

Atosiban ή οξειδίο του αζώτου; Μετα-αναλύσεις και συγκρίσεις

Κωνσταντίνος Ν. Τσόμπος, Εμμανουήλ Ε. Σαλαμαλέκης

Γ^ο Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών, Αθήνα

Αλληλογραφία: Κ.Ν.Τσόμπος, Φραγκοκκλησιάς 68, 15125 Πολύδροσο Αμαρουσίου,
Τηλ.: 2106811215, Fax:2106107907,
E-mail: tsoempos@internet.gr

Περίληψη

Η επιμελής αναζήτηση και η σχολαστική έρευνα όλων των κλασικών αλλά και νεότερων τοκολυτικών φαρμάκων και η μεταξύ τους σύγκριση για την εύρεση του ιδανικότερου διαθέσιμου τοκολυτικού φαρμάκου σήμερα, κατέληξε στην καταγραφή των εξής δύο παραγόντων: του atosiban και του οξειδίου του αζώτου (NO), (ή νιτρικού οξειδίου), τα οποία υπερτερούν τουλάχιστον σε κάποιο σημείο σε σχέση με τα καθιερωμένα τοκολυτικά φάρμακα. Όσον αφορά τη μεταξύ τους σύγκριση, η μέση παράταση της κύησης πρόωρων τοκετών, η οποία παρέχεται από το atosiban είναι μεγαλύτερη κατά 13.06% ($p=0.0000$) και επίσης, σημαντικά χαμηλότερο το ποσοστό διακοπής του φαρμάκου που αντανάκλα καλύτερη ανεκτικότητα από τις γυναίκες, ($OR=0.359, 0.257 - 0.501$) ($p=0.0000$) από το NO. Αντιθέτως, όσον αφορά στη νεογνική νοσηρότητα είναι σημαντικά χαμηλότερη για το NO, ($OR= 18.43, 8.80 - 38.52$) ($p=0.0000$). Θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί ότι το atosiban είναι το φάρμακο της μητέρας ενώ το NO είναι το φάρμακο του νεογνού.

Λέξεις κλειδιά: atosiban , οξειδίο του αζώτου, τοκόλυση, πρόωρος τοκετός

Εισαγωγή

Μέχρι πρόσφατα, οι βήτα-αγωνιστές χρησιμοποιούνταν ως η πρότυπη τοκολυτική θεραπεία μειώνοντας τον αριθμό των τοκετών, χωρίς συνοδό βελτίωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας αλλά με ουσιαστικές μητρικές παρενέργειες. Οι αναστολείς συνθέσεως προσταγλανδινών και το θεϊκό μαγνήσιο είναι επίσης κοινά τοκολυτικά με διάφορα επίπεδα αποτελεσματικότητας και νεογνικών και μητρικών παρενεργειών. Ακόμη πιο αποτελεσματικοί φαίνονται οι αναστολείς ασβεστίου όσον αφορά στην παράταση της κύησης με λιγότερες μητρικές παρενέργειες και βελτιωμένες νεογνικές εκβάσεις.

Δύο νέα φάρμακα, οι ανταγωνιστές ωκυτοκίνης και το νιτρικό οξειδίο έχουν επίσης επιδείξει μια τάση προς καλύτερη παράταση της κύησης με λίγες μητρικές παρενέργειες. Όμως, η αναδίφηση της έντυπης και ηλεκτρονικής βιβλιογραφίας δεν αναγνώρισε μελέτες που άμεσα να συγκρίνουν τα δύο αυτά φάρμακα. Αναφερόμενοι όμως σε κλινικές μελέτες και κυρίως σε τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές δοκιμές με ομάδες ελέγχου, που εμπεριείχαν στον ένα βραχίονά τους το ένα από αυτά τα δύο φάρμακα, ανέκλυσε το συγκριτικό τους - συνήθως- πλεονέκτημα, σε σχέση με τα καθιερωμένα τοκολυτικά φάρ-

μακα αλλά και παρασχέθηκε το υπόστρωμα για την απευθείας σύγκριση μεταξύ τους.

Το σύνολο των μελετών λοιπόν, περιλαμβάνει γυναίκες που εισήλθαν σε πρόωρο τοκετό και δεν είχαν κάποια αντένδειξη (Πίνακας 1) λήψης τοκολυτικής αγωγής, ενώ έλαβαν ανταγωνιστή ωκυτοκίνης ή νιτρικό οξείδιο ή κάποιο από τα κλασικά προαναφερθέντα τοκολυτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση. Υπογραμμίζεται και πάλι ότι ο λόγος που καταλήξαμε στη σύγκριση των δύο αυτών φαρμάκων μεταξύ τους ήταν το γεγονός ότι η σύγκρισή τους με τα ως σήμερα καθιερωμένα τοκολυτικά φάρμακα είχε σαν έκβαση την υπεροχή τους.

