

Kardiomiopatia przerostowa prawej komory u płodu – czy przewlekła doustna tokoliza fenoterolem może być jej przyczyną?

Right ventricular hypertrophic cardiomyopathy in the fetus – may it be caused by chronic oral tocolysis with fenoterol?

Hamela-Olkowska Anita¹, Szymkiewicz-Dangel Joanna¹, Własienko Paweł¹,
Majewska Urszula², Bokinić Renata²

¹ Poradnia Perinatologii i Kardiologii Perinatalnej, II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

² Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Streszczenie

Stosowanie fenoterolu w leczeniu porodu przedwczesnego wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu powikłań u matki i płodu. Przedstawiamy przypadek wieloródki, która przez 14 tygodni była leczona doustnie fenoterolem z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. W 35 tygodniu ciąży u płodu rozpoznano kardiomiopatię przerostową ze znacznym upośledzeniem funkcji prawej komory serca. Jedynym czynnikiem, który mógł spowodować taki stan płodowego układu krążenia był fenoterol, stosowany od 21 tygodnia ciąży. Po jego odstawieniu funkcja prawej komory stopniowo poprawiała się, jednak przerost mięśnia sercowego utrzymywał się do czasu porodu w 39 tygodniu ciąży. U noworodka potwierdzono przerost koncentryczny ścian prawej komory oraz przegrody międzykomorowej.

Słowa kluczowe: **kardiomiopatia przerostowa / niewydolność krążenia płodu / tokoliza doustna, echokardiografia płodowa /**

Adres do korespondencji:

Anita Hamela-Olkowska
Poradnia Perinatologii i Kardiologii Perinatalnej,
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, WUM
00-315 Warszawa, ul. Karowa 2, Polska
tel.: 22 828 79 25, fax: 22 828 63 35
e-mail: anita.hamela@gmail.com

Otrzymano: 16.05.2011
Zaakceptowano do druku: 25.01.2012

Abstract

The use of fenoterol in the treatment of preterm labor is associated with the risk of many complications in the mother and the fetus. We present a case of a multipara treated with oral fenoterol due to threatening preterm labor 14 weeks. At 35 weeks of gestation the fetus was diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy with severe impairment of the right ventricle. The only factor that might have caused such a state of the fetal circulatory system was fenoterol, used from 21 weeks of gestation. After the withdrawal of the fenoterol the fetal right ventricular function improved gradually. However, fetal cardiac hypertrophy persisted until the birth at 39 weeks of gestation. Concentric hypertrophy of the right ventricular wall and interventricular septum were confirmed in the newborn.

Key words: **hypertrophic cardiomyopathy / fetal heart failure / oral tocolysis / fetal echocardiography /**

Wstęp

Fenoterol, wybiórczy agonista receptorów β_2 -adrenergicznych, jest jednym z częściej stosowanych tokolityków w zagrażającym porodzie przedwczesnym [1]. Może powodować szereg objawów niepożądanych ze strony matki, takich jak tachykardia, kołatanie serca, drżenie rąk, ból głowy, nudności, wymioty, hipokaliemia, hipokalcemia, hiperglikemia, duszność, obrzęk płuc, a w skrajnych przypadkach niewydolność krążenia i zgon pacjentki [1, 2, 3].

Lek ten dobrze przenika przez łożysko, wpływając również na układ krążenia płodu, co najczęściej przejawia się tachykardią [2]. Niekiedy prowadzi do powstania przedwczesnych pobudeń nadkomorowych u płodu, a bardzo rzadko do przerostu mięśnia sercowego oraz niewydolności krążenia płodu lub noworodka [4, 5]. U dzieci może wystąpić także hipoglikemia, hipokalcemia, kwasica lub krwawienie wewnątrzczaszkowe [6].

