

# Πρόωρος τοκετός: Μια θεραπευτική πρόκληση

Παναγιώτης Γ. Ταμπακούδης, Γεώργιος Π. Ταμπακούδης, Ιωάννης Ν. Μπόντης

Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Γ.Ν. Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Π. Ταμπακούδης, Πλατεία Συντριβανίου 4, 54621 Θεσσαλονίκη  
Τηλ./Fax: 2310 228497

## Περίληψη

Αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι η συχνότητα του πρόωρου τοκετού (ΠΤ) στις μονήρεις κήσεις είναι 9.43-21.5%, στις δίδυμες 50.74%, στις τρίδυμες 91.03% και η περιγεννητική νοσηρότητα (ΠΝ) και θνησιμότητα (ΠΘ) του ΠΤ κυμαίνεται στο 65-85%. Με τα δεδομένα αυτά, και δοθέντος του υψηλού κόστους νοσηλείας των < 1500 g νεογνών στις μονάδες εντατικής θεραπείας, τίθεται το ερώτημα, αλλά ταυτόχρονα και το δίλημμα, λόγω των ενδεχόμενων απώτερων νεογνολογικών προβλημάτων, της φαρμακευτικής αγωγής (ΦΑ) του ΠΤ. Η αποδεκτή σήμερα ΦΑ περιλαμβάνει: τοκόλυση, αντιβίωση και κορτικοειδή. Τα κλασικά τοκολυτικά περιλαμβάνουν: τα β-συμπαθητικομιμητικά (ριτοδρίνη, τερβουταλίνη), την ινδομεθακίνη, το θειικό μαγνήσιο, τους αναστολείς ασβεστίου (νιφεδιπίνη κ.ά.) το νιτρικό οξείδιο που συνήθως επιτυγχάνουν μια αποδεκτή επιμήκυνση του χρόνου κύησης σε υψηλό ποσοστό (70-96%), κατά 24 έως 48 ώρες, ενίοτε και περισσότερο και έχουν όμως το μειονέκτημα των δυνητικών κινδύνων και επιπλοκών διαφόρου βαρύτητας για τη μητέρα, το έμβryo και το νεογνό, ενώ τώρα τελευταία προτείνονται μετά επιτυχείς προκαταρκτικές μελέτες, οι χωρίς επιπλοκές νέοι τοκολυτικοί παράγοντες, όπως οι ανταγωνιστές της οξυτοκίνης, που ενδεχομένως να αλλάξουν εντελώς το ζωτικό πρόβλημα της πρόληψης του ΠΤ.

Πρέπει να τονιστεί ότι επιβάλλεται η διάγνωση των πρόωρων συσπάσεων με ταυτόχρονη χρήση των κλινικών και βιοχημικών δεικτών του ΠΤ για την εφαρμογή της τοκόλυσης. Τελευταία προτείνεται βιβλιογραφικά, όταν υπάρχει υποκλινική λοίμωξη στον ΠΤ (μικροβιουρία, χλαμύδια, E. Coli, β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος κ.ά.) η ταυτόχρονη χρήση αντιβίωσης (ποσοστό 25-40%) ειδικά σε ΠΡΕΥ και προ της 32ης εβδομάδας. Η επιμήκυνση του χρόνου κύησης μετά τοκόλυση κατά 48 ώρες και πλέον είναι σημαντική τόσο για χρήση κορτικοειδών, όσο και για διακομιδή των επιτόκων σε τρίτοβάθμια νοσηλευτικά ιδρύματα, όπου η παρεχόμενη πληρέστερη μαιευτική και νεογνολογική φροντίδα συντελεί στη μείωση κατά 50% της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε νεογνά < 1500 g.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, τοκολυτικά, αντιβίωση, κορτικοειδή, περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα

## Εισαγωγή

Ο τοκετός στον άνθρωπο χαρακτηρίζεται από ένα σύνθετο μηχανισμό αλληλορύθμισης αυτοκρινών και παρακρινών παραγόντων καθώς και ρυθμιστι-

κών μορίων, που δρουν στους ιστούς της μήτρας. Η ισχύουσα άποψη είναι ότι ουσίες που παράγονται τοπικά στον πλακούντα, εμβρυϊκούς υμένες και μήτρα / GAP συνάψεις, κοννεξίνη (Cx43 και Cx26),

υποδοχείς εικοσανοϊδίων, οξυτοκίνης, β-συμπαθητικομιμητικών, ενδοθηλίνης, CRH (Corticotrophin-releasing hormone), σχέση προγεστερόνης/οιστραδιόλης, κυτοκίνες και ενδεχομένως τα ιόντα Ca, το νιτρικό οξείδιο (NO) και η PTHRP (parathyroid hormone-related protein), σε συνδυασμό με μη καθορισμένα μηνύματα από το έμβρυο, δρουν με ένα αρμονικά σύνθετο τρόπο, έτσι ώστε να προκαλούν την έκλυση του τοκετού. (Keelan, et al., 1997; Steinborn et al., 1998).

Το ερώτημα που τίθεται είναι το εξής: Ο πρόωρος τοκετός είναι αποτέλεσμα μιας πρόωρης ενεργοποίησης των φυσιολογικών μηχανισμών (βιοχημικών και μοριακών), ή μήπως παθοφυσιολογικά γεγονότα διαταράσσουν την ευαίσθητη ισορροπία και επιταχύνουν την εμφάνιση ωδίνων μέσω μη φυσιολογικών μηχανισμών (Keelan, et al., 1997).

Ανεξάρτητα των παραπάνω μηχανισμών του ΠΤ, σήμερα η φαρμακευτική του αντιμετώπιση πραγματοποιείται με τοκόλυση, αντιβίωση και κορτικοειδή (Πίνακας 1) (Heame and Nagey, 2000; Ταμπακούδης και συν., 2003).

### Εκταση του προβλήματος της προωρότητας

Η συχνότητα της προωρότητας (23η -24η εβδ. έως <37 εβδ.) στις ΗΠΑ για μονήρεις κήσεις είναι 9.43%, για δίδυμες 50.74% και για τριδύμες 91.03% (Πίνακας 2) (Alexander et al., 1998) ενώ στις χώρες του τρίτου κόσμου ανέρχεται στο 21.5%. Οι Ταμπακούδης και συν. (1993) αναφέρουν σε σύνολο 5956 τοκετών στην Α' Μαιευτική-Γυναικολογική του Α.Π.Θ. ποσοστό προωρότητας 9.1%.

Είναι γεγονός ότι το 50% των ΠΤ επισυμβαίνει μεταξύ 35ης και <37ης εβδ., ενώ το 15% προ της 32ης εβδομάδας (Ward and Beachy, 2003). Οι Alexander et al. (1998) αναφέρουν ποσοστά ΠΤ <33 εβδ. σε μονήρεις κήσεις 1.71%, σε δίδυμες 13.94% και σε τριδύμες 41.25%. Η πρόγνωση των νεογνών βελτιώνεται όταν επιμηκύνεται ο χρόνος κήσης.

Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν τα εξής ποσοστά επιβίωσης των νεογνών: Στις 23 εβδ. 6-9%, στις 24 εβδ. 17-58%, στις 25 εβδ. 35-85%, στις 27-28 εβδ. 90% και στις 33 εβδ. 95% (Ward and Beachy, 2003; Petrou, 2003).

Επίσης, πρέπει να τονιστεί το υψηλό κόστος νοσηλείας των νεογνών < 1500 g στις μονάδες εντατικής θεραπείας (Ταμπακούδης και συν., 2003). Στη Γερμανία σε σύνολο 50000 ΠΤ το ετήσιο κόστος των ΠΤ έχει ως εξής: ΠΤ < 32 εβδ. 300 εκατομμύρια ευρώ, ΠΤ ≥ 32 εβδ. 400 εκατομμύρια ευρώ, κόστος για τοκόλυση 112 εκατομμύρια ευρώ.

Αν ληφθεί υπόψη και η υψηλή συχνότητα της νεογνικής νοσηρότητας τότε το ετήσιο συνολικό κόστος του ΠΤ και της νοσηλείας των νεογνών ανέρχεται στο ένα δισεκατομμύριο ευρώ (Friese, 2003).

Όλα τα παραπάνω (Alexander et al., 1998; Ταμπακούδης et al., 2003; Ward and Beachy, 2003) και η επιδημία, των πολυδύμων κήσεων λόγω της τεχνολογικά υποβοηθούμενης αναπαραγωγής επιβάλλουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού (Hecht and Megoon, 1998).

### Θεραπευτική αντιμετώπιση του επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού

#### α) Ενυδάτωση

Ενας κοινός αρχικός χειρισμός του επαπειλούμενου τοκετού είναι να διασφαλιστεί η ενυδάτωση της μητέρας. Αυτό έχει στηριχθεί σε αποδείξεις της φυσιολογίας ότι η υποβολαιμία μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της μήτρας. Τέσσερις μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο της ενυδάτωσης συγκριτικά με ανάπαυση ή τοκολυτικά.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η ενυδάτωση ως ανεξάρτητος παράγοντας είναι αποδοτική, παρόλα αυτά ο χρόνος είναι πάντα ένας ανεξέλεγκτος παράγοντας (Freda and DeVore, 1996; Hearne and Nagey, 2000). Οι κλινικοί ιατροί πρέπει πάντα να έχουν υπόψη τους ότι η ενδοφλέβια ενυδάτωση δεν είναι άμοιρη κινδύνων, ειδικά γιατί η χορήγηση τοκολυτικών μετά από ενδοφλέβια ενυδάτωση μπορεί να θέσει την ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο για πνευμονικό οίδημα.

#### β) Τοκολυτική θεραπεία

Η παραδοσιακή προσέγγιση του ΠΤ έχει σε προτεραιότητα τη χρήση των τοκολυτικών (πίνακες 1) (Ταμπακούδης και συν., 2003), φάρμακα με περιθωριακή αποτελεσματικότητα και δυνητικά, σοβαρές πολυ-οργανικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό. (Lockwood, 1995; Heame and Nagey, 2000; Ταμπακούδης και συν., 2003; Crowley, 2003).

Αυτή η προσέγγιση είχε αγνοήσει γενικά τα υποκείμενα βιολογικά χαρακτηριστικά και δεν είχε αναγνωρίσει ένα «πρόβλημα» μέχρι που ο ΠΤ αναγνωρίστηκε ως μια πολυπαράγοντική νόσος (Keelan et al., 1997; Steinborn et al., 1998).

Η προωρότητα παραμένει ένα ενοχλητικό πρόβλημα εξαιτίας της ελλιπούς κατανόησης, της παθολογικής πορείας, της φτωχής διάγνωσης, παρά τη χρήση των κλινικών και βιοχημικών δεικτών, της μη αξιολόγησης πάντοτε των κινδύνων και τις μη αποτελεσματικές θεραπείες (Lockwood, 1995; Heame and Nagey, 2000; Ταμπακούδης και συν., 2003; Crowley, 2003)

Η συχνότητα της προωρότητας όμως στις ΗΠΑ δεν ελαττώθηκε τις δύο τελευταίες δεκαετίες παρά την ευρεία χρήση τοκολυτικών παραγόντων (Gibbs and Eschenbach, 1997).

Η επιτυγχανόμενη συνήθως με την τοκόλυση επιμή-

κυνση του χρόνου κύησης 24-48 ώρες και ενίοτε περισσότερο συντελεί στη δυνατότητα χορήγησης κορτικοειδών (Lockwood, 1995) και τη μεταφορά της εγκύου σε τριτοβάθμια κέντρα παροχής μαιευτικής και νεογνολογικής φροντίδας, όπου η συνήθως υψηλή στα πρόωρα (65-85%) (Lockwood, 1995) νοσηρότητα και θνησιμότητα, ελαττώνεται στο 50% (Chale et al., 1997).

Πράγματι, οι Chale et al. (1997) στη Γαλλία, σε αναδρομική μελέτη από το 1991-1993, σε σύνολο 84279 νεογνών <33 εβδ. και <1500g, που αφορούσε 9 κέντρα με σύνολο 770148 τοκετών, διαπίστωσαν ότι μόνο το 15.8% των εγκύων γέννησε σε τριτοβάθμια κέντρα, όπου παρατηρήθηκε μείωση στο ήμισυ της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η δόσολογία των τοκολυτικών παραγόντων φαίνεται στον Πίνακα 3 (Besinger and Lannuci, 1997).

### Ιστορία της τοκόλυσης

Το 1959, ο ΠΟΥ όρισε την προωρότητα ως βάρος γέννησης < των 2500 g και το 1961 ως ηλικία κύησης < 37 εβδομάδων. Το ενδιάμεσο διάστημα σηματοδοτεί μια εποχή κατά την οποία εμφανίστηκε ενδιαφέρον για την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό και τους τρόπους που αυτή μπορούσε να επηρεαστεί. Αυτό ενισχύθηκε από την ανάπτυξη της καρδιοτοκογραφίας η οποία για πρώτη φορά επέτρεψε μια σχεδόν αντικειμενική μέτρηση της τονικότητας της μήτρας.

Παράλληλα, άρχισε να αυξάνεται το ενδιαφέρον

για παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την τονικότητα της μήτρας, πέρα από τις έως τότε χρησιμοποιούμενες ορμόνες και σπασμολυτικά του γαστρεντερικού.