Πίνακας 1. Αντενδείξεις λήψης τοκολυτικής αγωγής

Πολλαπλή κύηση (πάνω από δίδυμη)
Ερρηγμένο θυλάκιο
Κολπική αιμόρροια
Σοβαρή προεκλαμψία / υπέρταση
Προηγηθείσα χρήση τοκόλυσης
Πυρετός > 37.5 °C
Ουρολοίμωξη
Χοριοαμνιονίτις
Πρόωρη αποκόλληση πλακούντα
Προδρομικός πλακούντας
IUGR
Συγγενής ανωμαλία εμβρύου
Εμβρυϊκή δυσπραγία / θάνατος
Υδράμνιο
Εναπομείναν IUD
Καρδιοπάθεια
Ανεξέλεγκτος σακχαρώδης διαβήτης
Συμπτωματικός υπερθυρεοειδισμός
Φαιοχρωμοκύτωμα
Άσθμα
Νεφροπάθεια
Αλκοολισμός
Ανεπάρκεια τραχήλου
Υπερευαισθησία ή αντένδειξη χρήσης τοκολυτικού φαρμάκου

Υλικό και Μέθοδοι

(α) Κλινικές μελέτες του atosiban

Η πρώτη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να δείξει τις επιδράσεις του atosiban στο μυομήτριο έγινε από τους Akerlund et al. (1987), όπου χρησιμοποιήθηκαν 13 επίτοκες σε πρόωρο τοκετό διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών και Bishop score μεταξύ 3-6, αλλά η μελέτη στερείτο ομάδας μαρτύρων. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά αφού στις 11 από τις 13 θεωρήθηκε ότι η τοκόλυση πέτυχε. Λεπτομέρειες σχετικά με τις προϋποθέσεις προωρότητας της μελέτης και των χαρακτηριστικών θεραπείας φαίνονται στους Πίνακες 2Α, 2Β, 2Γ. Παρενέργειες δεν αναφέρθηκαν ούτε από τις μητέρες ούτε για τα νεογνά.

Η δεύτερη κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο ερευνητή δύο έτη αργότερα (Andersen et al., 1989), όπου χρησιμοποιήθηκαν 12 επίτοκες σε πρόωρο τοκετό διάρκειας τουλάχιστον 2 ωρών και Bishop score μεταξύ 3-6, με τα ίδια κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη αλλά πάλι η μελέτη στερείτο ομάδας μαρτύρων. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με τα προηγούμενα, ενώ η χορήγηση του φαρμάκου συνεχίστηκε μέχρι και 2 ώρες μετά την κατάπαυση των συστολών. Λεπτομέρειες σχετικά με τις προϋποθέσεις και τα χαρακτηριστικά φαίνονται επίσης στους Πίνακες 2Α, 2Β, 2Γ. Παρενέργειες πάλι δεν αναφέρθηκαν ούτε από τις μητέρες ούτε για τα νεογνά.

Μια τρίτη μελέτη που έγινε από τους Goodwin et al. (1994), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του atosiban σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές εντάσεως >5mmHg διάρκειας τουλάχιστον μιας ώρας με διαστολή <3cm και εξάλειψη >50-80%: η μία ομάδα των 56 ατόμων έλαβε για 2 ώρες το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα μαρτύρων, από ίδιο αριθμό ατόμων, έλαβε αγωγή placebo. Μολονότι αρχικά παρατηρήθηκε μια ελαφρά μη σημαντική υπεροχή του placebo σε ηλικίες κύησης μικρότερες των 28 wbd (weeks by date) τελικά υπήρξε ύφεση των συστολών/ώρα, στην πρώτη ομάδα, κατά 55.3%±36.3% ως προς 26.7%±40.4%, στην ομάδα placebo, (mean±SD), (p<0.001). Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στον ίδιο Πίνακα, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι μια γυναίκα παρουσίασε ναυτία και έμετο κατά τη λήψη του atosiban και μια με placebo. Αναφέρθηκαν 15 νεογνά με νεογνικές επιπλοκές, οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4 από την ομάδα του atosiban και 11 ανάλογα περιστατικά από την ομάδα placebo.

Η τέταρτη μελέτη που έγινε από τον ίδιο μελετητή (Goodwin et al., 1996), περιέγραψε απλά την πορεία του πρόωρου τοκετού σε 61 γυναίκες που θε-

Πίνακας 2Α. Περιγραφικά στατιστικά μελετών τοκόλυσης με atosiban

Μελέτη	Γυναίκες	Ηλικία κύησης ±SD(wbd)	Συστολές	Δόση(μg/min)	Διάρκεια(ώρες ή μέρες)	Συν.Δόση(mg)
Akerlund et al. 1987	13	27-35	>4/20 min	10-100	1-10	1.5 - 5.4
Andersen et al. 1989	12	27-33	>4/20 min	10-100	1.5-13	1.5 - 5.4
Goodwin et al. 1994	56	32.1±3.6	>6/ώρα	300	2	36
Goodwin et al. 1996	61	31.2±3.4	>6/ώρα(mean 17.8±7.4/ώρα)	300	12	216
Val et al. 2000(atos)	261	30.6±2.78	>4/30 min	30	32.6 μέρες	1739.07
Val et al. 2000(plac)	251		31.0±2.62	>4/30 min	6.75mg+300x3+100x45	330.75
Romero et al. 2000	246	43/150<28/32wbd	30.3±3.07	>4/30 min	6.75mg+300x3 +100x45+30x18.7days	1138.59
Moutquin et al. 2000	126	25<28wbd	30.0±2.3	>4/30 min (median 8)	6.75mg+300x3+100x18	168.75
EASG 2001	115	48<28wbd	30.0±2.3	>4/30 min (median 8)	6.75mg+300x3+100x18	168.75
F/AAIG 2001	119	20<28wbd	30.2±2.4	>4/30 min (median 8)	6.75mg+300x3+100x45	330.75
WAvBSG 2001	363	69<28wbd	30.1±2.3	>4/30 min (median 8)	6.75mg+300x3+100 x(18-48)	168.75-348.75
Συνοπτικά*	1623	355<28wbd	30.45±0.48	>7.91±0.72/ώρα		599.82±600.51- 640.14±575.70