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki, która przez 14 tygodni ciąży otrzymywała doustnie fenoterol z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. Postępowanie to prawdopodobnie doprowadziło do rozwoju kardiomiopatii przerostowej (HCM – *Hypertrophic Cardiomyopathy*) u płodu, z niewydolnością prawej komory serca.

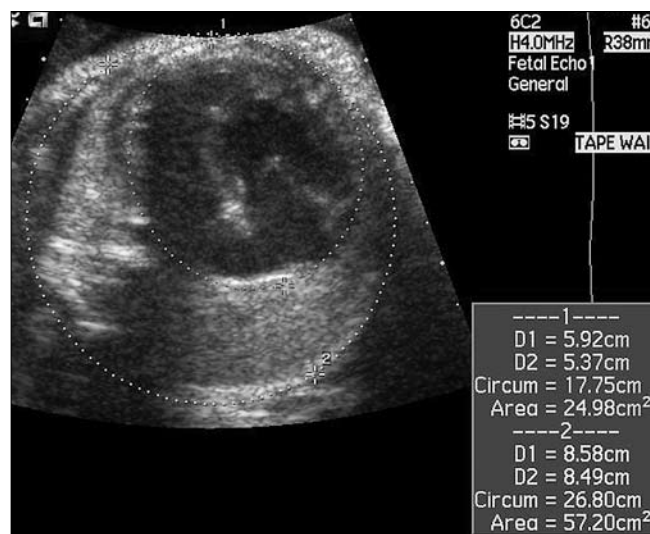
Opis przypadku

Pacjentka lat 35, w drugiej ciąży, bez obciążenia internistycznych, została skierowana na prenatalną konsultację kardiologiczną w 35 tygodniu z powodu stwierdzenia w ultrasonograficznym badaniu położniczym powiększenia prawej komory serca płodu.

Od 21 tygodnia ciąży była leczona doustnie fenoterolem z werapamillem z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego (dawka fenoterolu: od 21 do 24 tygodnia 3x5 mg, od 25 do 35 tygodnia 6x5 mg; dawka werapamilu: odpowiednio 3x40 mg oraz 4x40 mg). Nigdy nie otrzymywała fenoterolu we wlewie dożylnym. Wykonane testy obciążenia 50 g glukozy (w 24 tygodniu) oraz 75 g glukozy (w 32 i 34 tygodniu) były prawidłowe.

W badaniu echokardiograficznym płodu w 35 tygodniu ciąży stwierdzono rytm zatokowy 157/min, kardiomegalię (Ha/Ca - 0,43, Rycina 1), ze znacznie przerośniętą mięśniówką serca, szczególnie w zakresie prawej komory. (Rycina 2).

Funkcja prawej komory była znacznie upośledzona, co przejawiało się podwyższoną wartością wskaźnika sprawności mięśnia sercowego (Tei index), który wynosił 0,88, a także holosystoliczną niedomykalnością zastawki trójdzielnej o Vmax - 3,64 m/s. (Rycina 3).



Rycina 1. Powiększenie sylwetki serca płodu w 35 tygodniu (stosunek pola powierzchni serca do klatki piersiowej – Ha/Ca - 0,43).