Στις αρχές του 1960 εμφανίστηκε έντονη έρευνα σε ουσίες όπως η νυλιδρίνη, ισοξουπρίνη και ορσιπρεναλίνη που μπορούσαν να καταστέλουν την τονικότητα της μήτρας ως μια από τις πολλές β-αγωνιστικές τους δράσεις. Κατά συνέπεια, δυο προσεγγίσεις μπορούσαν να γίνουν ώστε να ενισχυθεί η δράση στο μυομήτριο έναντι των δράσεων σε άλλα όργανα.

Η μία συνίστατο σε συμπλήρωση των ουσιών αυτών με άλλους παράγοντες όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι αναστολείς των β-υποδοχέων. Η άλλη ήταν η έρευνα για φάρμακα της ίδιας κατηγορίας αλλά με μεγαλύτερη ειδικότητα στο μυομήτριο και σύνδεση με υποδοχείς της μήτρας έναντι άλλων υποδοχέων.

Καμία από τις δύο προσεγγίσεις δεν επετεύχθη πλήρως, αλλά κατέληξαν στην ανακάλυψη μεγάλου αριθμού παραγόντων ικανών να καταστέλουν την τονικότητα της μήτρας. Ο ρόλος των προσταγλανδινών ως ρυθμιστών της συσταλτότητας της μήτρας και η δυνατότητα καταστολής της βιοσύνθεσής τους, προκάλεσε μια νέα σειρά ουσιών για καταστολή της τονικότητας της μήτρας.

Τέτοιες ουσίες είναι η ασπιρίνη, το φλουφεναμικό οξύ, η σουλινδάκη και η ινδομεθακίνη, αλλά η χρήση ορισμένων βασιζόταν σε μια ελλιπή κατανόηση

### Πίνακας 1. Θεραπευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού

- α. Τοκολυτική θεραπεία: β-συμπαθητικομμητικά (ριτοδρίνη - τερβουταλίνη), θειικό μαγνήσιο, ινδομεθακίνη, αναστολείς ασβεστίου (νιφεδιπίνη), νιτρικό οξείδιο, ανταγωνιστές οξυτοκίνης (Atosiban-Tractocile)
- β. Αντιβίωση
- γ. Κορτικοειδή

### Πίνακας 2. Ηλικία κύησης και βάρος νεογνών στις ΗΠΑ σε μονήρεις, δίδυμες και τριδύμες κήσεις

	Μονήρεις (1995)	Δίδυμες (1991-1995)	Τριδύμες (1991-1995)
Αριθμός νεογνών	3603971	463856	18843
Μέσος όρος ηλικίας κύησης	39.03	35.77	32.48
Πρόωρος τοκετός <33εβδ.(%)	1.70	13.94	41.25
Πρόωρος τοκετός <37 εβδ. (%)	9.43	50.74	91.03
Μέση τιμή βάρους γέννησης (g)	3357	2389	1735
Πολύ μικρά σε βάρος νεογνά (1500 g) (%)	1.10	10.12	31.88
Χαμηλού βάρους νεογνά < 2500 g (%)	6.06	52.24	91.52
Μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά (%)	9.38	35.63	36.57

του μηχανισμού επηρεασμού της συσταλτότητας της μήτρας.

Ταυτόχρονα χρησιμοποιήθηκε πληθώρα άλλων παραγόντων, συχνά περισσότερες φορές από μία, στην προσπάθεια των κλινικών ιατρών να λύσουν ένα πρόβλημα, όχι εντελώς κατανοητό.

Ορισμένες ουσίες όπως η ρελαξίνη και η αιθανόλη, ήλθαν και παρήλθαν. Άλλες, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου εμφανίστηκαν ως προστατευτικά έναντι μη-μητριαίων δράσεων άλλων φαρμάκων, και άλλες ουσίες αποσύρθηκαν και επανήλθαν στο προσκήνιο παίρνοντας τη δική τους θέση.

Ακόμη, άλλα φάρμακα όπως το θειικό μαγνήσιο ήρθαν, παρέμειναν για λίγο και τελικώς πιστώθηκαν δράσεις στον πρόωρο τοκετό που δε σχετίζονται με επηρεασμό της τονικότητας της μήτρας. Κάπου ανάμεσα σε όλα αυτά εμφανίστηκε ο όρος τοκόλυση, που συνετέθη το 1964 από τον Mosler, από τις ελληνικές λέξεις «τόκος» και «λύειν», ώστε να συμπεριλάβει όλα τα παραπάνω (Keirse, 2003).

**β-Συμπαθητικομιμητικά**

Οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές είναι μία τάξη τοκολυτικών παραγόντων, που είναι δομικά παρόμοιοι με τις ενδογενείς κατεχολαμίνες επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη.

Αυτά τα φάρμακα δρουν ενεργοποιώντας τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς στη μήτρα και άλλα όργανα. Η ισοξουπρίνη ήταν ο πρώτος παράγων που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, περισσότερο από 35 χρόνια. Η τερβουταλίνη και η ριτοδρίνη είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα τοκολυτικά σε αυτή την κατηγορία. Άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά είναι η εξοπρεναλίνη, η φαινοτερόλη, η νυλιδρίνη, η σαλβουταμόλη, η μετοπροτερανόλη, η αλβουτερόλη και η ορκιπρεναλίνη. Παρόλο που μόνο η ριτοδρίνη είναι εγκεκριμένη από το FDA για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, η τερβουταλίνη έχει επίσης μελετηθεί εκτενώς και είναι αποδεκτή για κλινική χρήση (Boyle, 1995).

**Πίνακας 3.** Δοσολογία τοκολυτικών παραγόντων

Είδος τοκολυτικού	Αρχική δόση	Μέγιστη δόση	Καθημερινή δόση
Ριτοδρίνη	0,05-0,10 mg/1Δ iV	0,35 mg/1Δ iV	10-20 mg PO/3-4 ώρες
Τερβουταλίνη	0,01-0,15 mg/1Δ iV	0,025 mg/1Δ iV	2 mg PO/3-4 ώρες
Θειικό μαγνήσιο	4 g σε διάλυμα 10%/20Δ	4-6 g/ώρα	1 g PO/2-4 ώρες (οξείδιο του μαγνησίου)
Ινδομεθακίνη	50 mg PO, 100 mg	50 mg PO/4 ώρες	25 mg PO/4-6 ώρες
Νιφεδιπίνη	10 mg PO ή υπογλωσσίως/20Δ	40 mg σε μια ώρα	20 mg PO/4-6 ώρες
Νιτρικό οξείδιο	10 mg PO ή υπογλωσσίως/20Δ	40 mg σε μια ώρα	20 mg PO/4-6 ώρες
PO: per os = από το στόμα			

**Πίνακας 4.** Απάντηση των ιστών στη β-αδρενεργική διέγερση

β <sub>1</sub> -αδρενεργική δράση	β <sub>2</sub> -αδρενεργική δράση
<b>Καρδιά</b>	<b>Λείες μυϊκές ίνες</b>
Ταχυκαρδία	Ελάττωση αγγειακού τόνου
Αύξηση όγκου παλμού	Χάλαση μήτρας
Διαστολή στεφανιαίων	Χάλαση βρόγχων
<b>Λεπτό έντερο</b>	<b>Νεφροί</b>
Ελαττωμένη κινητικότητα ύδατος	Κατακράτηση Na <sup>+</sup> και
<b>Λιπώδης ιστός</b>	<b>Πάγκρεας</b>
Λιπόλυση (αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων)	Αύξηση γλυκαγόνου
<b>Μεταβολική</b>	Αύξηση ινσουλίνης
Αλλαγή στο ενδοκυττάριο K <sup>+</sup>	

**Πίνακας 5. Δράση β-συμπαθητικομιμητικών**

Ενεργοποίηση μέσω β<sub>2</sub>-υποδοχέων της αδενυλοκυκλάσης

Ενδοκυττάρια αύξηση της cAMP

Ελάττωση ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου (Ca<sup>++</sup>)

Μείωση ευαισθησίας της συσταλτικής μονάδας μυοσίνης - ακτίνης στη δράση Ca<sup>++</sup> και PG

**Μηχανισμός δράσης**

Υπάρχουν δύο τύποι β-αδρενεργικών υποδοχέων, που είναι υπεύθυνοι για την τοκολυτική δράση και τις παρενέργειες αυτών των φαρμάκων. Η απάντηση των ιστών στη β-αδρενεργική διέγερση φαίνεται στον Πίνακα 4 (Tampakoudis et al., 1993).

Παρόμοια με την πλειονότητα των τοκολυτικών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΠΤ, ο μηχανισμός δράσης των β-συμπαθητικομιμητικών περιλαμβάνει και τη ρύθμιση του ενζύμου κινάση των ελαφρών αλυσών μυοσίνης, μέσω δράσεων στο ασβέστιο και την cAMP.

Αυτά τα φάρμακα συνδέονται με τους β<sub>2</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς στις λείες μυϊκές ίνες της μήτρας, ενεργοποιώντας το ένζυμο αδενυλοκυκλάση, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

Αυτό εμποδίζει τη δράση της κινάσης των ελαφρών αλυσών μυοσίνης, μέσω απ' ευθείας φωσφορυλίωσης και ελαττώνοντας τη συγκέντρωση του ενδοκυττάριασ ασβεστίου.

Το αποτέλεσμα αυτών των κυτταρικών αντιδράσεων είναι η διακοπή της αλληλεπίδρασης ακτίνης-μυοσίνης, αναστέλλοντας έτσι τη συσταλτικότητα της λείας μυϊκής ίνας (Πίνακας 5) (Main and Main, 1991).

**Φαρμακοκινητική**

Η ριτοδρίνη και η τερβουταλίνη απεκκρίνονται στα ούρα αναλλοιώτες ή, μετά από σύζευξη στο ήπαρ, ως αδρανείς μορφές. Οι Caritis et al. (1990) είναι υπεύθυνοι για μεγάλο μέρος της εργασίας που έγινε για την εδραίωση της φαρμακοκινητικής αυτών των παραγόντων.

Σε μελέτες που περιλαμβάνουν σειρά συγκεντρώσεων της ριτοδρίνης στον ορό σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για ΠΤ, παρουσιάστηκε μία ευρεία διακύμανση ως απάντηση σε μία δεδομένη δόση ριτοδρίνης ανάμεσα στα υποκείμενα σε αυτή τη δόση άτομα και ανάμεσα στα άλλα υποκείμενα στη μελέτη άτομα.

Σε ένα συνεχή ρυθμό έγχυσης 50 mg/1Δ για μία ελάχιστη περίοδο 12 ωρών, η ριτοδρίνη σταθερά παρουσίαζε επίπεδα που ποίκιλλαν από 15 έως 45 ng/ml. Αυτή η ποικιλία στη συγκέντρωση στον ορό

αποδόθηκε σε διαφορές στη νεφρική κάθαρση και στο μεταβολισμό.

Οι συγγραφείς (Caritis et al., 1990; Caritis et al., 1991) εκτίμησαν, επίσης, τη σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση ριτοδρίνης στον ορό και τις παρενέργειες στη μητέρα.

Παρενέργειες παρατηρήθηκαν περισσότερο συχνά όταν ο ρυθμός έγχυσης και η συγκέντρωση ριτοδρίνης αυξάνονταν. Ο ρυθμός αλλαγής έγχυσης ή της συγκέντρωσης της ριτοδρίνης μπορεί να είναι πιο σημαντικός από την απόλυτη συγκέντρωση του φαρμάκου.

Οι ερευνητές βρήκαν επίσης σημαντική ποικιλία στην ανοχή της ασθενούς στη ριτοδρίνη. Αυτά τα ευρήματα, υποστηρίζουν την προσέγγιση τιτλοποίησης του ρυθμού έγχυσης ή της τοκολυτικής δόσης με βάση τη δραστηριότητα της μήτρας και την ανοχή της ασθενούς.

Κανένα σταθερό θεραπευτικό εύρος δεν είναι διαθέσιμο για την αντιμετώπιση του πρόωγου τοκετού. Οι ενδοφλέβιες εγχύσεις θα πρέπει να τιτλοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη δυνατή δόση για να περιορίσουμε την πιθανότητα επιπλοκών.

Η ριτοδρίνη και η τερβουταλίνη είναι γνωστό ότι περνούν τον πλακούντα ταχέως και μπορεί να προκαλέσουν β-αδρενεργικό ερεθισμό στο έμβρυο. Οι εμβρυϊκές συγκεντρώσεις είναι περίπου 30% χαμηλότερες από ό,τι τα επίπεδα της μητέρας μετά από δίωρη έγχυση, αλλά εξισώνονται με τα επίπεδα της μητέρας μετά από μακρύτερες περιόδους. Σε ένα σταθερό ρυθμό έγχυσης, η ριτοδρίνη και η τερβουταλίνη φθάνουν σε σταθερά επίπεδα ταχέως, με ένα χρόνο ημίσειας ζωής 6-9 λεπτά.

Αφού η ενδοφλέβια χορήγηση αυτών των β-συμπαθητικομιμητικών διακοπεί, ο αρχικός χρόνος ημίσειας ζωής των 6 λεπτών αυξάνεται σε 2.5 ώρες για το υπόλοιπο του χρόνου μέχρι την εξαφάνισή τους.

Όταν δοθεί ενδομυϊκά, η υψηλότερη συγκέντρωση ριτοδρίνης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 10 λεπτά και ελαττώνεται στο 50% μέσα σε δύο ώρες.