Πίνακας 2Β. Περιγραφικά στατιστικά μελετών τοκόλυσης με atosiban

Μελέτη	Συστολή(sec)	Πολ/Δίδυμες	Ηλικία(έτη±SD)	Τόκος I	Λευκή φυλή Ηλικ.	Τοκετός(wbd±SD)	Βάρος γέν(g±SD)
Akerlund et al. 1987	0						
Andersen et al. 1989	2	>37					
Goodwin et al. 1994	>30	0	24.6±6.1	26	12	37.8±3.5	2996±750
Goodwin et al. 1996		2	23.5±5.7	32	12	37.2±0.34	2827±744
Val et al. 2000(atos)	>40	20	24.2±6.06	139		35.25	2746.9±792.14
Val et al. 2000(plac)	>40	25	23.9±5.82	134		34.94	2746.8±796.16
Romero et al. 2000	>40	36	32.9±3.07				2336.8±787.26
Moutquin et al. 2000	>30	19	26.4±5.6	65	109	35.1±4.2	2314±825
EASG 2001	>30	15	27.3±5.8	57	103	35.4±1.01	2472±299
F/AAIG 2001	>30	10	26.2±5.0	66	108	36.5±3.0	2708±743
WAvBSG 2001	>30	44	26.8±5.5	190	320	35.8±3.9	2491±813
Συνοπτικά*	>34.93±5	173	25.47±1.36	436	937	35.22±1.19	2580.59±189.41

Πίνακας 2Γ. Περιγραφικά στατιστικά μελετών τοκόλυσης με atosiban

Μελέτη	Επιτυχία σε	Κριτήριο επιτυχίας συστ.	Εναλ. τοκόλυση	Παράταση (εβδομάδες)	Διακοπή	Πρόωροι
Akerlund et al. 1987	10	<2/ 20 min	4		0	3
Akerlund et al. 1989	6	κατάπαυση εντός 90 min	3		0	6
Goodwin et al. 1992	40	μείωση κατά 55,3%+36,3%	11	5,7	1	5
Goodwin et al. 1995	38	αναστολή τοκετού για 48 ώρες	14	6	0	18ή21
Val et al. 1995(atosiban)	200	μείωση <4/ώρα για 12 ώρες ή στατι. 48 ωρ.	61	4,65	35	90
Val et al. 1995(place)	174	μείωση <4/ώρα για 12 ώρες ή στατι. 48 ωρ.	77	3,94	23	92
Romero et al. 1995	179/165/153	στις 24/48h & /7d -<<-	103	2,6	39	144
Moutquin et al. 1995	107/48h & 92/7d	κριτήρια μη προόδου	26	5,1	1	
EASG 1996	99/48h & 88/7d	μείωση<2/ ώρα	39	5,4	2	21/28wbd
F/AAIG 1997	111/48h & 107/7d	μείωση<2/ ώρα	69	6,3	22	
WAvBSG 1997	317/48h & 287/7d	κριτήρια μη προόδου	134	5,7	4	
Συνοπτικά*			541	4,76±1,15	127	

*Αθροιστικά ή κατόπιν μετα-ανάλυσης (Pettiti D., 1999)

ραπεύτηκαν με atosiban ενδοφλεβίως. Οι γυναίκες είχαν πρόωρες συστολές με διαστολή <3cm (μέση 1.5cm, SD 0.69) και έλαβαν 300 μg/min μέχρι την κατάπαυση για 6 ώρες των συστολών ή μέχρι να συμπληρωθεί ένα 12ωρο θεραπείας. Ως επιτυχής θεραπεία ορίστηκε η αναστολή του τοκετού για 48 ώρες που επισυνέβη σε 38 γυναίκες χωρίς χρήση εναλλακτικής τοκόλυσης και μάλιστα συσχετίστηκε με το βαθμό της αρχικής τραχηλικής διαστολής. Συνολικά σημειώθηκε επιτυχής τοκόλυση σε 7 γυναίκες από 9 με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <28wbd, σε 21 γυναίκες από 29 με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <32wbd, σε 43 γυναίκες από 61 με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <37wbd. Επίσης δείχθηκε ύφεση των συστολών/ώρα κατά 50% ή και περισσότερο σε 50 γυναίκες. Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται παρακάτω. Παρά το ότι 6 γυναίκες παρουσίασαν ναυτία και έμετο, κεφαλαλγία, δυσγευσία και θωρακικό άλγος κατά τη λήψη του atosiban, το φάρμακο παρουσιάζει ένα πολύ ευνοϊκό profile παρενεργειών και αξίζει να μελετηθεί περαιτέρω.