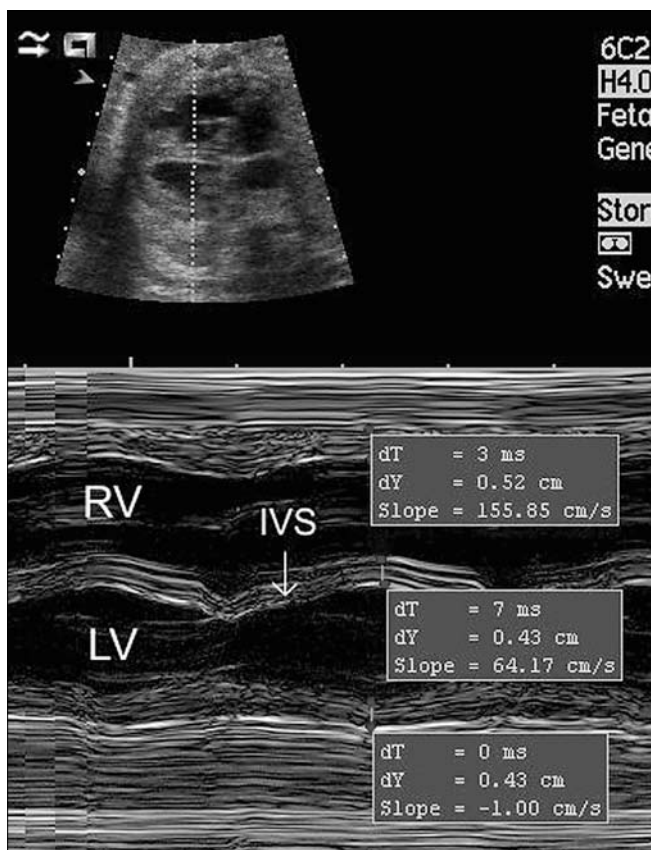
Obraz mógł sugerować prenatalne zwężenie przewodu tętniczego, ale zarówno podczas pierwszego, jak i kolejnych badań przepływ na poziomie przewodu tętniczego był prawidłowy. Anatomia układu krążenia oraz przepływy obwodowe były prawidłowe. Po zebraniu dokładnego wywiadu od matki postawiono podejrzenie płodowej kardiomiopatii przerostowej indukowanej fenoterolem. Zdecydowano o natychmiastowym odstawieniu tokolizy doustnej. W dalszym etapie ciąży nie stwierdzano objawów klinicznych zagrażającego porodu przedwczesnego.

Ciążarna była pod stałą kontrolą echokardiograficzną płodu przez kolejne 4 tygodnie.

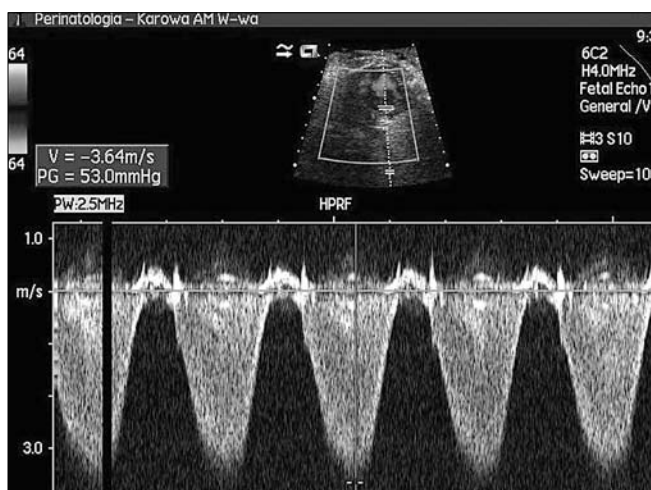
Utrzymywał się przerost mięśnia sercowego, głównie prawej komory, z kardiomegalią, holosystoliczną niedomykalnością zastawki trójdzielnej oraz upośledzoną funkcją prawej komory. W 36 tygodniu wartość Tei index dla prawej komory wynosił 1,16 i obniżał się stopniowo do 0,78 w 39 tygodniu. (Rycina 4).

Pacjentka urodziła drogami i siłami natury w 39 tygodniu córkę o masie ciała 4760 g na 10 punktów w skali Apgar. U noworodka w badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono znacznie powiększoną sylwetkę serca. (Rycina 5).

Kardiomiopatia przerostowa prawej komory u płodu – czy przewlekła doustna tokoliza fenoterolem może być jej przyczyną?



