.
- Jeng, Y.J., Liebenthal, D., Strakova, Z. et al. (2000) Complementary mechanisms of enhanced oxytocin - stimulated prostaglandin E2 synthesis in rabbit amnion at the end of gestation. *Endocrinol.* 141, 4136-4145.
- Jenkin, G. (1992) Oxytocin and prostaglandin interactions in pregnancy and at parturition. *J. Reprod. Fertil.* 45, Suppl. 97-111.
- Kashanian, M., Akbarian, A.R. and Soltanzadeh, M. (2005) Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 91, 10-14.
- King, J.F., Flenady, V., Papatsonis, D. et al. (2003) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor, a systematic review of the evidence and protocol for administration of nifedipine. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 43, 192-198.
- Kinsler, V.A., Thornton, S., Ashford, M.L. et al. (1996) The effect of the oxytocin antagonists F314 and F792 on the in vitro contractility of human myometrium. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 103, 373-375.
- Ku, C.Y., Qian, A., Wen, Y. et al. (1995) Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase - C activities via coupling to G alpha q/11. *Endocrinol.* 136, 1509-1515.
- Lundin, S., Akerlund, M., Fagerstrom, P.O. et al. (1986) Pharmacokinetics in the human of a new synthetic vasopressin and oxytocin uterine antagonist. *Acta Endocrinol.* 112, 465-472.
- Lurie, S., Saban, O., Aroya, Z.B. et al. (2004) Atosiban treatment for uterine hyperactivity during active labor: a pilot study. *J. Perinat. Med.* 32, 137-139.
- Matthieu, V. and Moutquin, J.M. (2000) Analyse des facteurs de risques associés aux catégories d'accouchements prématures à Sherbrooke, Québec, Canada. CHUS 11.
- Melin, P. (1993) Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Baillieres. Clin. Obstet. Gynaecol.* 7, 577-600.
- Melin, P., Trojnar, J., Johansson, B. et al. (1986) Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J. Endocrinol.* 111, 125-131.
- Mercier, F.J., Dounas, M., Bouaziz, H. et al. (1997) Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observational study. *Anesth. Analg.* 84, 1117-1120.
- Moutquin, J.M., Sherman, D., Cohen, H. et al., (2000) Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1191-1199.
- RCOG Guideline No. 1. (2002) Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour.
- RCOG Press (2005). Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Stillbirth, Neonatal and Post-neonatal Mortality 2000 - 2003, England, Wales and Northern Ireland. London.
- RCOG Guideline No. 44. (2006). Preterm Prelabour Rupture of Membranes.
- Richter, O.N., Dorn, C., Van De Vondel, P. et al. (2005)

- Tocolysis with atosiban: experience in the management of premature labor before 24 weeks of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272, 26-30.
- Romero, R., Sibai, B.M., Sanchez-Ramos, L. et al. (2000) An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1173-1183.
- Ruiz, R.J., Fullerton, J., Brown, C.E. et al. (2002). Predicting risk of preterm birth: the roles of stress, clinical risk factors, and corticotropin-releasing hormone. *Biol. Res. Nurs.* 4, 54-64.
- Sanborn, B.M., Dodge, K., Monga, M. et al. (1998) Molecular mechanisms regulating the effects of oxytocin on myometrial intracellular calcium. *Adv. Exp. Med. Biol.* 449, 277-286.
- Soloff, M.S., Jeng, Y.J., Copland, J.A. et al. (2000) Signal pathways mediating oxytocin stimulation of prostaglandin synthesis in select target cells. *Exp. Physiol.* 85, 51S-58S.
- Tsatsaris, V., Carbonne, B. and Cabrol, D. (2004) Atosiban for preterm labour. *Drugs*, 64, 375-382.
- Valenzuela, G.J., Craig, J., Bernhardt, M.D. et al. (1995) Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 1304-1306.
- Valenzuela, G.J., Sanchez-Ramos, L., Romero, R. et al. (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: the Atosiban PLT - 098 Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1184-1190.
- Vigil-De Gracia, P., Simiti, E. and Lora, Y. (2000) Intrapartum fetal distress and magnesium sulfate. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 68, 3-6.
- Wadhwa, P.D., Garite, T.J., Porto, M. et al. (2004) Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 1063-1069.
- Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour: the Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 108, 133-142.
- Zalel, Y., Katz, Z., Blickstein, I., et al. (1990) Ritodrine treatment for uterine hyperactivity during the active phase of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 31, 237-241.
- Zingg, H.H. and Laporte, S.A. (2003) The oxytocin receptor. *Trends Endocrinol. Metab.* 14, 222-227.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 28/3/2007 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 31/5/2007