Η πέμπτη μελέτη που έγινε από τους Valenzuela et al. (2000), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια του atosiban σαν αγωγή συντήρησης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές με διαστολή <3cm και εξάλειψη >75% (τροποποιημένο Bishop score >4, σε 110 γυναίκες) οι οποίες έλαβαν και οι δύο το φάρμακο σαν αγωγή εφόδου: η μία ομάδα των 252 ατόμων έλαβε σαν αγωγή συντήρησης το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα 251 μαρτύρων έλαβε placebo αγωγή συντήρησης ως τις 36 εβδομάδες κύησης. Ο διάμεσος χρόνος από της έναρξης της θεραπείας συντήρησης ως το πρώτο επεισόδιο υποτροπής τοκετού ήταν 32.6 μέρες για την ομάδα του atosiban και 27.6 μέρες για την αγωγή placebo (p=0.02). Τουλάχιστον μια επιπρόσθετη ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου απαιτήθηκε σε 61 (23%) ασθενείς του atosiban και σε 77 (31%) του placebo. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί η κλιμάκωση των πρόωρων τοκετών στις δύο ομάδες (Πίνακας 5):

Πίνακας 5. Κλιμάκωση των πρόωρων τοκετών

Τοκετός	Atosiban	Placebo
Στις <28wbd	7/45	6/29
Στις <32wbd	19/158	18/127
Στις <37wbd	90/267	92/243

Εκτός από τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενέσεως σε ασθενείς του atosiban, οι οποίες εύκολα αντιμετωπίστηκαν με αλλαγή του σημείου φλεβοκέντησης, οι λοιπές παρενέργειες ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες γυναικών όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, στον οποίο καταγράφονται επίσης οι γυ-

ναίκες στις οποίες οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενέσεως έγιναν αιτία διακοπής του φαρμάκου. Τα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στους Πίνακες 2Α, 2Β, 2Γ και οι νεογνικές επιπλοκές παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4.

Η έβδομη μελέτη που έγινε από τους Romero et al. (2000), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του atosiban σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές με διαστολή <3cm και εξάλειψη >50-75% (τροποποιημένο Bishop score >4, σε 103 γυναίκες): η μία ομάδα των 246 ατόμων έλαβε bolus atosiban i.v. 6.75 mg, κατόπιν για 3 ώρες 300μg/min και μετά 100μg/min μέχρι 45 ώρες και 30μg/min ως θεραπεία συντήρησης ως το τέλος της 36ης εβδομάδος, η ομάδα των μαρτύρων από παρόμοιο αριθμό ατόμων έλαβε αγωγή placebo. Μολονότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους μέσους χρόνους από την έναρξη της θεραπείας ως τον τοκετό μεταξύ atosiban και placebo (διάμεσος: 25.6 ημέρες και 21 ημέρες, αντιστοίχως, p=0.6), εντούτοις το ποσοστό των γυναικών που δε γέννησαν ήταν ανώτερο για το atosiban στις 24, 48 ώρες και στην εβδομάδα (p<0.008), ιδίως σε ηλικίες κύησης μεγαλύτερες των 28wbd. Σημειώθηκε επιτυχής τοκόλυση σε 22 γυναίκες από 43 που εμφανίστηκαν με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <28wbd, σε 118 γυναίκες από 153 που εμφανίστηκαν με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <32wbd και σε 102 γυναίκες από 246 που εμφανίστηκαν με πρόωρο τοκετό και ηλικία κύησης <37wbd. Οι μητρικές και νεογνικές παρενέργειες των δύο φαρμάκων ήταν συγκρίσιμες για το atosiban και την αγωγή placebo εκτός από τις τοπικές αντιδράσεις στο σημείο ενέσεως του atosiban, που ήταν συχνότερες. Ειδικότερα στις ηλικίες κύησης <24wbd η εμβρυϊκή θνητότητα του atosiban ήταν μεγαλύτερη έναντι του placebo, αλλά γενικότερα στις ηλικίες κύησης <28wbd δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα. Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στους γνωστούς πίνακες.

Η όγδοη μελέτη που έγινε από τους Moutquin et al. (2000), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του atosiban ως προς την ριτοδρίνη σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές, διαστολή <3cm (διάμεσος 1.5cm) και εξάλειψη >50%. Η μία ομάδα των 361 ατόμων έλαβε bolus atosiban i.v. 6.75 mg, κατόπιν για 3 ώρες 300μg/min και μετά 100μg/min μέχρι 18 ώρες. Η άλλη ομάδα έλαβε ριτοδρίνη για το ίδιο χρονικό διάστημα. Η τοκολυτική αποτελεσματικότητα του atosiban ως προς τη σαλβουταμόλη δεν ήταν διαφορετική και ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 84.9% έναντι 86.8%

($p=0.99$), και μετά 7 μέρες ήταν 73% έναντι 76% ($p=0.85$). Η δραστηριότητα του atosiban ως προς τη ριτοδρίνη ήταν παρόμοια επίσης και ως προς τη μέση ηλικία τοκετού αλλά και το μέσο βάρος γέννησης, η περιγεννητική έκβαση του οποίου για το atosiban ανέρχεται σε 32 νεογνά βάρους γέννησης <1500g, που αντιστοιχεί περίπου στις 32wbd, 48 νεογνά βάρους γέννησης >1500 και <2500g, που αντιστοιχεί περίπου μεταξύ 32wbd και 36wbd, 66 νεογνά βάρους γέννησης >2500g που αντιστοιχεί περίπου στις 36wbd. Οι αποτελεσματικότητες, δραστηριότητες και νεογνικές παρενέργειες των δύο φαρμάκων ήταν συγκρίσιμες για το atosiban και τη ριτοδρίνη. Από απόψεως μητρικών παρενεργειών και κυρίως καρδιαγγειακών υπερέρχει το atosiban έναντι της ριτοδρίνης αφού αναφέρονται ποσοστά 4% έναντι 84.3%, ($p<0.001$) με αντίστοιχα ποσοστά θεραπευτικής διακοπής 0.8% έναντι 29.8%. Λοιπά χαρακτηριστικά της μελέτης παρουσιάζονται στους Πίνακες 2A, 2B, 2Γ, 3, 4.