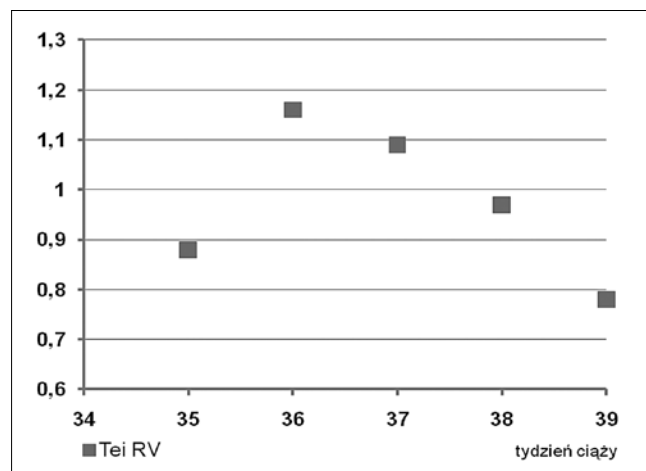
Rycina 2. Przerost mięśnia sercowego płodu w 35 tygodniu, pomiary w technice M-mode: dY - grubość mięśniówki serca, RV - światło prawej komory, LV - światło lewej komory, IVS - przegroda międzykomorowa.).



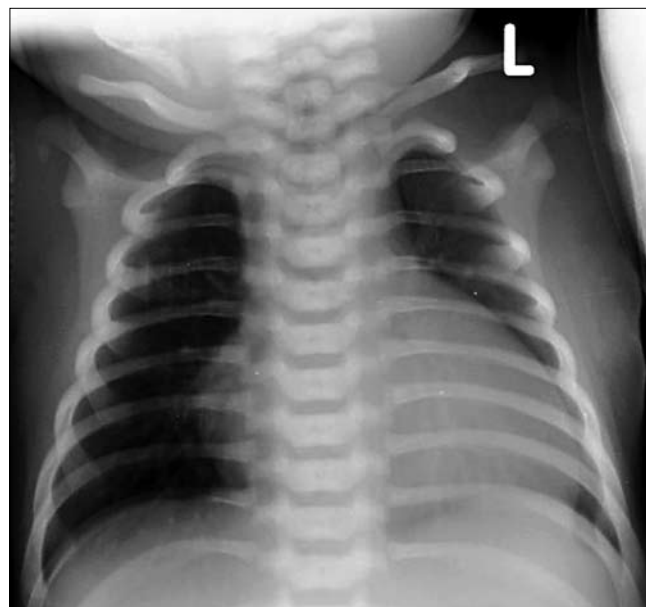
Rycina 3. Holosystoliczna niedomykalność zastawki trójdzielnej o V_{max} 3,64 m/s u płodu w 35 tygodniu ciąży, widoczny skrócony czas napływu do prawej komory, co wskazuje na jej upośledzoną funkcję rozkurczową.

Nie obserwowano klinicznych zaburzeń ze strony układu oddechowego ani układu krążenia.

W badaniu echokardiograficznym w 3., 4. i 5. dobie życia uwidocznił umiarkowany przerost koncentryczny ścian prawej komory oraz przegrody międzykomorowej (Rycina 6),



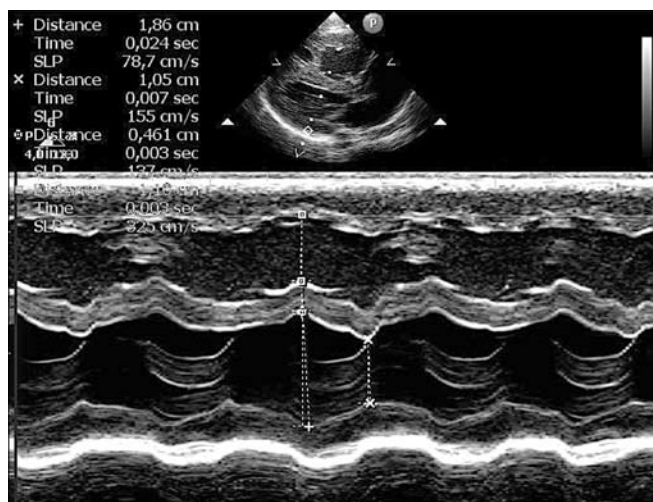
Rycina 4. Zmiana wartości Tei index dla prawej komory płodu w poszczególnych tygodniach ciąży: wyjściowa w 35 tygodniu oraz po odstawieniu fenoterolu i werapamilu.