Η τερβουταλίνη απορροφάται ταχέως μετά από υποδόρια χορήγηση 0.25 mg με ένα χρόνο ημίσειας ζωής 7 λεπτών. Η από του στόματος χορήγηση ριτοδρίνης οδηγεί σε ένα ευρύ φάσμα υψηλότερων συγκεντρώσεων στον ορό μετά τη λήψη, με τη συγκέντρωση του πλάσματος να ελαπώνεται στο 20%

μέσα σε 4 ώρες.

Εξαιτίας αυτής της ποικιλίας η δοσολογία θα πρέπει να βασίζεται στην ατομική κλινική απάντηση. Σε διαλείπουσα χορήγηση ριτοδρίνης καμία αλλαγή δεν συνέβη στους μνομητρικούς β-αδρενεργικούς υποδοχείς ή στη δραστηριότητα της αδενυλοκυκλάσης σε σύγκριση με τη συνεχή έγχυση.

### *Κλινική χρήση*

Τα β-αδρενεργικά τοκολυτικά μπορούν να χορηγηθούν παρεντερικά (ενδοφλεβίως, υποδορίως, ενδομυϊκώς) ή από του στόματος. Η θεραπεία θα πρέπει αρχικά να δίνεται ενδοφλεβίως μέσω μίας ρυθμισμένης αντλίας εγχύσεως. Συνιστάται να παρακολουθούνται στενά έως ότου η έγχυση διακοπεί: ο σφυγμός της μητέρας, η αρτηριακή πίεση και η δραστηριότητα της μήτρας καθώς και ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός.

Τα συνιστώμενα βασικά εργαστηριακά περιλαμβάνουν ηλεκτρολύτες του ορού, σάκχαρο, γενική αίματος, κολλοειδωσμοτική πίεση και γενική ούρων. Ανάλογα με τη διάρκεια της τοκολυτικής θεραπείας αυτές οι εξετάσεις επαναλαμβάνονται περιοδικά και παρακολουθείται το βάρος της εγκύου. Για μείωση του πνευμονικού οιδήματος προτιμώνται τα υπέρτονα διαλύματα παρά τα ισότονα.

Συνιστάται να χρησιμοποιείται αρχικά η χαμηλότερη δόση η οποία να αυξάνεται διαδοχικά στη συνέχεια.

Αφού ο πρόωρος τοκετός έχει σταματήσει για τουλάχιστον μία ώρα, το τοκολυτικό μπορεί να μειωθεί με εικοσάλεπτα διαλείμματα ως τη χαμηλότερη δυνατή αποτελεσματική δόση και να διατηρηθεί για 12 ώρες. Τριάντα λεπτά πριν από τη διακοπή της ενδοφλέβιας έγχυσης, αρχίζει η από του στόματος θεραπεία και επαναλαμβάνεται κάθε 2-4 ώρες για 24-48 ώρες.

Η υποδόρια αντλία τερβουταλίνης προτείνεται λόγω των λιγότερων επιπλοκών, της χαμηλότερης δόσης και του μικρότερου αριθμού υποτροπών ΠΤ.

### *Κλινική αποτελεσματικότητα*

Μία ανασκόπηση των δεδομένων από τις κλινικές δοκιμασίες που αφορούν την αποτελεσματικότητα των β-αδρενεργικών τοκολυτικών δείχνει ότι η επιτυχία αυτών των παραγόντων περιορίζεται σε 24-48 ώρες.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν μείωση στην περιγεννητική θνησιμότητα ή στη συχνότητα του πρόωρου τοκετού, παρά την ποικιλία των β-αδρενεργικών, των δόσεων και των οδών χορήγησης (Higby et al., 1993).

Ελάχιστες καλά σχεδιασμένες μελέτες υπάρχουν από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σε ό, τι αφορά τη χρήση β-αδρενεργικών τοκολυτικών.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των τοκολυτικών περιπλέκεται από δυσκολίες στην εγκαθίδρυση μίας ακριβούς διάγνωσης του τοκετού, το γεγονός ότι ο πρόωρος τοκετός έχει μία ποικιλία αιτιών και την έλλειψη συμφωνίας ανάμεσα σε ερευνητές και κλινικούς ως προς το τι συνιστά επιτυχία ή αποτυχία της θεραπείας (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 1992).

Τα αποτελέσματα της Καναδικής Ομάδας Ερευνητών ΠΤ αποτελούν μία σημαντική συμβολή στη βιβλιογραφία πάνω σ' αυτό το θέμα. (Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992). Αυτή είναι η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη, με placebo και μάρτυρες πολυκεντρική μελέτη που έχει δημοσιευθεί και έχει εκτιμήσει τη χρήση ριτοδρίνης σε ασθενείς με πρόωρο τοκετό.

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να προσδιορίσει την επίδραση της τοκολυτικής θεραπείας στην περιγεννητική θνησιμότητα. Δευτερεύοντες στόχοι ήταν να προσδιορισθούν οι αιτίες του περιγεννητικού θανάτου, ο βαθμός καθυστέρησης του τοκετού, η επίδραση στο βάρος γέννησης και στη διάρκεια της κύησης στον τοκετό και τη θνησιμότητα της μητέρας και του νεογνού και η βρεφική νοσηρότητα στην ηλικία των 18 μηνών.

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη με ριτοδρίνη ή placebo έλαβαν μέρος 708 γυναίκες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση της ριτοδρίνης στην αντιμετώπιση του ΠΤ δεν είχε σημαντική επωφελή επίδραση στην περιγεννητική θνησιμότητα, στην επιμήκυνση της κύησης, στο βάρος γέννησης ή στη νεογνική νοσηρότητα.

Ωστόσο, αυτοί οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η θεραπεία με β-συμπαθητικομιμητικά ήταν περισσότερο αποτελεσματική από τη θεραπεία με placebo στην καθυστέρηση του τοκετού για 48 ώρες, παρέχοντας έτσι ικανό χρόνο για τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή μεταφορά της ασθενούς σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο εάν αυτό είναι απαραίτητο.

Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν και από τη μεταανάλυση των King et al. (1998) που συμπεριέλαβε 16 τυχαίοποιημένες μελέτες με placebo-μάρτυρες που περιλάμβανε 890 ασθενείς. Τα β-συμπαθητικομιμητικά τοκολυτικά βρέθηκε ότι σταματούν τον ΠΤ για 24-48 ώρες. Αυτή η μελέτη, ωστόσο, δεν έδειξε μείωση στο χαμηλό βάρος γέννησης, στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ή στην περιγεννητική θνησιμότητα.

Σε μία χωριστή ανασκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των τοκολυτικών παραγόντων, οι Higby et al. (1993) ταυτοποίησαν 10 μελέτες με placebo-μάρτυρες για τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές, που θεωρήθηκαν αποδεκτές για ανάλυση και δημοσιεύθηκαν πριν από το 1992.

Επτά από αυτές τις μελέτες δεν έδειξαν κανένα

όφελος σε σύγκριση με την ομάδα placebo στην επιμήκυνση της εγκυμοσύνης, ενώ τρεις μελέτες έδειξαν ότι τα β-συμπαθητικομημητικά είναι περισσότερο αποτελεσματικά απ' ό,τι η ομάδα placebo στην αντιμετώπιση του ΠΤ. Όπως τονίζουν οι συγγραφείς, (Higby et al., 1993), οι μελέτες που έδειξαν επιτυχημένη τοκόλυση, φαίνεται ότι περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν βρίσκονται σε ΠΤ και έδειξαν διακοπή του τοκετού περιορισμένη σε σύντομες περιόδους.

Συμπέραναν ότι η χρήση β-αδρενεργικών τοκολυτικών θα πρέπει να περιορίζεται σε 24 - 48 ώρες και λόγω των πιθανών παρενεργειών, πρότειναν ότι είναι λίγες οι περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυνται αυτά τα φάρμακα.

Μία σειρά από προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές μελέτες της ριτοδρίνης έναντι του placebo ή της αιθανόλης δημοσιεύθηκαν από τους Merkatz et al. (1988). Σ' αυτή την αναφορά έγινε περιήληψη των αποτελεσμάτων από 11 κέντρα που περιελάμβαναν 313 ασθενείς με ακέραιους εμβρυϊκούς υμένες, στις οποίες η *in* θεραπεία ακολουθήθηκε από θεραπεία από του στόματος.

Αυτή η εργασία έδειξε μία επιμήκυνση της κύησης σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ριτοδρίνη σε σύγκριση με τις μάρτυρες, αλλά έγινε αντικείμενο κριτικής, λόγω της χρήσης πολλαπλών πρωτοκόλλων για τη θεραπεία και της συμμετοχής ενός σημαντικού αριθμού ασθενών που δεν βρίσκονταν σε ΠΤ.

Μία πρόσφατη μεταανάλυση τεσσάρων τυχαιοποιημένων μελετών με μάρτυρες παρουσίασε ότι η από του στόματος θεραπεία συντηρήσεως δεν είχε κανένα όφελος μετά από επιτυχημένη θεραπεία του οξέος επεισοδίου ΠΤ (Macones et al., 1995).

Η χορήγηση τοκόλυσης από τους Gabriel et al. (1994) σε 51 μονήρεις και 32 πολύδυμες (26 δίδυμες και 6 τριδύμες) είχε ως αποτέλεσμα την επιμή-

κυνση της λανθάνουσας περιόδου κατά  $7.8 \pm 8.1$  και  $17.2 \pm 17.3$  ημέρες αντίστοιχα (Πίνακας 6).

Οι Hourdequin et al. (1996) υποστηρίζουν ότι η χρήση μικροϊονισμένης προγεστερόνης (Utrogestan) συντελεί στην ελάττωση της δοσολογίας των τοκολυτικών και του χρόνου τοκόλυσης.

### Θεικό μαγνήσιο

Το θεικό μαγνήσιο ( $MgSO_4 \cdot 7 H_2O$ ), από μακρόν έχει αναγνωριστεί να έχει κεντρικό ρόλο στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας, ειδικά στις ΗΠΑ (Mason et al., 1996; Walsh et al., 1998) και έχει σταθερά κερδίσει την αποδοχή ως τοκολυτικό παράγοντα και είναι σήμερα το κύριο τοκολυτικό πρώτης γραμμής σε πολλά κέντρα (Gordon and Iams, 1995; Grether et al., 1998).

Η ευκολία χορήγησης και ο μικρός κίνδυνος σημαντικών καρδιαγγειακών παρενεργειών της μητέρας συνέβαλαν στην άνοδο της δημοτικότητάς του για την αντιμετώπιση του ΠΤ. Παρά την ευρεία χρήση του τόσο στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας, όσο και του ΠΤ, ο μηχανισμός με τον οποίο το θεικό μαγνήσιο δρα και στις δύο αυτές διαφορετικές νόσους της μητέρας είναι άγνωστος και αμφισβητούμενος.

Επιπρόσθετα, παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις συσπάσεις του μυομητρίου *in vitro* και *in vivo*, λίγες προοπτικές μελέτες, που έχουν ελεγχθεί καλά και αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά του στην αντιμετώπιση του ΠΤ, έχουν πραγματοποιηθεί (Higby et al., 1993).

### Μηχανισμός δράσης

Το θεικό μαγνήσιο προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αρτηριολίων, μπλοκάρει τους διαύλους ιόντων των υποδοχέων N-μεθυλ-O-ασπαρτικού στον εγκέφαλο που ενεργοποιούνται από το

**Πίνακας 6.** Μελέτες κλινικής εφαρμογής της ριτοδρίνης

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	↑χρόνου κύησης
Canadian Preterm Labour Investigators Group	708	48 ώρες
King et al.	Ταυτοποίησε 16 μελέτες 890	24-48 ώρες
Higby et al.	Ταυτοποίησε 10 μελέτες πριν το 1992	24-48 ώρες (σε ↑χρόνου κύησης)
Merkatz et al.	313 (11 κέντρα)	↑χρόνου
Macones et al.	Μετα-ανάλυση 4 μελετών	Κανένα όφελος per os αγωγή
Gabriel et al.	51 μονήρεις 32 πολύδυμες	$7.8 \pm 8.1$ ημέρες $17.2 \pm 17.3$ ημέρες

γλουταμικό και την ισχαιμία, προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αρτηριολίων, ελαττώνει τη συστολική και διαστολική πίεση στις μη εγκύους γυναίκες, και ελαττώνει τη συστηματική αντίσταση των αγγείων σε γυναίκες με προεκλαμψία (Walsh et al., 1998).

Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης του θειικού μαγνησίου είναι ότι δρα ως ανταγωνιστής ασβεστίου, αλλά έχει επίσης αποδειχθεί ότι ενεργοποιεί την παραγωγή προστακυκλίνης και ελαττώνει την προκαλούμενη από το υπεροξειδίο του υδρογόνου αγγειοσυστολή στον ανθρώπινο πλακούντα (Schendel et al., 1996; Grether et al., 1998).