Η ένατη μελέτη που έγινε από την European Atosiban Study Group το 2001 (EASG, 2001), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του atosiban ως προς την τερβουταλίνη σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές, διαστολή <3cm (διάμεσος 1cm) και εξάλειψη >50%. Η μία ομάδα των 115 ατόμων έλαβε bolus atosiban i.v. 6.75 mg, κατόπιν για 3 ώρες 300μg/min και μετά 100μg/min. Η ομάδα της τερβουταλίνης έλαβε 5-20μg/min για 13-18 ώρες. Η τοκολυτική αποτελεσματικότητα του atosiban ως προς την τερβουταλίνη ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 86.1% και 85.3% ($p=0.783$) και μετά 7 μέρες ήταν 76.5% έναντι 67.4% ($p=0.067$). Η δραστηριότητα και ανεκτικότητα του atosiban ως προς την τερβουταλίνη ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 72.2% και 68.2% ($p=0.51$) και μετά 7 μέρες ήταν 55.6% έναντι 43.4% ($p=0.08$). Ενώ δηλαδή οι αποτελεσματικότητες, δραστηριότητες και ανεκτικότητες των δύο φαρμάκων ήταν συγκρίσιμες, το atosiban υπερέρχει από απόψεως μητρικών και νεογνικών παρενεργειών, αφού αναφέρονται ποσοστά πολύ μικρότερα για το atosiban έναντι της τερβουταλίνης. Οι αντίστοιχες νεογνικές θνητότητες για τα δύο φάρμακα ήταν 3.84% και 8.49%. Λοιπά χαρακτηριστικά της μελέτης στους Πίνακες 2A, 2B, 2Γ, 3, 4. Η δέκατη μελέτη που έγινε από την French/Australian Atosiban Investigators Group το 2001 (F/AAIG, 2001), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του atosiban ως προς τη σαλβουταμόλη σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές, διαστολή <3cm (διάμεσος 1cm) και εξάλειψη >50%. Η μία

ομάδα των 119 ατόμων έλαβε bolus atosiban i.v. 6.75 mg, κατόπιν για 3 ώρες 300μg/min και μετά 100μg/min μέχρι 45 ώρες. Η ομάδα της σαλβουταμόλης έλαβε 2.5-45μg/min μέχρι 48 ώρες. Η τοκολυτική αποτελεσματικότητα του atosiban ως προς τη σαλβουταμόλη ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 93.3% και 95.0% ($p=0.67$) και μετά 7 μέρες ήταν 89.9% έναντι 90.1% ($p=0.93$). Η δραστηριότητα και ανεκτικότητα του atosiban ως προς τη σαλβουταμόλη ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 79.8% και 75.2% ($p=0.15$), και μετά 7 μέρες ήταν 58.8% έναντι 46.3% ($p=0.021$). Ενώ δηλαδή οι αποτελεσματικότητες, δραστηριότητες, ανεκτικότητες και νεογνικές παρενέργειες των δύο φαρμάκων ήταν από συγκρίσιμες έως ευνοϊκότερες για το atosiban, το τελευταίο υπερέρχει από απόψεως μητρικών παρενεργειών αφού αναφέρονται ποσοστά πολύ μικρότερα για το atosiban έναντι της σαλβουταμόλης. Οι αντίστοιχες νεογνικές θνητότητες για τα δύο φάρμακα ήταν 0.77% και 3.49%. Λοιπά χαρακτηριστικά της μελέτης στους Πίνακες 2A, 2B, 2Γ, 3, 4.

Η ενδέκατη μελέτη που έγινε από την The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group το 2001 (WAvBSG, 2001), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του atosiban ως προς τους β-αγωνιστές ριτοδρίνη, σαλβουταμόλη και τερβουταλίνη σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές διάρκειας τουλάχιστον μιας ώρας, διαστολή <3cm (διάμεσος 1cm) και εξάλειψη >50%. Η μία ομάδα των 361 ατόμων έλαβε bolus atosiban i.v. 6.75 mg, κατόπιν για 3 ώρες 300μg/min και μετά 100μg/min από τουλάχιστον 18 μέχρι 48 ώρες. Η άλλη ομάδα έλαβε έναν από τους β-αγωνιστές για το ίδιο χρονικό διάστημα. Η τοκολυτική αποτελεσματικότητα του atosiban ως προς τη σαλβουταμόλη δεν ήταν διαφορετική και ήταν στις 48 ώρες αντιστοίχως 88.1% και 88.9% ($p=0.99$), και μετά 7 μέρες ήταν 79.7% έναντι 77.6% ($p=0.28$). Η δραστηριότητα του atosiban ως προς τους β-αγωνιστές ήταν παρόμοια επίσης και ως προς τη μέση ηλικία τοκετού αλλά και το μέσο βάρος γέννησης. Οι αποτελεσματικότητες, δραστηριότητες και νεογνικές παρενέργειες των δύο φαρμάκων ήταν συγκρίσιμες για το atosiban και τους β-αγωνιστές. Από απόψεως μητρικών παρενεργειών και κυρίως καρδιαγγειακών υπερέρχει το atosiban έναντι των β-αγωνιστών αφού αναφέρονται ποσοστά 8.3% έναντι 81.2%, $p<0.001$ με αντίστοιχα ποσοστά θεραπευτικής διακοπής 1.1% έναντι 15.4%, $p=0.0001$. Λοιπά χαρακτηριστικά της μελέτης στους Πίνακες 2A, 2B, 2Γ, 3, 4.