Rycina 5. Zdjęcie klatki piersiowej w pierwszej dobie życia noworodka. Zwraca uwagę znacznie powiększona sylwetka serca.

drożny otwór owalny, a także falę zwrotną przez zastawkę trójdzielną drugiego stopnia o V_{max} - 2,23 m/s, co wskazywało na prawidłowe ciśnienie w prawej komorze i krążeniu płucnym. W EKG w 5. dobie życia stwierdzono rytm zatokowy 145/min, prawoprogram, głębokie załamki Q w odprowadzeniach III i aVR, zaburzenia przewodnictwa śródkomorowego nad prawą komorą oraz cechy przerostu prawej komory. Badanie profilu kwasów organicznych w moczu noworodka nie wykazało wad metabolizmu. Gospodarka węglowodanowa u noworodka była prawidłowa. Dziecko nie wymagało leczenia farmakologicznego.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym w 12. tygodniu życia stwierdzono ustąpienie przerostu ścian prawej komory i przegrody międzykomorowej. Dotychczasowy rozwój psychoruchowy dziewczynki jest prawidłowy.



Rycina 6. Umiarkowany przerost ścian prawej komory i przegrody międzykomorowej u noworodka w drugiej dobie życia.

Dyskusja

Kardiomiopatia przerostowa u płodu w ciąży pojedynczej rozwija się najczęściej w przebiegu źle wyrównanej cukrzycy u matki [7]. Może być również objawem niektórych chorób metabolicznych (glikogenoz) lub genetycznych (m.in. zespołu Noonan). W przypadku rozpoznania HCM konieczne jest dokładne zebranie wywiadu od ciężarnej, dotyczącego zarówno chorób przewlekłych lub towarzyszących ciąży, jak i przyjmowanych przez pacjentkę leków.

Upośledzenie funkcji prawej komory serca płodu, ze zwiększeniem grubości mięśnia sercowego oraz istotną niedomykalnością zastawki trójdzielnej, jest obrazem charakterystycznym dla restrykcji przewodu tętniczego. Tę zmianę czynnościową zawsze należy wykluczyć przed rozpoznaniem kardiomiopatii przerostowej u płodu.

W przedstawionym przypadku nie została znaleziona inna przyczyna kardiomiopatii przerostowej poza przewlekłym stosowaniem fenoterolu, należy więc uznać ją za powikłanie wielotygodniowej tokolizy. W związku z tym warto zastanowić się nad zasadnością przewlekłego stosowania fenoterolu w ciąży. Systematyczna analiza skuteczności fenoterolu w zapobieganiu porodowi przedwczesnego wykazała bowiem, że lek ten stosowany powyżej 48 godzin nie przedłuża czasu trwania ciąży, nie zmniejsza ryzyka powikłań u noworodka urodzonego przedwcześnie, powoduje natomiast szereg objawów ubocznych u matki i płodu [8]. Pomimo tych danych oraz zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, fenoterol jest nadal stosowany przewlekłe w niektórych ośrodkach w Polsce [9, 10].

Do powstania kardiomiopatii przerostowej u płodów matek przyjmujących fenoterol dochodzić może w mechanizmie płodowej hiperglikemii spowodowanej tym β -mimetykiem. Podwyższenie poziomu glukozy prowadzi do hiperinsulinemii, która działa wzrostowo na kardiomiocyty, podobnie jak u płodów matek ze źle wyrównaną cukrzycą [2].