### Κλινική χρήση

Η δοσολογία του θειικού μαγνησίου φαίνεται στον Πίνακα 3, και το θεραπευτικό πρωτόκολλο τοκόλυσης με θειικό μαγνήσιο είναι το εξής: (Gordon and Iams, 1995):

1. Χορήγησε μία δόση εφόδου 6 mg θειικού μαγνησίου σε διάλυμα 10-20% μέσα σε 15 λεπτά.
2. Χορήγησε μία δόση συντήρησης 2 g/ώρα.
3. Αύξησε το θειικό μαγνήσιο κατά 1 g/ώρα, μέχρι να επιτευχθεί μία μέγιστη δόση 4-5 g/ώρα.
4. Περιορίσε τα ενδοφλέβια υγρά στα 125 ml/ώρα. Παρακολούθησε το επίπεδο των υγρών στενά, με καθετήρα κύστεως αν χρειαστεί.
5. Διατήρησε την τοκόλυση με θειικό μαγνήσιο για 12-14 ώρες όταν είναι επιτυχής.
6. Μείωσε τη θεραπεία με θειικό μαγνήσιο κατά 1 g/ώρα κάθε 30 λεπτά όταν τελειώνει η θεραπεία. Σταμάτα όταν φθάσεις στα 2 g/ώρα.
7. Εάν επανεμφανιστούν συσπάσεις, επανεκτίμησε την ασθενή για το εάν χρειάζεται περαιτέρω θεραπεία. Συνυπολόγισε το εάν υπάρχει μία υποκείμενη αιτία ΠΤ, που δεν έχει διαγνωσθεί, όπως χοριοαμνιονίτιδα ή συγκεκαλυμμένη αποκόλληση. Μία αμνιοπαρακέντηση θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη. Επίσης ξανασκέψου την ακρίβεια της γνήσιας διάγνωσης ΠΤ. Ο τράχηλος αλλάζει; Πραγματοποίησε ένα διακολπικό υπερηχογράφημα του τραχήλου. Ένα τραχηλικό μήκος  $\geq$  με 30 mm αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι οι συσπάσεις της ασθενούς δεν αντιπροσωπεύουν αληθή ΠΤ. Εάν ο τράχηλος είναι  $<$  30 mm, σκέψου τη μακροχρόνια θεραπεία με μαγνήσιο ή τερβουταλίνη.
8. Ενώ χορηγείς θειικό μαγνήσιο έλεγξε: (α) τενόντια αντανακλαστικά και ζωτικά σημεία ανά ώρα (β) πρόσληψη και αποβολή υγρών (κάθε 2-4 ώρες) και (γ) τα επίπεδα του μαγνησίου μόνο εάν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις ή εάν υπάρχει ανησυχία για τοξικότητα.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η προγεννητική θεραπεία με θειικό μαγνήσιο για

πρόωρο τοκετό ή προεκλαμψία έχει συσχετισθεί με ελαττωμένο κίνδυνο συγγενούς εγκεφαλικής παράλυσης σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, σε διάφορες μελέτες (Nelson and Grether, 1995; Schendel et al., 1996). Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι το θειικό μαγνήσιο μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε νεογνά που αλλιώς θα επιβίωναν με νευρολογική βλάβη.

Η τοκόλυση με θειικό μαγνήσιο συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο στα πρόωρα νεογνά και δεν αλλάζει από λοίμωξη της μητέρας, το φύλο του εμβρύου, τη φυλή ή την εθνότητα της μητέρας, την ηλικία της μητέρας, το επίπεδο φροντίδας, από ισχιακή προβολή, τοκετό με ΚΤ, κορτικοειδή, πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, προδρομικό πλακούντα ή αιμορραγία κατά την εισαγωγή της επιτόκου (Grether et al., 1998). Παρόλο που έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες για την τοκόλυση με θειικό μαγνήσιο, οι τυχαίοποιημένες μελέτες με μάρτυρες για την αποτελεσματικότητά του στην αναστολή του ΠΤ, είναι λίγες.

Οι Gordon και Jams (1995) ταυτοποίησαν 12 μελέτες κλινικής χρήσης του θειικού μαγνησίου μέχρι το 1990. Τα συμπεράσματά τους έχουν ως εξής: Τοκόλυση για 24 ώρες επιτεύχθηκε στο 96% των ασθενών όταν η διαστολή του τραχήλου ήταν 1 cm ή λιγότερο, αλλά μόνο στο 25% των ασθενών, όταν η διαστολή ήταν ανάμεσα σε 2 και 5 cm.

Σε ασθενείς με ακέραιους υμένες και με ρήξη υμένων επιτεύχθηκε τοκόλυση σε 70% και 60% των ασθενών για 48 ώρες και στο 45% και 49% για μία εβδομάδα, αντίστοιχα.

Η τοκόλυση έδειχνε να επιτυγχάνεται καλύτερα με επίπεδα μαγνησίου ορού 5-7 mg/dl (1 mEq/l = 1.2 mg/dl). Σε τρεις μελέτες, το θειικό μαγνήσιο βρέθηκε να έχει παρόμοια επιτυχία με τους β-συμπαθητικομμητικούς παράγοντες στην επίτευξη τοκόλυσης 2-3 ημερών (70-90% επιτυχία) (Gordon and Jams, 1995).

Στη γερμανική βιβλιογραφία, μία αναδρομική μελέτη της αντιμετώπισης περισσότερων από 4000 γυναικών με από του στόματος θειικό μαγνήσιο έδειξε μία ελαττωμένη συχνότητα ΠΤ και πρόωρης ρήξης των υμένων.

Ωστόσο, σε μελέτες στις ΗΠΑ, που εκτιμούσαν την επιτυχία της τοκόλυσης με από του στόματος θειικό μαγνήσιο ύστερα από iv τοκόλυση, βρέθηκε ότι το από του στόματος θειικό μαγνήσιο δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματικό από την από του στόματος τερβουταλίνη/ριτοδρίνη ή από ένα placebo. Το από του στόματος θειικό μαγνήσιο έδειξε ότι ήταν σημαντικά καλύτερα ανεκτό από την τερβουταλίνη ή τη ριτοδρίνη, με λιγότερες παρενέργειες από τη μητέρα και με χαμηλότερο κόστος.

Σε μία ανασκόπηση των μελετών για την τοκόλυση με μαγνήσιο οι Higby et al. (1993) σωστά έδωσαν



έμφαση στο ότι μέχρι σήμερα καμία καλά ελεγχθείσα μελέτη δεν έδειξε όφελος του θειικού μαγνησίου ως τοκολυτικού παράγοντα. Παράγοντες άλλοι από αυτούς που λήφθηκαν ως τώρα υπ' όψιν και μετρήθηκαν ανεπαρκώς στις υπάρχουσες μελέτες, μπορεί να αλληλεπιδρούν με μία οδό ανάμεσα στο μαγνήσιο και το αποτέλεσμα.

Ο ρόλος της ενδομήτριας λοίμωξης στον πρόωρο τοκετό έχει αρχίσει να γίνεται ολοένα και περισσότερο κατανοητός (Keelan et al., 1997; Gibbs and Eschenbach, 1997; Steinborn et al., 1998) και η ενδομήτρια λοίμωξη έχει σχεδόν ασφαλώς υποτιμηθεί στις μέχρι σήμερα μελέτες. Πειράματα σε ζώα δείχνουν ότι η κατάσταση του μαγνησίου σχετίζεται με τα επίπεδα των προερχόμενων από μακροφάγα κυτοκινών, όπως: ιντερλευκίνης-1, ιντερλευκίνης-6 και TNF- $\alpha$ , ενδοθηλίνης και φλεγμονωδών νευροπεπτιδίων (Cholss et al., 1984; Weglicki et al., 1992; Lockwood, 1995).

Καθώς η περαιτέρω έρευνα δια φωτίζει τη βιολογική σημασία των διαδικασιών της φλεγμονής στον πρόωρο τοκετό, το μαγνήσιο μπορεί να αναδυθεί ως συνπαράγον. Δεν είμαστε ικανοί να παράσχουμε απόδειξη αλληλεπίδρασης ή διαπλοκής ανάμεσα στο θειικό μαγνήσιο και τη λοίμωξη με αυτά τα δεδομένα (Lucas et al., 1995; Goldenberg and Andrews 1996).

### **Ινδομεθακίνη**

Η ινδομεθακίνη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που αποτελεί αναστολέα της συνθετάσης των προσταγλανδινών και χρησιμοποιείται ως τοκολυτικό 2ης επιλογής στην αναστολή του ΠΤ (Creasy, 1994; Gordon and Samuels 1995; Walsh et al., 1998; Ταμπακούδης et al., 2003).

### **Μηχανισμός δράσης**

Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που συνδέουν τις προσταγλανδίνες (PG) με την έναρξη του τοκετού (Gamissans and Balasch 1993). Η χορήγηση PG μπορεί να προκαλέσει την έναρξη εκτρώσεων και η δράση αυτή μπορεί να επιβραδυνθεί με τη χορήγηση αναστολέων της συνθετάσης των PG. Κατά τον τελειόμηνο τοκετό, υπάρχει μία αύξηση στη συγκέντρωση του αραχιδονικού οξέος, των PG E2 και F2a στο αμνιακό υγρό και των μεταβολιτών τους στο αίμα και τα ούρα της μητέρας.

Το μυομήτριο της πρωτοτόκου είναι ευαίσθητο στην εξωγενή χορήγηση PG (Gamissans and Balasch, 1993). Οι PG μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ωρίμανση του τραχήλου και την επαγωγή του τοκετού.

Οι PG πιστεύεται ότι επηρεάζουν το μυομήτριο με δύο τρόπους (Gamissans and Balasch, 1993; Creasy, 1994). Πρώτον, προκαλούν αύξηση του ελεύθερου ενδοκυττάρου αβεστίου εντός του μυομητρίου,

κάτι που προκαλεί μεγαλύτερη ενεργοποίηση της κινάσης των ελαφρών αλύσων της μυοσίνης και έτσι συσπάσεις των λείων μυϊκών ινών. (Higby et al., 1993). Δεύτερον, οι PG συγχρονίζουν τις συσπάσεις του μυομητρίου.

Οι PG σχηματίζονται από το μη εστεροποιημένο αραχιδονικό οξύ που εκλύεται από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης με τη δράση του ενζύμου φωσφολιπάση A2 και πιστεύεται ότι αυτό είναι το σημείο στο οποίο περιορίζεται ο ρυθμός παραγωγής των PG.

Το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται σε μία ασταθή ενδιάμεση μορφή, την PGG2 με το ένζυμο κυκλοοξυγενάση, στην οποία επιδρούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Οι επακόλουθες PG προέρχονται από την P-GG2 από τη δράση διαφόρων ισομερασών. Η σύνθεση των PG μπορεί να διεγερθεί από πολλούς παράγοντες, όπως είναι τα στεροειδή, η φωσφολιπάση, οι ενδοτοξίνες των μικροβίων και οι κυτοκίνες του ξενιστή (Gamissans and Balasch, 1993).

### **Φαρμακοκινητική**

Με τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα πετυχαίνεται η αναστολή της σύνθεσης των PG. Τα φάρμακα αυτά κυρίως αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση, όπως και άλλα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση των PG, ενώ μερικά μπορεί να παρεμβαίνουν στη σύνδεση των PG επάνω στα κύτταρα (Gamissans and Balasch, 1993).

Τα διάφορα αντιφλεγμονώδη έχουν διαφορετική ισχύ και μηχανισμούς δράσης στην κυκλοοξυγενάση, με την ινδομεθακίνη να είναι ένας από τους ισχυρότερους αναστολείς. Η ινδομεθακίνη μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα ή από το ορθό. Η δοσολογία της φαίνεται στον Πίνακα 3 (Besinger and Lannuci, 1997).

Μετά τη δόση εφόδου, τα υψηλότερα επίπεδα επιτυγχάνονται ταχέως σε 1-2 ώρες, με την ορθική οδό να είναι λίγο ταχύτερη. Μεταβολίζεται έντονα στο ήπαρ και ποσοστό 10% αποβάλλεται αμετάβλητο από τα ούρα.

Η ινδομεθακίνη διέρχεται γρήγορα από τον πλακούντα και μετά από 2 ώρες τα επίπεδά της στο εμβρυϊκό αίμα φθάνουν το 50% αυτών του μητρικού, ενώ σε 6 ώρες οι συγκεντρώσεις γίνονται όμοιες. (Creasy, 1994; Gordon and Samuels, 1995; Besinger and Lannuci, 1977). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της, που είναι 14.7 ώρες στα νεογνά είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν των 2.2 ωρών στη μητέρα. Αυτό πιθανώς αντανάκλα την ανωριμότητα των μικροσωμιακών ενζύμων του ήπατος του εμβρύου.

### **Κλινική χρήση**

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο τοκόλυσης με ινδομεθακίνη είναι το εξής (Gordon and Samuels, 1995):

**Πίνακας 7. Μελέτες κλινικής εφαρμογής της ινδομεθακίνης**

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	↑ χρόνου κύησης
1. Niebyl et al. (με ομάδα placebo)	30 (24-35 εβδ.)	48 ώρες (12/15 έναντι 5/15)
2. Zuckerman et al. (με ομάδα placebo)	α) 36 (25-35 εβδ.) β) 252 (24-35 εβδ.) 45 (Π.Ρ.Ε.Υ.)	48 ώρες (95%), 7 ημ. (83%) 48 ώρες (93%), 7 ημ. (83%) έναντι 23 και 16% στις 48 ώρες και 7 ημέρες Διαστολή Τραχήλου > 3cm (58%) ή Π.Ρ.Ε.Υ. (53%)
3. Gamissans et al. (συνδυασμός με ριτοδρίνη)	-	↑ χρόνου κύησης έως 37 εβδ.
4. Katz et al. (συνδυασμός με ριτοδρίνη)	120	> 5.6 έναντι 3.6 εβδ.
5. Besigner et al. (συγκριτική με ριτοδρίνη)	40	Εως 35 εβδ.