β) Κλινικές μελέτες του οξειδίου του αζώτου

Πίνακας 3. Μητρική νοσηρότητα με atosiban

	Akerlund	Andersen	Goodwin	Goodwin	Valen(atos.)	Valen(plac.)	Romero	Moutquin	EASG	F/AAIG	WAnBSG	Σύνολο
Πνευμ. Οίδ.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
Θωρ. Αλγος	-	-	-	1	1	1	2	2	1	1	4	13
Αίσθ. Παλμών	-	-	-	-	-	-	-	2	-	6	8	16
Ταχυκαρδία	-	-	-	-	1	-	2	1	5	14	20	43
Υπέρταση	-	-	-	-	-	-	-	3	5	4	12	24
Δύσπνοια	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	3
Συγκοπή	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	4
Ναυτία	-	-	-	1	-	-	-	16	16	11	43	87
Εμετοι	-	-	1	1	-	-	-	10	3	12	25	52
Κεφαλαλγία	-	-	-	2	-	-	-	13	5	17	35	72
Αγχος	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	4	8
Τρόμος	-	-	-	-	-	-	-	1	1	3	5	10
Υπεργλυκαιμία-	-	-	-	-	-	-	-	7	11	5	23	46
Υποκαλιαιμία	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	3	6
Αρρυθμία	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Εμβρυϊκή Διαπνογία-	-	-	-	-	1	1	4	-	-	-	-	6
Τοπικές αναδράσεις-	-	-	-	-	117	189	44	-	-	-	-	350
Δυσγευσία	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Σύνολο	-	-	1	6	120	191	52	61	48	79	186	744
Θάνατοι	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Αριθ. γυναικών	13	12	56	61	261	251	246	126	115	119	361	1623

Πίνακας 4. Νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα με atosiban

	Akerlund	Andersen	Goodwin	Goodwin	Valen(atos.)	Valen(plac.)	Romero	Moutquin	EASG	F/AAIG	WAnBSG	Σύνολο
RDS	-	-	3	6	33	29	64	32	27	20	79	293
Απνοια	-	-	-	2	-	-	-	22	4	10	36	74
Βραδυκαρδία	-	-	-	1	-	-	-	11	7	5	23	47
Αρρυθμία	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	4
Βαπός ασηπτικός Πόρος	-	-	2	2	10	8	18	13	8	1	22	84
Υπέρταση	-	-	-	-	-	-	-	3	6	1	10	20
Σήψη	-	-	-	1	-	-	-	11	13	1	25	51
Εγχ. Αμορ.	-	-	-	1	15	9	16	6	7	5	18	77
Υποξία/ασφυξία-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	2	6	12
Αιμφιβλητροειδοπάθεια	-	-	-	-	-	-	-	10	5	-	7	22
Αναμία	-	-	-	-	-	-	-	16	6	9	31	62
Θρομβοπενία/Πετέχειες	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	2	5
Υπογλυκαιμία	-	-	3	-	-	-	-	10	8	8	26	55
Οξέωση	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-	4
Νεφρωτική Εντεροκολίτις-	-	-	-	-	5	2	1	-	-	-	-	8
Υπερχολερ.	-	-	6	9	-	-	-	-	-	-	-	15
Πνευμονία	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2
IUGR	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	3
Άλλα	-	-	1	15	-	20	16	-	-	-	-	52
Σύνολο	-	-	15	43	63	68	115	141	96	62	287	890
Θάνατοι	-	-	-	-	5	5	3	2	3	1	6	25
Αριθ. Νεογνών	13	14	57	62	291	272	274	146	131	129	406	1795

Η πρώτη μελέτη έγινε από τον Fachinnetti et al. το 1996, ο οποίος δοκίμασε την αποτελεσματικότητα της L-αργινίνης χορηγούμενης ενδοφλέβια σε 10 γυναίκες με πρόωρες συστολές στη δόση των 10mg για 30min χωρίς ομάδα ελέγχου, αλλά οι συστολές επανήλθαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η δεύτερη μελέτη έγινε από τον Lees et al. το 1994, ο οποίος δοκίμασε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε 13 γυναίκες με πρόωρες συστολές. Η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν μόνο στα οξέα επεισόδια, έτσι οι 8 γυναίκες θεραπεύτηκαν άπαξ ενώ οι 5 περισσότερες φορές λόγω υποτροπής, στη δόση των 10-20mg. Παρατηρήθηκε μια μέση παράταση της ηλικίας κύησης κατά 59 μέρες. Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στους παρακάτω πίνακες ενώ δεν αναφέρθηκαν μητρικές ή νεογνικές παρενέργειες.

