

자궁운동에 작용하는 약물 (Drugs Affecting Uterine Motility)

Hong-Won Suh

Department of Pharmacology,
College of Medicine, Hallym University

학습목표(objectives):

1. **Oxytocin**의 약리작용 및 **Therapeutic uses**를 열거하십시오.
2. **Prostaglandins**의 약리작용 및 **Therapeutic uses**를 열거하십시오.
3. **Ergot alkaloids**의 자궁운동에 대한 영향을 이해하십시오.
4. **Uterine motility**를 자극하는 약물들의 **clinical use**를 열거하십시오.
5. **Uterine motility**를 억제하는 약물들의 **clinical use**를 열거하십시오.

반드시 읽어야 할 책:

1. **Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. (1996). Chapter 39.**

1. Oxytocin

1) Oxytocin의 생합성과 생리적인 역할

- (1) The supraoptic과 hypothalamus의 paraventricular nuclei를 합성.
- (2) cervix와 vagina로부터 발생하는 감각자극은 posterior pituitary로부터 oxytocin이 분비됨으로 시작된다.
- (3) breast의 자극 또한 분비의 결과들이다.
- (4) memory 조절과 연관이 있다. (amnestic 효과).

2) Pharmacological Properties

(1) Uterus

- a. uterine의 smooth muscle 수축성을 자극한다. (이러한 작용은 estrogen에 의해 조절된다).
- b. 임신후기 동안에 uterus의 spontaneous motor 활성은 labor와 delivery가 시작될 때까지 계속적으로 증가한다.
- c. Oxytocin은 언제라도 rhythmic contractions을 시작하거나 증가시킬 수 있다.
 - few units의 slow IV infusion은 labor at term에 효과적이다.

(2) Mammary gland

mammary gland의 alveolar ramifications는 smooth muscle인 myoepithelium의 network에 의해서 둘러싸여 있다. 커다란 sinuses으로 수축은 suckling infant에게 쉽게 이용될 수 있다. 이러한 기능은 milk ejection으로 잘 알려져 있다. Myoepithelium은 oxytocin의 높은 반응이다. 비록 catecholamines이 milk ejection을 억제하지만 myoepithelium의 수축이 autonomic innervation 의존적이라고는 믿을 수는 없지만, reflex pathways가 hormone의 분비를 촉진하고 oxytocin에 의해 조절된다는 것이다. (Goodman and Gilman)

2) Pharmacological Properties (cont.)

(3) Cardiovascular system

- a. **Relaxing effect** (현저하지만 일시적인 효과)
- b. 대부분의 **obstetrical purposes**에게서 투여된 **oxytocin**의 양은 혈압의 현저한 변화를 나타내는데 불충분하다.

(4) Other actions

3) Pharmacokinetics (absorption, fate and excretion)

- (1) parenteral administration 후의 효과.
- (2) 또한 spray와 같은 것을 사용하여 nasal route administration 후의 효과 (보통 post partum에 사용되어 억제한다).
- (3) Half life --- 12-17 minutes.
- (4) Excretion은 kidney와 liver을 주로 경유한다.
- (5) Oxytocinase or cystyl-aminopeptides (plasma에서 oxytocin으로 분해된다)는 임신 중에 10배정도 증가한다.

4) Therapeutic Uses

- 수유기중에 breasts의 충혈의 경감과 불충분한 milk ejection에 모유수유의 부족함과 같은 경우에 사용(intranasal route).
- Induction of labor.

2. Prostaglandins

1) General Informations

- (1) ovary, myometrium, menstrual fluid에서 발견됨.
- (2) 진통 중에 양수에서 증가.

2) Pharmacological Properties

(1) Myometrium

- a. 임신말기에 PGE_2 와 $PGF_{2\alpha}$ 가 강하게 자궁 수축을 하고, 태아의 분만을 유도할 수 있게 한다.
- b. 비교하자면, oxytocin과 prostaglandins이 임신 전 oxytocin보다 더욱 많은 효과가 있다는 것이다.

(2) Cervix:

- a. cervix의 성숙은 uterine motility에 영향을 주지 못한다.
- b. 임신초기에 cervix late의 softening이 원인

(3) Toxicity

- a. alimentary tract의 smooth muscle에 자극 작용.
- b. Transient pyrexia (hypothalamus에 체온조절 centers의 작용 때문).
- c. $PGF_{2\alpha}$ - hypertension.
- d. PGE_2 - vasodilatation.

3) Therapeutic Uses

- (1) Major drugs --- PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, and 15-methyl $\text{PGF}_{2\alpha}$.
- (2) mid trimester abortions의 performance에 이용.
- (3) normal 또는 induced labor로 가능하게 하는 cervical ripening agents로 사용.
- (4) dilatation and evacuation의 방법에 의해서 first-trimester abortions의 performance 전에 cervix의 soften 에 사용.