1. Περιορισμός της χρήσης σε γυναίκες με πρόωρο τοκετό <32 εβδ. χωρίς ολιγάμνιο.
2. Αρχική δόση εφόδου με 100 mg από το ορθό ή 50 mg από το στόμα και επανάληψη σε 1 ώρα αν δεν ελαττωθούν σε συχνότητα οι συσπάσεις.
3. Δίνονται 25-50 mg κάθε 4 ώρες για 2-3 ημέρες.
4. Έλεγχος του όγκου του αμνιακού υγρού πριν από την έναρξη της θεραπείας και στις 48 ώρες. Αν αναπτυχθεί ολιγάμνιο, συνιστάται διακοπή του φαρμάκου ή μείωση της δόσης.
5. Αν χορηγηθεί ινδομεθακίνη για >3 ημέρες γίνεται έλεγχος της ροής στον αρτηριακό πόρο και Doppler καρδιάς για ανεπάρκεια της τριγλώχινας. Η αξιολόγηση αυτή επαναλαμβάνεται τουλάχιστον εβδομαδιαία και το φάρμακο διακόπτεται αν βρεθεί στένωση. Επίσης, τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα, εκτιμάται ο όγκος του αμνιακού υγρού.
6. Η θεραπεία διακόπτεται, αν ο τοκετός φαίνεται αναπόφευκτος και δεν αρχίζει καθόλου, όταν η τοκόλυση για πάνω από 24 ώρες φαίνεται αδύνατη.

Στον πίνακα 7 (Besinger et al., 1991; Gamissans and Balasch, 1993; Norton et al., 1993) φαίνονται μερικές μελέτες κλινικής εφαρμογής της ινδομεθακίνης. Σε μια μελέτη (Niebyl et al., 1980) παρατηρήθηκε αύξηση του χρόνου κύησης για 48 ώρες στην ομάδα της ινδομεθακίνης στις 12/15 ασθενείς έναντι 3/15 στην ομάδα placebo. Σε άλλη μελέτη (Zuckerman et al., 1984) που επίσης τυχαιοποιήθηκε με ομάδα placebo και περιελάμβανε 333 ασθενείς παρατηρήθηκε αύξηση από 93-95% και 83% στις 48 ώρες και 7 ημέρες στην ομάδα ελέγχου έναντι 23% και 16% αντίστοιχα στην ομάδα placebo. Επίσης, στη μελέτη αυτή, υπήρξε σημαντική διαφορά στην ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ( $36.4 \pm 0.7$  έναντι  $31.2 \pm 0.7$  εβδ.) και στο βάρος γέννησης ( $2833 \pm 117$  έναντι  $2028 \pm 123$  g) αντίστοιχα.

Στις μελέτες των Katz et al. (1983) και Gamissans et al. (1993) αναφέρεται ότι η θεραπεία συνδυασμού ινδομεθακίνης και ριτοδρίνης είναι πιο επιτυχής ως προς την αύξηση του χρόνου κύησης απ' ό,τι μόνο με ινδομεθακίνη (37η εβδομ. στην πρώτη μελέτη, 5.6/3.6 εβδ. στη δεύτερη μελέτη). Στη μελέτη των Besinger et al. (1991) σημειώθηκε αύξηση του χρόνου κύησης μέχρι την 35η εβδ. και στις δύο ομάδες, αλλά παρατηρήθηκε στην ομάδα της ινδομεθακίνης σε μια ασθενή ολιγάμνιο και σε 3 νεογνά πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση χωρίς μετά τον τοκετό.

Αντίθετα με τα δεδομένα των μελετών Katz et al. (1993) και Gamissans et al. (1983), άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι ο συνδυασμός ινδομεθακίνης-ριτοδρίνης σε σχέση με ριτοδρίνη μόνη συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας - RDS (97 έναντι 45%  $p < 0.001$ ), μια αυξημένη ανάγκη για χρήση επιφανειοδραστικού παράγοντα - Surfactan (68 έναντι 26%,  $p < 0.0001$ ) και αυξημένη αναπνευστική υποστήριξη καθώς και αυξημένη επίπτωση βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας- BPD (47 έναντι 24%  $p < 0.03$ ).

#### Χρήση ινδομεθακίνης στο υδράμνιο

Η ινδομεθακίνη προτάθηκε για την αντιμετώπιση: 1. του ιδιοπαθούς υδραμνίου, 2. του δευτεροπαθούς υδραμνίου του οφειλόμενου σε σακχαρώδη διαβήτη της μητέρας, 3. του υδραμνίου που οφείλεται σε εμβρυϊκή γαστρεντερική απόφραξη περιφερικότερα του στομάχου, και 4. του υδραμνίου που έχει ως αιτία εμβρυϊκό νεφρογενή άποιο διαβήτη (Ταμπακούδης και Μανταλενάκης, 1995).

Η ινδομεθακίνη φαίνεται να μειώνει τον όγκο του αμνιακού υγρού στις γυναίκες με υδράμνιο σε ποσοστό έως 94% σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στον πρόωρο τοκετό. Ο μηχανισμός αυτής της δράσης φαίνεται να είναι η μείωση της παραγωγής εμβρυϊκών ούρων, η αυξημένη κα-

τόποση του αμνιακού υγρού (Α Υ) και η αύξηση μετακίνησης Α Υ μέσω των εμβρυϊκών μεμβρανών. Αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται υπερηχογραφικά τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για σημεία ολιγαμνίου και στένωσης του αρτηριακού πόρου, ώστε να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί το φάρμακο σε εμφάνιση αυτών των παρενεργειών. Πριν τις 32 εβδομάδες, η συχνότητα της στένωσης του αρτηριακού πόρου ήταν 5-10% και στις 32-35 εβδομάδες μετά από 48 ώρες έκθεσης στην ινδομεθακίνη, ανήλθε στο 50% (Moise, 1993).

### Ανταγωνιστές ασβεστίου

#### Μηχανισμός δράσης

Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή ανταγωνιστές ασβεστίου είναι μία ετερογενής ομάδα ουσιών, οι οποίες δρουν, κυρίως, με το να εμποδίζουν την είσοδο των ιόντων ασβεστίου διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης (Ray and Dyson, 1995; Ταμπακούδης et al., 2003). Ο βαθμός ενεργοποίησης των συσταλών πρωτεϊνών των λείων μυϊκών ινών σχετίζεται ευθέως με τις αλλαγές της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης ασβεστίου.

Η συγκέντρωση ελεύθερου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα μπορεί να αυξηθεί με είσοδο ασβεστίου μέσω διαύλων, οι οποίοι είτε εξαρτώνται από το δυναμικό, είτε ελέγχονται από υποδοχείς. Το ασβέστιο μπορεί ακόμη να απελευθερωθεί από ενδοκυττάρια θέσεις σύνδεσης, όπως η έσω επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και το σαροπλασματικό δίκτυο και τα μιτοχόνδρια.

Μία αύξηση του ελεύθερου ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τη σύνδεση του ασβεστίου με καλμοδουλίνη, η οποία ακολούθως φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί την κινάση και τη συστολή. Το κύριο σημείο δράσης των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου πιστεύεται ότι είναι οι εξαρτώμενοι από το δυναμικό δίαυλοι, όπου η αναστολή της εισόδου εξωκυτταρίου ασβεστίου έχει ως αποτέλεσμα τη μη σύνδεση, διέγερση και συστολή. Η αναστολή της εισόδου ασβεστίου όχι μόνο μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου, αλλά επίσης να προκαλέσει μια ελάττωση των ενδοκυτταρίων αποθηκών ασβεστίου.

Επιπρόσθετα, και άλλες δράσεις αυτών των φαρμάκων, σε μεταγενέστερα στάδια της διαδικασίας διέγερσης - συστολής, έχουν προταθεί. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αποκλειστών ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη (τύπου παπαβερίνης) και η νιφεδιπίνη (πρότυπο αποκλειστή διαύλων ασβεστίου) και η νικαρδιπίνη (αμφότερες τύπου 1,4 διυδρο-πυριδίνης).

#### Φαρμακοκινητική

Η νιφεδιπίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν τελείως από το γαστρεντερικό σύστημα μετά από υπογλώσσια ή από του στόματος χορήγηση. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 15-90 λεπτά μετά από χορήγηση από το στόμα. Η απορρόφηση μπορεί να είναι ταχεία μετά από υπογλώσσια χορήγηση, με το φάρμακο να παρουσιάζεται στο πλάσμα μέσα σε 5 λεπτά. Η βιοδιαθεσιμότητα της νιφεδιπίνης μετά από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 60%. Μεταβολίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο ήπαρ και 70-80% απεκκρίνεται από τους νεφρούς με τη μορφή δύο μεταβολικά αδρανών μεταβολιτών.

Το υπόλοιπο απεκκρίνεται στα κόπρανα. Η μέση συγκέντρωση κατά την υπογλώσσια θεραπεία ήταν 97 ng/ml (εύρος 23.4-197.9 ng/ml) και τα μικρότερα επίπεδα στις 6 ώρες μετά από δόση από το στόμα κυμάνθηκαν από 1.5-21 ng/ml (μέση τιμή 7,2 ng/ml). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής μετά από αρχική υπογλώσσια χορήγηση ήταν 81 λεπτά σε έγκυες ασθενείς. Πιστοποιήθηκε πλακουντιακή μεταφορά της νιφεδιπίνης. Σημαντικά επίπεδα στο αίμα του ομφαλίου λώρου, 19 ng/ml και 29.5 ng/ml ανιχνεύθηκαν σε δύο ασθενείς στις οποίες απέτυχε η τοκόλυση και γέννησαν σε διαστήματα 2 και 3 ωρών, αντίστοιχα, από την τελευταία δόση νιφεδιπίνης.

Τα νεογνικά επίπεδα νιφεδιπίνης ήταν  $\leq 6$  mg/ml σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες είχαν περάσει τουλάχιστον 5 ώρες από την τελευταία δόση νιφεδιπίνης στη μητέρα. Η δοσολογία της νιφεδιπίνης φαίνεται στον Πίνακα 3 (Besinger and Lannuci, 1997).

#### Κλινικά αποτελέσματα

In vitro και in vivo μελέτες στον άνθρωπο έδειξαν ότι η νιφεδιπίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας των μυομητρικών συσπάσεων. Οι Rey and Dyson (1995) ανασκοπώντας 5 τυχαιοποιημένες μελέτες συγκριτικά με τη δράση της νιφεδιπίνης και ριτοδρίνης στην αναστολή του πρόωρου τοκετού αναφέρουν καθυστέρηση για 48 ώρες στην ομάδα της νιφεδιπίνης από 56-75% και 42-45% στην ομάδα της ριτοδρίνης. Σε συγκριτικές μελέτες χρήσης νιφεδιπίνης για αναστολή του πρόωρου τοκετού οι Ferguson et al. (1990), οι Kupferminc et al. (1993) καθώς και οι Koks et al. (1998) αναφέρουν τα εξής: Ο τοκετός καθυστέρησε αντίστοιχα για 48 ώρες, 7 ημέρες και έως την 36η εβδομάδα (34 εβδ. μόνο στη μελέτη των Koks et al., 1998) στο 84%, 70% και 41% στο 83%, 67% και 50% και τέλος 60%, 47% και 21% των ασθενών στις ομάδες της νιφεδιπίνης, σε σύγκριση με το 72%, 63% και 52%, το 77%, 63% και 43% και τέλος στο 66%, 21% και 11% των ασθενών στις ομάδες της ριτοδρίνης. Οι μελέτες

μοιράζονται ένα κοινό συμπέρασμα ότι η νιφεδιπίνη ήταν τόσο αποτελεσματική όσο και η ριτοδρίνη για τοκόλυση με σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (Koks et al., 1998).

Σε συγκριτική μελέτη χρήσης νιφεδιπίνης και υποδόριας αντλίας τερβουταλίνης και νιφεδιπίνης θειικού μαγνησίου τα αντίστοιχα ποσοστά επιτυχούς αναστολής του τοκετού για 48 ώρες ήταν 68% και 71% καθώς 92% και 93% των ασθενών (Glock and Morales, 1993). Σε συγκριτική μελέτη χρήσης της νικαρδιπίνης και της σαλβουταμόλης για την αναστολή του πρόωρου τοκετού οι Jannet et al. (1997) αναφέρουν επιμήκυνση της κύησης αντίστοιχα  $38.4 \pm 1.7$  και  $37.6 \pm 2.1$  εβδ. ( $p < 0.05$ ) στις δύο ομάδες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε στις δύο ομάδες διαφορά στο βάρος των νεογνών ( $3131 \pm 488g$  -  $3019 \pm 494g$ ). Η νικαρδιπίνη υπερέχει της σαλβουταμόλης γιατί μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιοπάθειες.

### Νιτρικό οξείδιο

Το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι επαγωγίμη ελεύθερη ρίζα υψηλής αντίδρασης, η οποία έχει μια ισχυρή ανασταλτική επίδραση στη μυϊκή σύσπαση. Συντίθεται από την ανασύνθεση της L-αργινίνης με ισομερή από τη συνθετάση του νιτρικού οξειδίου (NOS). Δύο μορφές από NOS mRNA έχουν βρεθεί στο ανθρώπινο άμνιο, χόριο και στον πλακούντα: μία ιδιοσυγκρασιακή ασβέστιο - ενδοθηλιακή μορφή (cNOS) και μία επαγωγίμη, ασβέστιο - ανεξάρτητη μορφή (iNOS). Πειραματικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η NOS δραστηριότητα καθώς και η NO σύνθεση, στο μυομήτριο μειώνονται με την έναρξη του τοκετού (Dennes et al., 1997). Ο ρόλος του NO στη διατήρηση της κύησης και στην έναρξη του τοκετού παραμένει περίεργος. Έχει προταθεί ότι το NO μπορεί να επηρεάσει έμμεσα τον τοκετό με επίδραση στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση.