Η τρίτη μελέτη έγινε από τον Rowland et al. το 1996, ο οποίος δοκίμασε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε 10 γυναίκες μέσης ηλικίας 29.4 ετών με πρόωρες συστολές και διαστολή >2cm (μέσος 3.9 cm). Η χορήγηση του φαρμάκου γινόταν για 16 ώρες/24ωρο στη δόση των 50mg ως τις 34wbd. Παρατηρήθηκε μια μέση παράταση της ηλικίας κύησης κατά 46.2 μέρες. Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 6α και 6β. Το φάρμακο επίσης παρουσίασε λίγες παρενέργειες (Πίνακας 7), ενώ αναφέρθηκε ένα θνησιγενές και ένας νεογνικός θάνατος στα νεογνά μέσου βάρους γέννησης 2218.8 g.

Η τέταρτη μελέτη έγινε από τον Bisits (1998), ο οποίος συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές συχνότερες

Πίνακας 6α. Περιγραφικά στατιστικά μελετών τοκόλυσης με δότες NO

Μελέτη	Γυναίκες	Ηλικία	Συστολές	Δόση	Επιτυχία σε	Πολ/Δίδυμες
Fachinnetti 1994	10			L-αργινίνη 10mg	0/24h	
Lees 1994	13			NTG* 10-20mg/επεισόδιο		
Rowland 1996	10	16-32 24,2		NTG*50mg/16hours/day	9/24h 9/48h 8/7d 8/14d	1
Bisits 1998	13	24-34	<5 min διαστήματα	NTG*10mg/24hours	12/24h 11/7d	
El-Sayed 1999	16	<35	<5 min διαστήματα	NTG*100µg bolus, 1-10µg/kg/min 12h	6/12h	
Lees 1999	113	24-36	5 min διαστήματα	NTG* 10mg/24hours(46%)	101/24h 87/7d 83/14d	
Smith 1999	17	24-34		NTG*9,6mg/24hours 48h	11/48h	
Wani 1999	67	23-35	<5 min διαστήματα	NTG*10mg/24hours και δεύτερο στο 1° 12h	61/48h 58/7d 57/14d	
RNOTT 2001	119	24-35		NTG*10mg/24hours	83/24h 73/48h 62/7d	
Συνοπτικά	378	16-36	<5 min διαστήματα	12,43+7,02-13,54+6,90		1

*NTG: Νιτρογλυκερίνη

Πίνακας 6β. Περιγραφικά στατιστικά μελετών τοκόλυσης με δότες NO

Μελέτη	Ηλικ. τοκε (wbd±SD)	Παράταση (εβδομάδες)	Διακοπή/	Πρόωροι
Fachinnetti 1994				
Lees 1994		8,42		
Rowland 1996	31	6,6	1	1/24wbd 3/28wbd 7/32wbd 7/34wbd 9/37wbd
Bisits 1998			2	2
El-Sayed 1999			5	
Lees 1999			9	17/32wbd
Smith 1999		3,14		
Wani 1999				11/34wbd 18/37wbd
RNOTT 2001	34,7+4	3,71+0,38	42	6/38wbd
Συνοπτικά	34,4+0,99	4,21+1,45	59	

*NTG: Νιτρογλυκερίνη

των 5 min με διαστολή <5cm: η μία ομάδα των 13 ατόμων έλαβε το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα ισάριθμων μαρτύρων έλαβε αγωγή με ενδοφλέβια αλβουτερόλη. Παρατηρήθηκε μια υπεροχή της νιτρογλυκερίνης στο πρώτο 24ωρο έναντι της αλβουτερόλης (OR=2.18) και μια συγκρίσιμη ισοδυναμία στην εβδομάδα και στην προωρότητα πριν τις 37wbd (OR=1), (p=95%). Λεπτομερέστερα χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 6. Μολονότι δύο γυναίκες έλαβαν τοκόλυση με εναλλακτικό φάρμακο λόγω παρενεργειών, εντούτοις παρουσίασε σημαντική υπεροχή από την άποψη των μητρικών παρενεργειών ως προς την αλβουτερόλη (Πίνακας 7) ενώ δεν αναφέρθηκαν για τη νιτρογλυκερίνη εμβρυϊκές - νεογνικές επιπλοκές.

Η πέμπτη μελέτη έγινε από τους El-Sayed et al., (1999), ο οποίος συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ενδοφλέβιας νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές συχνότερες των 5 min με διαστολή <4cm: η μία ομάδα των 16 ατόμων έλαβε το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα 14 μαρτύρων έλαβε αγωγή με ενδοφλέβιο MgSO₄. Παρατηρήθηκε επιτυχής 12ωρη τοκόλυση με <6 συστολών/ώρα. Λοιπά χαρακτηριστικά της μελέτης φαίνονται στους Πίνακες 6, 7 και 8 με συγκρίσιμες μητρικές παρενεργειες και χωρίς εμβρυϊκές - νεογνικές επιπλοκές.