3. Ergot Alkaloids

- lysergic acid (LSD) 와 유사한 구조

1) Example

- (1) Ergotoxine (3 alkaloids 혼합물) - first alpha blocker
- (2) Ergotamine (Gynergen)
- (3) Methysergide (Sansert)
- (4) Ergonovine

2) Major effects of ergot alkaloids

- (1) Serotonin receptor 억제제**
- (2) 혈관의 직접적인 자극과 nonvascular smooth muscle**

3) Clinical uses of ergot alkaloids

- (1) 출산 후에 자궁의 수축격감 또는 출혈의 치료로 사용되는 자궁 평활근 자극제 (ergonovine, methylergonovine)**
- (2) coronary spasm의 진단 (ergonovine)**
- (3) Treatment of migraine**
 - Prophylaxis - methysergide**
 - Acute treatment - ergotamine**
- (4) Dangers of these two compounds**
 - a. Methysergide - retroperitoneal fibrosis**
 - b. Ergotamine - gangrene**
- (5) Postoperative deep vein thrombosis (heparin plus dihydroergotamine)**
- (6) Contraindications**
 - a. Patients with vasospastic disorders, pregnant woman**

4. The Clinical Use of Drugs That Stimulate Uterine Motility

1) Induction of Labor:

(1) 임신 중에 (diabetes, hypertensive states, placental insufficiency)와 같은 상황들에 약리학적인 유도 또는 분만의 위험보다 태아 혹은 산모에게 올 수 있는 커다란 위험을 고려해야 한다.

(2) Drug of choice: Oxytocin (PITOCIN; SYNTOCINON)

- IV Infusion (10 milliunits/mL)

- 시술되는 동안 훈련된 직원이 참석해야 한다.

- Uterine activity는 조심스럽게 관찰되어야 한다.

- 만약 지나치게 활성이 되었다면 infusion을 즉시 멈추어야 한다.

2) Augmentation of Labor:

(1) 대부분의 상황들에 oxytocin은 labor가 증가될 때 사용되면 안되고 labor가 정상적일 때 사용되어야 한다.

(2) oxytocin은 manage dysfunctional labor시에 경험이 풍부한 산과 전문의에게 도움을 받아야 한다.

(3) Oxytocin은 보통 dilatation 또는 descent의 유의성 있는 감소와 같은 상황 뿐만 아니라 cervical dilatation의 매우 오래 지속되는 잠복단계의 환자들에게서 효과가 있다.

3) Third Stage of Labor and Puerperium:

- (1) Uterine 자극 agents는 보통 출산 후에 사용된다.
- (2) Oxytocin은 출산 후에 자궁 수축강도를 유지하는데 도움을 주기 위해 사용된다.
- (3) 만약 oxytocin이 효과가 없다면, ergonovine이나 methylergonovine를 nonhypertensive patient에게 사용한다. IM (0.2 mg) or IV (0.2 mg) for immediate action.
- (4) 그렇지 않으면, IM (0.25 mg) of 15-methyl PGF_{2α} (carboprost)도 사용된다.

4) Therapeutic Abortion

- (1) first trimester 동안의 abortion은 대부분 suction curettage의 방법을 이용한다.
- (2) RU486, a synthetic 19-norsteroid (mifepristone)은 progesterone antagonist로서, uterus에서 progesterone의 효과를 억제한다.
- (3) Prostaglandin plus mifepristone → 99% success
- (4) Methotrexate plus misoprostol → 96% success
- (5) During the second trimester,
 - a. Intraamniotic injection of a hypertonic (20%) solution of sodium chloride.
 - b. Vaginal suppositories of PGE₂(dinoprostone; prostin E₂).
 - c. IM (0.25 mg) 15-metyl PGF₂; HEMABATE) is used.

5. The Clinical Use of Drugs That Inhibit Uterine Motility (Tocolytic agents)

- (1) 선택적으로 개개인의 조산이나 (2) 다른 therapeutic measures 수행에 따른 짧은 기간에 분만지연이나 억제 예방한다.

1) Premature Labor:

- (1) Premature births는 mortality와 perinatal의 large fraction으로 간주한다.
- (2) premature birth는 즉각적인지, 50% 혹은 그 이상의 환자들에게서 regular uterine contractions이 bed rest와 hydration에서 반응이 오는지를 결정짓기가 종종 어려울 때가 있다.
- (3) tocolytic agents의 일반적인 사용은 임신 주령이 20주 혹은 34~36주에서 더욱 억제한다.

2) Beta₂-adrenergic Receptor Agonists:

- (1) premature labor의 치료로 사용된다.
- (2) Ritodrine 혹은 terbutaline (orally)가 사용되는데, Ritodrine hydrochloride는 구강과 정맥투여로 사용한다.
- (3) 사용금지 사유: cardiac disease

3) Magnesium Sulfate:

- (1) 임신 중에 eclamptic seizure를 조절하기 위해 사용된다.
- (2) 사용 금지된 Beta₂-adrenergic receptor agonists의 대체품이다.

4) Other Agents:

- (1) Calcium channel blockers는 in vitro에서 myometrium 안정제로 잘 알려져 있다.
- (2) Calcium channel blockers;
 - a. Nifedipine (Procardia; Adalat)
 - b. Loading dose of 10 mg sublingually; repeated every 20 min for two to three more doses.

5) Prostaglandin-Synthetase Inhibitors:

- (1) Indomethacine (Indocin)은 halt preterm labor에 사용된다.
- (2) pulmanary hypertension의 생산과 ductus arteriosus의 premature closure와 같은 태아 혹은 신생아의 부작용으로서 주의를 요한다..

6) Oxytocin Antagonists:

- (1) Oxytoicn antagonists는 현재 가능성 있는 tocolytic agents로 연구되어지고 있다.