Το 1994 μία πιλοτική μελέτη διεξήχθη από τους Lees et al. (1994) για να ελέγξει την επίδραση του NO στην αναστολή του ΠΤ. Το νιτρικό οξείδιο χορηγήθηκε στις γυναίκες μέσω τρινιτρικού γλυκεριδίου (GTN) το οποίο απελευθερώνει NO μέσα στο σώμα. Η μελέτη αρχικά περιελάμβανε 13 γυναίκες, 12 από τις οποίες εμφάνισαν μία καθυστέρηση στον τοκετό. Μία γυναίκα γέννησε πρόωρα εξαιτίας ανεπάρκειας τραχήλου, παρά την αρχική μείωση της ισχύος και της συχνότητας της σύσπασης. Αυτή η μελέτη έχει τώρα διερευνηθεί και περιλαμβάνει 30 γυναίκες και υπάρχει ένας μέσος όρος καθυστέρησης του τοκετού περίπου 46 ημέρες χρησιμοποιώντας GTN (Thomson et al. 1997). Το τρινιτρικό γλυκερίδιο δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει παρενέργειες, όταν δίνεται για παράταση τοκετού και έτσι νέες μελέτες ίσως αποδείξουν ότι μπορεί να

είναι αποτελεσματικό και ασφαλές για την αναστολή του ΠΤ (Hearne and Nagey, 2000).

Μία μελέτη των Thomson et al. (1997) που περιλαμβάνει 48 πρωτοτόκες οι οποίες υπέστησαν διακοπή κύησης στο 1ο τρίμηνο, έδειξε τραχηλικές επιδράσεις από το NO οι οποίες μπορεί να καταργούν το τοκολυτικό αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα υπαινίσσονται ότι οι φορείς νιτρικού οξειδίου μπορούν να επηρεάσουν την τραχηλική ωρίμανση και ίσως μπορούν να αποτελέσουν μία εναλλακτική λύση στις PG για ωρίμανση τραχήλου στα χειρουργικά πρωτόκολλα στο 1ο τρίμηνο. (Thomson et al., 1997) Αν και οι αποδείξεις ότι οι φορείς νιτρικού οξειδίου μπορούν να καθυστερήσουν τον πρόωρο τοκετό είναι ελπιδοφόρες, περισσότερες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για να καθορίσουν τον ακριβή ρόλο τέτοιων φαρμάκων στην ωρίμανση του τραχήλου και στην έναρξη του τοκετού (Savvidou et al., 1998; Hearne and Nagey, 2000).

### Το Atosiban στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού

Το Atosiban (Tractocile) είναι το πρώτο ανάλογο της οξυτοκίνης που εισήλθε στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Όπως και η οξυτοκίνη, το μόριο του Atosiban αποτελείται από 9 αμινοξέα και διαφέρει από το μόριο της οξυτοκίνης στις θέσεις 1,2,4 και 8. Το Atosiban ανταγωνίζεται την οξυτοκίνη ως προς τη σύνδεση με τον υποδοχέα της στη μεμβράνη των κυττάρων του μυομητρίου, γεγονός που οδηγεί σε μία σειρά αλλαγών σε μοριακό επίπεδο, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή των συσπάσεων της μήτρας.

Από το 1994 μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευτεί παγκοσμίως τα αποτελέσματα 7 προοπτικών, τυχαιοποιημένων, διπλών-τυφλών μελετών, ενώ μία ακόμη μεγάλη διεθνής μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη. Στις μελέτες αυτές αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Atosiban στην αναστολή του πρόωρου τοκετού. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι το Atosiban έχει τουλάχιστον την ίδια αποτελεσματικότητα με τα παλαιότερα τοκολυτικά φάρμακα, αλλά υπερτερεί ως προς την ασφάλεια.

### Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του Atosiban

Το μυομήτριο τόσο στις τελειόμηνες κύσεις όσο και κατά τον πρόωρο τοκετό περιέχει υποδοχείς τόσο για την οξυτοκίνη, όσο και για την αντιδιουρητική ορμόνη, τη βαζοπρεσίνη. Μελέτες γύρω από τη σύνδεση της οξυτοκίνης στους υποδοχείς της στο μυομήτριο δείχνουν ότι η οξυτοκίνη εκτός από τους δικούς της υποδοχείς συνδέεται και με τους υποδοχείς της βαζοπρεσίνης.

Αλλά και η βαζοπρεσίνη φαίνεται ότι επιδρά στους

υποδοχείς της οξυτοκίνης (Melin, 1994). Και οι δύο ορμόνες εκκρίνονται κατά ώσεις από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης, τη νευροϋπόφυση και φαίνεται ότι υπάρχει κωκαδιανός ρυθμός έκκρισης της οξυτοκίνης με το μέγιστο της έκκρισης κατά τις νυκτερινές ώρες. Η οξυτοκίνη φαίνεται ότι δρα στο μυομήτριο και με ένα άλλο μηχανισμό: με τη διευκόλυνση της απελευθέρωσης προσταγλανδινών από το φθαρό και τους εμβρυϊκούς υμένες, οι οποίες με τη σειρά τους ευνοούν περαιτέρω τη δράση της (Fuchs et al., 1992).

Όπως αναφέρθηκε, η οξυτοκίνη είναι ένα εννεαπεπτιδίο. Τα έξι αμινοξέα σχηματίζουν ένα δακτύλιο, ενώ τα άλλα τρία μία πλάγια άλυσσο. Το μόριο της οξυτοκίνης διαφέρει από αυτό της βαζοπρεσίνης στις θέσεις 3 και 8. Το Atosiban είναι μία συνθετική ουσία, ανάλογη της οξυτοκίνης, τροποποιημένη στις θέσεις 1, 2, 4 και 8.

Το Atosiban ανταγωνίζεται την οξυτοκίνη ως προς τη σύνδεση με τον υποδοχέα της στη μεμβράνη των κυττάρων του μυομητρίου, γεγονός που οδηγεί σε: (α) ελαττωμένη απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του μυομητρίου, (β) αναστολή της εισόδου ασβεστίου στα κύτταρα του μυομητρίου μέσω των διαύλων ασβεστίου και (γ) αναστολή της επαγόμενης από την οξυτοκίνη έκκρισης προσταγλανδινών από το φθαρό και τους εμβρυϊκούς υμένες, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω ενίσχυση των δράσεων (α) και (β) του Atosiban.

### **Κλινικές μελέτες για το ρόλο του Atosiban στον πρόωρο τοκετό**

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα από 7 προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που δείχνουν τη χρησιμότητα της χορήγησης του Atosiban επί προώρου τοκετού (Goodwin et al., 1994; Goodwin et al., 1996; Romero et al., 2000; Valenzuela et al., 2000; Moutquin et al., 2000; European Atosiban Group, 2001; French / Atosiban Investigators Group, 2001).

Η πρώτη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη αξιολόγησης της ενδοφλέβιας χορήγησης Atosiban δημοσιεύτηκε το 1994 (Goodwin et al., 1994). Στη μελέτη αυτή, στην οποία συμμετείχαν 120 έγκυες, έγινε σύγκριση της χορήγησης Atosiban με placebo και φάνηκε ότι το Atosiban μειώνει τη συσταλτικότητα της μήτρας επί προώρου τοκετού.

Το 1996 δημοσιεύτηκε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, στην οποία συγκρίθηκαν τέσσερα σχήματα χορήγησης του Atosiban με τη χορήγηση ριτοδρίνης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι το Atosiban έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη ριτοδρίνη στην αντιμετώπιση του αυτόματου πρόωρου τοκετού (Goodwin et al., 1996).

Στη συνέχεια, το 2000, η μελέτη των Romero et al.

μία διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, με ομάδα ελέγχου που λάμβανε placebo και με τη συμμετοχή 501 συνολικά ασθενών έδειξε ότι η χορήγηση Atosiban επί προώρου τοκετού μετά τις 28 εβδομάδες μειώνει σημαντικά την πιθανότητα περάτωσης της κύησης εντός 7 ημερών. Τον ίδιο χρόνο δημοσιεύτηκαν δύο πολυκεντρικές διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (Valenzuela et al., 2000; Moutquin et al., 2000).

Η μελέτη των Valenzuela et al. (2000) σε 513 εγκύους έδειξε ότι η συνεχής χορήγηση Atosiban με αντλία καθυστερεί σημαντικά την επανέναρξη των πρόωρων συσπάσεων σε σύγκριση με την ομάδα placebo. Οι Moutquin et al. με τη δική τους μελέτη σε 247 ασθενείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δράση του Atosiban είναι συγκρίσιμη με αυτή της ριτοδρίνης, αλλά συνδέεται με λιγότερες παρενέργειες τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο.

Το 2001, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης του Atosiban (European Atosiban Study Group) σε μία προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, σε 245 έγκυες συμπέρανε ότι το Atosiban είναι εξίσου αποτελεσματικό με την τερβουταλίνη στην αναστολή του πρόωρου τοκετού, ότι έχει καλύτερο προφίλ ασφάλειας τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο και συγκρίσιμα αποτελέσματα ως προς την έκβαση των νεογνών. (European Atosiban Study Group, 2001) Τον ίδιο χρόνο η Γαλλική/Αυστραλιανή Ομάδα Ερευνητών του Atosiban (French/Australian Atosiban Investigators Group) κατέληξε με μία προοπτική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 241 έγκυες στα ίδια συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου, συγκρίνοντας τη χορήγηση Atosiban με τη χορήγηση σαλβουταμόλης επί προώρου τοκετού (French/Australian Atosiban Investigators Group 2001).

Το 2001 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης ως σήμερα μελέτης, που πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 742 εγκύων από την Παγκόσμια Ομάδα Μελέτης του Atosiban έναντι των β-αγωνιστών (The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001). Επρόκειτο για μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη με τη συμμετοχή περίπου 80 κέντρων από 8 χώρες της Ευρώπης, της Βορείου Αμερικής και της Ωκεανίας.

Το πρώτο από τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής ήταν ότι το Atosiban είναι τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικό με τη ριτοδρίνη όταν στα αποτελέσματα περιλήφθηκαν όλες οι γυναίκες (ανεξάρτητα από το αν έλαβαν αγωγή του πρωτοκόλλου της μελέτης ή όχι και ανεξάρτητα από το εάν έλαβαν εναλλακτική τοκολυτική θεραπεία ή αν ξαναχορηγήθηκε τοκολυτική αγωγή όταν αυτό απαιτήθηκε). Ένα δεύτερο συμπέρασμα ήταν ότι το Atosiban

ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικό και πιο ασφαλές από τους β-αγωνιστές στις γυναίκες που έλαβαν αγωγή βάσει του πρωτοκόλλου της μελέτης. Επίσης, η ομάδα μελέτης διατύπωσε την άποψη ότι το Atosiban αποτελεί μια πραγματική πρόοδο στην τοκολυτική θεραπεία συγκρινόμενο με τα υπάρχοντα τοκολυτικά φάρμακα.

Όλες οι παραπάνω μελέτες καταλήγουν στο κοινό συμπέρασμα ότι το Atosiban είναι εξίσου αποτελεσματικό με τα μέχρι πρόσφατα ευρέως χρησιμοποιούμενα τοκολυτικά ως προς την αναστολή του πρόωρου τοκετού, αλλά επιπλέον υπερτερεί ως προς την ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Αξιίζει να σημειωθεί, ότι σήμερα βρίσκεται σε εξέλιξη μία Ευρωπαϊκή πολυεθνική, πολυκεντρική μελέτη φάσης IV, η λεγόμενη μελέτη TREASURE (Tractocile Efficacy Assessment Survey in Europe). Η μελέτη αυτή έχει ως στόχο την κλινική αξιολόγηση του Atosiban όταν αυτό χορηγείται με ενδείξεις πέρα από αυτές βάσει των οποίων χορηγείται σήμερα, όπως είναι η χορήγησή του και σε γυναίκες που δεν πληρούν τα ακριβή διαγνωστικά κριτήρια για την έναρξη πρόωρου τοκετού (Planeuf et al., 1994, Husslein and Quartarolo, 2003;).

#### Ενδείξεις χορήγησης του Atosiban

Η χορήγηση του Atosiban ενδείκνυται για την αναστολή επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού στις παρακάτω περιπτώσεις:

- 1) Ηλικία κύησης μεταξύ 24 και 33 συμπληρωμένων εβδομάδων
- 2) Συσπάσεις της μήτρας σε τακτά διαστήματα διάρκειας τουλάχιστον 30 δευτερολέπτων και με ρυθμό  $\geq 4$  ανά 30 min
- 3) Ηλικία  $\geq 18$  ετών
- 4) Διαστολή τραχήλου 1-3 cm (0-3 cm για πρωτοτόκους) και εξάλειψη  $\geq 50\%$
- 5) Φυσιολογικός εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός

#### Πίνακας 8. Συσχέτιση πρόωρου τοκετού (ΠΤ) και λοίμωξης

1. ↑ Συχνότητα ιστολογικής παρουσίας χοριοαμνιοτίτιδας
2. ↑ Κλινικές λοιμώξεις λεχωϊδων και νεογνών
3. Απομόνωση παθογόνων αιτίων: χλαμύδια, γονόκοκκος κ.ά.
4. Ποσοστό 10-15% θετικών καλλιιεργειών αμνιακού υγρού
5. ↑ Κυτοκινών και προσταγλανδινών
6. Εισαγωγή σε ΠΤ πειραματοζώων από βακτήρια και προϊόντα βακτηρίων
7. ↓ Ποσοστών ΠΤ από λήψη αντιβιοτικών σε μερικές μελέτες

#### Θεραπεία συντήρησης μετά την οξεία τοκόλυση

Σε ασθενείς που επιτυχώς έχουν αντιμετωπιστεί για ένα οξύ επεισόδιο ενός επαπειλούμενου ΠΤ, ο κίνδυνος επανάληψης τέτοιων επεισοδίων παραμένει. Οι κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν δύο κύριες προσεγγίσεις για να αποφευχθούν τέτοια επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΠΤ.