W prezentowanym przypadku funkcja prawej komory u płodu była znacznie upośledzona. Wartość wskaźnika sprawności prawej komory (Tei index) wynosiła 1,1, przy normie około 0,48

[11]. W literaturze nie znaleziono podobnego przypadku ciężkiego uszkodzenia funkcji prawej komory serca płodu po zastosowaniu β -mimetyków. W latach 90-tych ubiegłego wieku opisywano natomiast pojedyncze przypadki kardiomiopatii indukowanej fenoterolem u płodów oraz u dzieci, których matki przyjmowały go w okresie ciąży [12, 13].

Pamiętając o wszystkich ubocznych działaniach β -mimetyków, u każdej ciężarnej należy indywidualnie rozpatrzyć korzyści i wady leczenia tokolitycznego fenoterolem, pamiętając, że może on wpływać niekorzystnie również na stan układu krążenia płodu, a jego skuteczność przy przewlekłym stosowaniu nie została potwierdzona.

Podsumowanie

Długotrwałe leczenie tokolityczne fenoterolem nie pozostaje obojętne dla płodu i może prowadzić do kardiomiopatii z upośledzeniem funkcji serca płodu. W przypadku stwierdzenia kardiomiopatii przerostowej u płodu konieczne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego przyjmowanych leków w ciąży.

Należy pamiętać o braku uzasadnienia dla przewlekłego stosowania fenoterolu u kobiet ciężarnych w leczeniu porodu przedwczesnego.

Piśmiennictwo

- de Heus R, Mol B, Erwich J, [et al.]. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009, 5, 338-343.
- Pryde P, Besinger R, Gianopoulos J, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol*. 2001, 25, 316-340.
- Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, Marciniak B, [et al.]. Tocolytic therapy in threatened preterm labor. *Ginekol Pol*. 2010, 81, 120-124.
- Hamela-Olkowska A, Dangel J, Kufel K, [i wsp.]. Skurcze dodatkowe serca u płodów i noworodków. *Postępy Neonatologii. Supplement II. Problemy kardiologiczne okresu noworodkowego*. 2004, 111-114.
- Löser H, Steinkamp U, Müller K, [et al.]. Cardiotoxic effect of the tocolytic agent fenoterol (partusisten) in the neonate (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr*. 1981, 123, 49-52.
- Staneva K, Abshagen K, Koepcke E, [et al.]. Cerebral hemorrhage and periventricular leucomalacia in preterm neonates after intravenous tocolysis with fenoterol: results of postnatal ultrasound examination. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2003, 207, 54-62.
- Mongioli M, Fesslova V, Fazio G, [et al.]. Diagnosis and prognosis of fetal cardiomyopathies: a review. *Curr Pharm Des*. 2010, 16, 2929-2934.
- Berkman N, Thorp J, Lohr K, [et al.]. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003, 188, 1648-1659.
- Semczuk M. Long-term tocolysis-sense and nonsense in current practice. *Med Wieku Rozwoj*. 2003, 7, 137-142.
- Bręborowicz G, Czajkowski K, Dębski R, [i wsp.]. Rekomendacje dotyczące profilaktyki, diagnostyki i postępowania w zagrażającym porodzie przedwczesnym. *Ginekol Dypl*. 2008, wyd. spec., 101-107.
- Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J. Ilościowa ocena funkcji prawej i lewej komory metodą Dopplera pulsacyjnego z użyciem wskaźnika sprawności mięśnia serca u zdrowych płodów między 18 a 40 tygodniem ciąży. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 108-113.
- Katz V, Seeds J. Fetal and neonatal cardiovascular complications from beta-sympathomimetic therapy for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989, 161, 1-4.
- Löser H, Steinkamp U, Müller KM, [et al.]. Cardiotoxic effect of the tocolytic agent fenoterol (partusisten) in the neonate (author's transl). *MMW Munch Med Wochenschr*. 1981, 123, 49-52.