Η μία προσέγγιση είναι η επανάληψη της θεραπείας ως απάντηση σε πρόδρομα σημεία υποτροπής και η άλλη περιλαμβάνει τη διατήρηση της τοκολυτικής θεραπείας με σκοπό την επιμήκυνση του ενδιάμεσου χρόνου πριν επαναληφθεί το επεισόδιο. Οι Sanchez-Ramos et al. (1999) αξιολόγησαν 12 κλινικές έρευνες από την εφαρμογή της τοκόλυσης σε 1590 ασθενείς (855 δέχτηκαν θεραπεία ενώ 735 πήραν placebo ή καμία θεραπεία). Η κυρίαρχη τοκολυτική αντιμετώπιση ήταν: β-αγωνιστές με 7 έρευνες για υποδόρια ή από του στόματος τερβουταλίνη, 3 έρευνες για από του στόματος ριτοδρίνη, 1 έρευνα για από του στόματος sulindac και 1 έρευνα για υποδόριο atosiban.

Αυτή η μεταανάλυση έδειξε διατήρηση της τοκολυτικής θεραπείας τοκετού [OR: 0.95 (95%CI, 0.77-1.17) και 0.81 (95%CI, 0.64-1.28) αντίστοιχα]. Συντήρηση της θεραπείας δεν συσχετιζόταν με αύξηση της ελάχιστης ηλικίας κύησης κατά τον τοκετό αλλά περισσότερες ημέρες κερδήθηκαν με μία κοινή διαφορά στο διάλειμμα αυτών που γέννησαν και αυτών που άργησαν να γεννήσουν κατά 4.34 ημέρες (95%CI, 3.10-5.75). Μία μικρή μείωση των επεισοδίων επαπειλούμενου ΠΤ παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τον ίδιο παράγοντα για την οξεία τοκόλυση και για τη συντήρησή της. (OR:0.59,95%CI, 0.41-0.85). (Sanchez-Ramos et al., 1999).

Σε μία τυχαία ελεγχόμενη έρευνα από τους Carr et al. (1999) βρέθηκε ότι η συντήρηση της θεραπείας με νιφεδιπίνη per os ύστερα από τοκόλυση με MgSO<sub>4</sub> δεν παρέτεινε σημαντικά την κύηση. Η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 35.4±3.2 εβδ. έναντι 35,3±3,2 εβδ. στην ομάδα που δέχτηκε θεραπεία με νιφεδιπίνη ή χωρίς καμία θεραπεία αντίστοιχα. Οι ημέρες που κερδήθηκαν στη μήτρα ήταν 37±23.9 έναντι των 32.8±20.4 για τη νιφεδιπίνη και χωρίς καμία θεραπεία αντίστοιχα.

#### γ) Αντιβίωση

Τελευταία σημειώθηκε ουσιαστική πρόοδος στον ορισμό των κλινικών ενδείξεων για τη χρήση των αντιβιοτικών στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Το 1990 η Ένωση Φλεγμονωδών Νόσων στη Μαιευτική - Γυναικολογία στις Η.Π.Α. υποστήριξε ένα συμπόσιο για να ανασκοπήσει τη σχέση υποκλινικών λοιμώξεων και ΠΤ. Εξαιτίας των προόδων και στις βασικές και κλινικές επιστήμες η Ένωση υπο-

**Πίνακας 9.** Ταξινόμηση παθογόνων αιτίων της γενετικής οδού στην κύηση

Παθογόνα	Neisseria gonorrhoea Chlamydia trachomatis Trichomonas vaginalis
Αιμολυτικός στρεπτόκοκκος ομάδος Β	Escherichia coli
Μικροοργανισμοί φάρυγγος-εντέρου	Enterococcus faecalis
Βακτηριακή κολπίτιδα	Anaerobes Gardnerella vaginalis Mycoplasma hominis

στήριξε ένα ακόμη συμπόσιο το 1996. Στον πίνακα 8 φαίνεται η συσχέτιση του ΠΤ και της λοίμωξης. Αντίθετα με τους Gibbs and Eschenbach (1997), οι Aptsaklis et al. (1997) χορήγησαν ερυθρομυκίνη (0.5g $\times$ 3) για 10 ημέρες σε 18 έγκυες (16-34 εβδ.) με ακέραιους τους εμβρυϊκούς υμένες σε υποκλινική λοίμωξη από ureaplasma urealyticum σε συνδυασμό με ριτοδρίνη χρησιμοποιώντας συγκριτική ομάδα ελέγχου (17 έγκυες) και διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με ερυθρομυκίνη όσον αφορά τον ΠΤ παρατείνει την κύηση (κατά 36.4/23.2 ημέρες) και βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα (ποσοστό τελειόμενων κυήσεων 7/3 - βάρος γέννησης 2745/2474g, νεογνική θνησιμότητα 22.2/41.2, και διάρκεια νοσοκομειακής περίθαλψης 9.6/12.2 ημέρες).

Οι Tampakoudis et al. (1996) αντιμετώπισαν 61 έγκυες με πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων (ΠΡΕΥ) μεταξύ 26ης-36ης εβδ. (ΜΤ 32.6 $\pm$ 2.3 εβδ.) με ταυτόχρονη χορήγηση ριτοδρίνης και συνδυασμό αμοξικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος και είχαν μια μέση τιμή επιμήκυνσης της κύησης κατά 11.4 $\pm$ 5.7 ημέρες.

Οι De Gueto et al. (1998) μελέτησαν 4545 γυναίκες κατά την κύηση και βρήκαν ποσοστό κολπικής μόλυνσης από την ομάδα του β-στρεπτοκόκκου 12% (543 γυναίκες). Στις 201 έγκυες χορηγήθηκε αμπικιλίνη κατά τη διάρκεια και προ του τοκετού και στις 253 όχι. Η σχέση μεταξύ του χρόνου χορήγησης αμπικιλίνης και συχνότητας μετάδοσης στα νεογνά της ομάδας του β-στρεπτοκόκκου ήταν η εξής: σε λιγότερο από 1 ώρα πριν τον τοκετό 46%, 1-2 ώρες 29%, 2-4 ώρες 2.9% και περισσότερο από 4 ώρες 1.2%, ενώ σε αυτές (253 έγκυες) που δεν δέχθηκαν προφυλακτική αντιβίωση στη διάρκεια του τοκετού ο αποικισμός βρέθηκε σε 120 νεογνά.

Οι Kovacs et al. (1984) ερευνώντας τη συχνότητα και το ρόλο της λοίμωξης από χλαμύδια στον ΠΤ παρατήρησαν ότι σ' ένα σύνολο 6161 εγκύων (ποσοστό λοίμωξης 5.74%) τα αυξημένα ποσοστά χαμηλού βάρους γέννησης και περιγεννητικού θανάτου στην ομάδα λοίμωξης από χλαμύδια, συνιστούν θεραπεία με ερυθρομυκίνη.

Η ταξινόμηση των παθογόνων αιτίων της γενετικής

οδού στην κύηση φαίνεται στον Πίνακα 9. Υποστηρίζεται ότι το 80% των γυναικών με ΠΤ πριν τις 30 εβδ. εμφανίζουν βακτηριακή λοίμωξη του αμνιακού υγρού και των υμένων, ενώ το ποσοστό αυτό είναι μόνο 30% σε κυήσεις  $\geq$  37 εβδ. (Goldenberg et al., 2000).

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκαν στη Μ. Βρετανία δύο μελέτες που αφορούσαν έγκυες γυναίκες (<37 εβδ.) με ΠΡΕΥ στις οποίες προφυλακτικά χορηγήθηκε ερυθρομυκίνη, αμπικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ ή placebo (RCOG, 1996).

Η πρώτη μελέτη ονομαζόμενη ORACLE αφορούσε 4809 γυναίκες (Kenyon et al., 2001). Η δεύτερη μετανάλυση αφορούσε τη μελέτη ORACLE και 13 άλλες μελέτες (Kenyon et al., 2001).

Οι μελέτες αυτές έδειξαν τα εξής: α) Αύξηση του ποσοστού κατά 85% των γυναικών που γέννησαν πέραν των 7 ημερών, β) ελάττωση της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας, γ) ελάττωση των νεογνών που έλαβαν οξυγόνο, αυτών που εμφάνισαν υπερηχογραφικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο, αυτών που έλαβαν επιφανειοδραστικό παράγοντα κ.ά. και δ) αύξηση της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας των νεογνών κατά 4 ή 2.5 φορές αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε μόνο ο συνδυασμός αμπικιλίνη + κλαβουλανικό οξύ ή ο προηγούμενος συνδυασμός από κοινού με ερυθρομυκίνη.

Φαίνεται ότι η ομάδα των μακρολιδίων λόγω του ευρέος φάσματος σαφώς υπερτερεί των άλλων σχημάτων, ειδικότερα λόγω της δράσης τους στο Ureaplasma Urealyticum, Mycoplasma hominis και χλαμύδια. (Kenyon et al., 2001; Lamont, 2003). Πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν και άλλα σχήματα χορήγησης αντιβίωσης προφυλακτικά σε ΠΡΕΥ (αμπικιλίνη, κλινδαμυκίνη, πιπερακιλίνη, μετρονιδαζόλη, σουλβακτάμη κ.ά.) (Lamont, 2003).

#### δ) Κορτικοειδή

Είναι σήμερα ευρέως αποδεκτό (Belfort et al., 1993; Hecht, 1998; Savidou et al., 1998) ότι η προγεννητική χορήγηση κορτικοειδών (24-36 εβδ.) ελαττώνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα κατά 50% του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας (RDS) καθώς και τη συχνότητα της ενδοκοιλιακής

αιμορραγίας (IVH) και τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα (NEC).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Βασιλικού Κολεγίου των Μαιευτήρων - Γυναικολόγων του Λονδίνου (RCOG) η δόση και ο ρυθμός χορήγησης των στεροειδών θα πρέπει να είναι δύο δόσεις βηταμεθαζόνης των 12 mg im με μεσοδιάστημα 24 ωρών ή τέσσερις δόσεις βηταμεθαζόνης των 6 mg im με μεσοδιαστήματα 12 ωρών.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν την πρακτικότητα της επαναλαμβανόμενης προγεννητικής θεραπείας με κορτικοειδή και η απόφαση για επανάληψη της αγωγής θα πρέπει να εξαρτάται από την πιθανότητα για τοκετό και τον κίνδυνο για RDS στη δεδομένη ηλικία της κύησης.

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις στεροειδών μπορεί να είναι η αιτία για ελαττωμένη ανοχή στη γλυκόζη και για οστεοπόρωση της μητέρας καθώς και για καταστολή της επινεφριδικής λειτουργίας στη μητέρα και το έμβryo (Savvidou et al., 1998).

## Preterm labour: a therapeutic challenge

**P. Tampakoudis, G. Tampakoudis, J. Bondis**

1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Thessaloniki, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece

Correspondence: P. Tampakoudis  
4, Sintrivaniou Square,  
54621 Thessaloniki, Greece  
Tel./Fax: 2310 228497

### Summary

According to recent data, preterm labour rates are 9.43-21.5% in singleton, 50.74 % in twin and 91.03% in triple pregnancies and perinatal morbidity and mortality in preterm labour lie between 65-85%. These data and the fact that the cost of hospitalisation of low birth weight infants, of < 1500 g, in Intensive Care Units is very high, lead to a dilemma concerning possible future neonatal problems with medical therapy of preterm labour. Current medical therapy includes: tocolysis, antibiotics and corticosteroids. Classical tocolytic agents include:  $\beta$ -adrenergic agonists (ritodrine, terbutaline), indomethacine, magnesium sulfate, calcium channel blockers (nifedipine etc.) and nitric oxide which have a high rate of prolonging pregnancy (70-96%) for 24-48 hours - sometimes more.

Disadvantages of the use of these agents, however, are potential risks and complications, with variable degree of severity for the mother, the foetus and the neonate. Therefore, - following successful preliminary studies- new, complication free, tocolytic agents have been recently proposed, such as oxytocin antagonists.

It should be noted that diagnosis of preterm uterine contractions together with simultaneous use of clinical and biochemical indices of preterm labour must be done before initiating tocolysis. The simultaneous use of antibiotics (25-40%) in the presence of subclinical infection (microbiuria, chlamydia, E.coli,  $\beta$ -haemolytic streptococcus etc.) with preterm labour has also been recently suggested in the literature particularly in premature rupture of membranes and prior to the 32nd week of pregnancy. Prolongation of pregnancy with tocolysis for 48 hours or more is significant for the use of corticosteroids and for the transportation of pregnant women to institutions of tertiary care, where better obstetrical and neonatal care leads to a 50% decrease of perinatal morbidity and mortality for neonates of less than 1.500 g.

*Key words:* preterm labour, tocolytics, antibiotics, corticosteroids, perinatal morbidity and mortality.

## Βιβλιογραφία

- Alexander, G.R., Kogan, M., Martin, J. and Papiernik, E. (1998) What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States. *Clin. Obstet. Gynecol.* 41, 115-125.
- Antsaklis, A., Daskalakis, G., Michalas, S. and Aravantinos, D. (1997) Erythromycin treatment for subclinical *Ureaplasma urealyticum* infection in preterm labor. *Fetal Diagn. Ther.* 12, 89-92.
- Belfort, M.A., Saade, G.R. and Moise K.J. Jr. (1993) The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 72, 526-530.
- Besinger, R.E. and Iannuci T.A. (1997) In: Preterm labor tocolytic therapy. Edited by Elder, M.G, Romero, R. and Lamont RF, New York, Churchill Livingstone , 243-297.
- Besinger, R.E., Niebyl, JR., Keyes, W.G. and Johnson, T.R.B. (1991) Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 64, 981-988.
- Boyle. J.G. (1995) Beta-Adrenergic Agonists. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 688-696.
- Canadian Preterm Labor Investigators Group (1992) Treatment of preterm labor with the  $\beta$ - adrenergic ag-



- onist ritodrine. *N. Engl. J. Med.* 327, 308-312.
- Carr, D.B., Clark, A.L., Kermek, K. et al. (1999) Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181, 822-827.
- Caritis, S.N., Chiao, J.P. and Kridgen, P. (1991) Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 164, 1005-1012.
- Caritis, S.N., Venkatararmanan., R., Darby, et al. (1990) Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: recommendations for changes in the current regimen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 429-437.
- Chale, J.J., Papiernik, E., Colladon, B. et al. (1997) Analyse des lieux et des conditions d'accouchement en 1991 des mères d'enfants dont le poids de naissance était inférieur à 1500 g et/ou l'âge gestationnel inférieur strictement à 33 sem. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 26, 137-147.
- Cholss, I., Sreinberg, S., Tropper, P. et al. (1984) The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N. Engl. J. Med.* 310, 1221-1225.
- Creasy, R.K. (1994) Preterm labor and Delivery. In: Creasy, R.K., Resnik, R., eds. *Maternal Fetal Medicine - Principles and Practice.* Philadelphia: W.B. Saunders. 494-520.
- Crowley, P. (2003) Antenatal corticosteroids – current thinking. *BJOG*, 110, 77-78.
- De Gueto, M., Somchez, M.I., Sampedro, A., et al. (1998) Timing of intrapartum ampicillin at prevention of vertical transmission of Group B streptococcus. *Obstet. Gynecol.* 91, 112-114.
- Dennes, W.J.B., Slater, D.M. and Bennett P.R. (1997) Nitric oxide synthase mRNA expression in human fetal membranes: a possible role in parturition. *Biochemical and Biophys. Partur. Res. Comm.* 233, 276-278.
- 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.
- Ferguson, D.E., Dyson, D.C., Schutz, T.B.A et al. (1990) A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 105-111.
- Freda, M.C. and DeVore, N. (1996) Should hydration be the first line of defence with threatened preterm labor? A critical review of the literature. *J. Perinatol.* 16, 385-389.
- 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.
- Friese, K. (2003) The role of infection in preterm labour. *BJOG*, 110, 52-54.
- Fuchs, A-R., Behrens, O. and Liu, H.C. (1992) Correlation of nocturnal increase in plasma oxytocin with a decrease in plasma estradiol/progesterone ratio in late pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 159-163.
- Gabriel, R., Xarika, G., Sanier, D. et al. (1994) Prolonged intravenous ritodrine therapy: a comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 57, 65-67.
- Gamissans, O. and Balasch, J. (1993) Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of preterm birth. In: Fuchs, A., Fuchs, P., Scrubblefield PG, eds. *Preterm Birth - Causes, Prevention, and Management.* Second Edition. New York: McGraw-Hill, 309-332.
- Gibbs, R.S. and Eschenbach, D.A. (1997) Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177, 375-380.
- Gibbs, R.S., Romero, R., Hillier, S.H. and Eschenbach, D.A. (1992) Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 1515-1528.
- Glock, J.L. and Morales, W.J. (1993) Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 960-964.
- Goldenberg, R.L. and Andrews, W.W. (1996) Intrauterine infection and why preterm prevention program have failed [editorial]. *Am. J. Public Health*, 86, 781-783.
- Goldenberg, R.L., Hauth, J.C. and Andrews, W.W. (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 342, 1500-1507.
- 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.
- Goodwin, T.M., Valenzuela, G.J., Silver, H. and Creasy, G. (1996) Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Atosiban Study Group. Obstet. Gynecol.* 88, 331-336.
- Gordon, M.C. and Iams, J.D. (1995) Magnesium sulphate. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 706-712.
- Grether, I.K., Hoogstrate, I., Selvin, S. and Nelson, K.B. (1998) Magnesium sulfate tocolysis and risk neonatal death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 1-6.
- Gordon, M.C. and Samuels, P.H. (1995) Indomethacin. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 697-705.
- Hearne, A.E. and Nagey, D.A. (2000) Therapeutic agents in preterm labor: Tocolytic agents. *Clin. Obstet. Gynecol.* 43, 787-801.
- Hecht, B.R. and Magoon, M.W. (1998) Can the epidemic of iatrogenic multiples be conquered? *Clin. Obstet. Gynecol.* 41, 127-137.
- Higby, K., Xenakis, M-J. and Pauerstein, C.J. (1993) Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168, 1247-1259.
- Hourdequin, P., Bednarczyk, L., Gabril, R. et al. (1996) Complications maternelles des traitements tocolytiques par les bêta - mimétiques. A propos de trois cas d'œdème pulmonaire. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 25, 528-532.
- Husslein, P. and Quartarolo, J.P. (2003) Review of clinical experience with atosiban and the Tractocile Efficacy Assessment Survey in Europe (TREASURE) study protocol. *Int. J. Clin. Pract.* 57, 121-127.

- Jannet, D., Abankwa, A., Guyard, B. and Milliez J. (1997) Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor A prospective randomized study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 72, 11-16.
- Katz, Z., Lancet, M., Yemini, M., et al.(1983) Treatment of premature labor contractions with combined ritodrine and indomethacin. *Int.J. Gynaecol. Obstet.* 21, 337-342.
- Keelan, I.A., Coleman, M. and Mitchell M.D.(1997) The molecular mechanisms of term and preterm labor: Recent progress and clinical implications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 40, 460-478.
- Kenyon, S.L, Taylor, D.J. and Tarrow Mordi, W.(2001) Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*, 357, 989-994.
- Kenyon, S.L., Boulvain, M. and Neilson, J.(2001) Antibiotics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database. Syst. Rev.* CD001058.
- Keirse, M.J.N.C.(2003) The history of tocolysis. *BJOG*, 110, 94-97.
- King, J.F., Grant, A., Keirse, M.J.N.C. and Chaimers, I.(1998) Beta-mimetics in preterm labour: and overview of the randomized controlled trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95, 211-222.
- Koks, C.A.M., Brolmann, H.A.M., de Kleine, M.J.K. and Manger, P.A.(1998) A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*77, 171-176.
- Kovacs, L., Nagy, E., Berbik, I. and Mézaros, G.(1984) The frequency and the role of chlamydia trachomatis infection in premature labor. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 62, 47-54.
- Kupferminc, M., Lessing, J.B., Yaron, Y. and Peyser, M.R.(1993) Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 100, 1090-1094.
- Lamont, R.F.(2003) Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG*, 110, 71-75.
- Lees, C., Campbell, S., Jauniaux, E. et al. (1994) Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet*, 343, 1325-1326.
- Lockwood, C.J.(1995) The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin. Obstet. Gynecol.*38, 675-687.
- Lucas, M.I, Leveno, K.I. and Cunningham, G. (1995) A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N. Engl. J. Med.* 333, 201-205.
- Lunt, C.L., Satin, J.S., Barth, W.H. and Hankins, G.D. (1994) The effect of indomethacin tocolysis on maternal coagulation status. *Obstet. Gynecol.* 84, 820-823.
- Macones, G.A., Berlin, M. and Berlin, I. (1995) Efficacy of oral beta-agonists maintenance therapy in preterm labor: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 85, 313-317.
- Mason, B.A., Standely, C.A., Whitty, J.E. and Cotton, D.B.(1996) Fetal ionized magnesium levels parallel maternal levels during magnesium sulfate therapy for preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 175, 213-217.
- Main, D.M. and Main, E.K.(1991) Preterm birth. In: Gabbe, S.G, Niebyl, J.R, Simpson, J.L, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 829-880.
- Melin, P. (1994) Development of an oxytocin antagonist - Atosiban. *Res.Clin. Forums*, 16, 155-170.
- Merkatz, I.R., Peter, I.B. and Barden, T.P. (1988) Ritodrine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. II. Evidence of efficacy. *Obstet. Gynecol.* 95, 211-222.
- Moise, K.J, jr (1995) Indomethacin as treatment for symptomatic polyhydramnios. *Contemporary Ob./Gyn.* 10, 53-60.
- Moise, K.J.(1993) Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168, 1350-1353.
- 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.
- Murir, K.W and Lees, K.R.(1995) A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke*, 26, 1183-1188.
- Nelson, K.B. and Grether, I.K.(1995) Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*, 95, 263-269.
- Niebyl, J.R., Blake, D.A., White, R.D. et al.(1980) The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136, 1014-1019.
- Norton, M.E., Merril, J., Cooper, B.A.B. et al.(1993) Neonatal complication after the administration of indomethacin for preterm labor. *N. Engl. J. Med.* 329, 1602-1607.
- Planeuf, S., Asboth, G., Mackenzie, I.Z. et al.(1994) Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: Atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171, 1626-1634.
- Petrou, S.(2003) Economic consequences of preterm birth and low birth weight. *BJOG*, 110, 17-23.
- Ray, D. and Dyson, D.(1995) Calcium channel blockers. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 713-721.
- RCOG Guideline No 7. (1996) Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome.
- 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.
- Savvidou, M., Edwards, G. and Davies, N. (1998) Use of steroids, tocolytics and antibiotics in the management of preterm labour in Wales. *J. Obstet. Gynaecol.* 8, 315-317.
- Schendel, D.E., Berg, C.J., Yeargin-Allsopp, M. and Boyle, C.A.(1996) Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA*, 276, 1805-1810.

- Smith, C.S. and Woodland, M.B.(1993) Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am. J. Perinatol.* 10, 280-284.
- Steinborn, A., Von Gall, Ch., Hildenbrand, R. et al. (1998) Identification of placental cytokine-producing cells in term and preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 91, 329-335.
- Sanchez-Ramos, L., Kaunitz, A.M, Gaudier, F.L, et al.(1999) Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181, 484-490.
- Tampakoudis, P., Grimbizis, G., Tsalikis, S. et al.(1993) Causes of prematurity in 546 preterm births. Is there any possibility for prevention? Proceedings of communications and posters, 2nd World Congress of Perinatal Medicine, Rome and Florence, 19-24 September, edited by E.V. Cosmi, G.C. Di Renzo, 1017-1020.
- Tampakoudis, P., Kalachanis, I., Grimbizis, G. et al. (1996) Prophylactic Administration of Amoxicillin and Clavulanic Acide in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membranes. *J. Chemother.* 8, 290-294.
- Ταμπακούδης, Π., Ζαφράκας, Μ., Ταμπακούδης, Γ. και Μπόντης, Ι.Ν.(2003) Ο ρόλος του Atosiban στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία*, 16,229-234.
- Ταμπακούδης, Π., Ταμπακούδης, Γ. και Μπόντης, Ι.(2003) Θεραπευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 15, 346-367.
- Ταμπακούδης, Π. και Μανταλενάκης, Σ. (1995) Αντιμετώπιση του υδραμνίου με χορήγηση ινδομεθακίνης. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 7, 119-123.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (1995) *Preterm Labor*. Washington: The American College of Obstetricians and Gynecologists, Technical Bulletin No. 206.
- The 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. *BJOG*, 108, 133-142.
- Thomson, A.J., Lunan, C.B., Cameron, A.D. et al.(1997) Nitric oxide donors induce ripening of the cervix: a randomised controlled trial. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 1054-1057.
- Valenzuela, G.J., Sanchez-Ramos, L., Romero, R. et al.(2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1184-1190.
- Van Overmeire, B., Sloatmaekers, V., De Loor, J. P. et al.(1998) The addition of indomethacin to betamimetics for tocolysis: any benefit for the neonate? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 77, 41-45.
- Walsh, S.W., Romney, A.D., Wang, Y. and Walsh, M.D.(1998) Magnesium sulfate attenuates peroxide - induced vasoconstriction in the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 7-12.
- Ward, R.M. and Beachy, J.C.(2003) Neonatal complications following preterm birth. *BJOG*, 110, 8-16.
- Weglicki, W.B., Phillips, T.M., Freedman, A.M. et al.(1992) Magnesium - deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol. Cell Biochem.* 110, 169-173.
- Zuckerman, H., Shalev, E., Gilad, G. and Katzuni, E. (1984) Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part I. *J. Perinatal Med.* 12, 19-29.

---

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 10/6/2004, ΕΓΙΝΕ ΔΕΚΤΗ 20/7/2004