Η έκτη μελέτη έγινε από τους Lees et al. (1999), ο οποίος συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές με συχνότητα μικρότερη των 5 min, διάρκειας άνω της μιας ώρας: η μία ομάδα των 120 ατόμων έλαβε το εν λόγω φάρμακο εφαρμοζόμενο στην κοιλιά και η ομάδα των 125 μαρτύρων έλαβε αγωγή με ενδοφλέβια ριτοδρίνη. Παρατηρήθηκε μια ελαφρά υστέρηση ως μια συγκρίσιμη ισοδυναμία σε όλες τις παραμέτρους. Αναλυτικότερα οι αποδόσεις φαίνονται στον Πίνακα 6. Το φάρμακο επίσης παρουσίασε σημαντική υπεροχή από την άποψη των μητρικών παρενεργειών, ως προς τη ριτοδρίνη (Πίνακας 7) ενώ αναφέρθηκαν 2 νεογνικοί θάνατοι.

Η έβδομη μελέτη έγινε από τους Smith et al. (1999), ο οποίος συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές και διαστολή <4cm: η μία ομάδα των 17 ατόμων έλαβε το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα 16 μαρτύρων έλαβε αγωγή placebo. Ως έκβαση παρατηρήθηκε μια υπεροχή της νιτρογλυκερίνης στο πρώτο 48ωρο έναντι του placebo (OR=3.06), (p=95%) με ανάλογη επιβάρυνση όσον αφορά στις μητρικές παρενεργειες (OR=4.03), (p=95%).

Η όγδοη μελέτη έγινε από τους Wani et al. (1999),

Πίνακας 7. Μητρική νοσηρότητα με δότες NO

	Fachinnetti	Lees	Rowland	Bisits	El-Sayed	Lees	Smith	Wani	RNOTT	Σύνολο
Κεφαλαλγία	-	-	2	4	11	28	-	17	-	62
Δύσπνοια	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2
Ναυτία	-	-	-	7	-	7	-	2	-	16
Ζάλη	-	-	-	-	7	3	-	-	-	10
Flushing	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
Αίσθ. Παλμών	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
Υπόταση	-	-	-	-	4	-	-	-	-	4
Ταχυκαρδία	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2
Άλλα	-	-	-	-	-	-	11	-	-	11
Σύνολο	-	-	2	12	25	40	11	21	-	111
Αριθ. γυν.	10	13	10	13	16	113	17	67	119	378

Πίνακας 8. Νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα με δότες NO

	Fachinnetti	Lees	Rowland	Bisits	El-Sayed	Lees	Smith	Wani	RNOTT	Σύνολο
Θρομβοπενία	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
RDS/Μηχ. αναπ.	-	-	-	-	-	-	3	3	-	6
Σύνολο	-	-	1	-	-	-	3	3	-	7
Νεογνική θνητ.	-	-	2	-	-	2	-	-	-	4
Αριθμ. νεογνών	10	13	11	13	16	113	17	67	119	379

ο οποίος συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές συχνότερες των 5 min, διάρκειας άνω της μιας ώρας, με διαστολή >2cm και εξάλειψη >50%.: η μία ομάδα των 67 ατόμων ελάμβανε το εν λόγω φάρμακο καθημερινά ως και 24 ώρες μετά την κατάπαυση των συστολών και η ομάδα των 65 μαρτύρων έλαβε αγωγή με ενδοφλέβια ριτοδρίνη. Παρατηρήθηκε μια ελαφρά υπεροχή της νιτρογλυκερίνης (OR=1.43), στο πρώτο 48ωρο, OR=2.1 στην πρώτη εβδομάδα, σημαντική υπεροχή (OR=2.53), στη δεύτερη εβδομάδα, αλλά υστερούσε σημαντικώς στην παρατάση της κύησης ως τις 34wbd (OR=0.38) και ως τις 37wbd (OR=0.36), έναντι της ριτοδρίνης. Αναλυτικότερα οι αποδόσεις φαίνονται στον Πίνακα 6. Το φάρμακο επίσης παρουσίασε σημαντική υπεροχή από την άποψη των μητρικών παρενεργειών ως προς την ριτοδρίνη (Πίνακας 7).

Η ένατη μελέτη, πρόκειται για την Randomised Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT), (Giles et al., 2001), συνέκρινε την αποτελεσματικότητα διαδερμικών αυτοκόλλητων νιτρογλυκερίνης σε δύο ομάδες γυναικών με πρόωρες συστολές και διαστολή <5cm: η μία ομάδα των 119 ατόμων ελάμβανε το εν λόγω φάρμακο και η ομάδα των 160 μαρτύρων έλαβε αγωγή με ενδοφλέβια σαλβουταμόλη και ριτοδρίνη. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ως προς τις μέσες παρατάσεις των κύσεων, ή το ποσοστό των γυναικών που γέννησαν στο πρώ-

το, δεύτερο 24ωρο, στην εβδομάδα, πριν τις 38wbd ή ακόμη και στις νεογνικές παρενεργείες.

Αποτελέσματα

Η δυσκολία που υπάρχει στη σύγκριση δύο τοκολυτικών φαρμάκων έγκειται ακριβώς στο γεγονός ότι δεν υπάρχει μια και μόνο παράμετρος από τη σύγκριση της οποίας θα διαφανεί ποιο από τα φάρμακα είναι το καλύτερο, αντιθέτως υπάρχει μια πληθώρα παραμέτρων, τα αποτελέσματα της σύγκρισης των οποίων δεν συμπνέουν πάντα. Για να ξεπεραστεί ένα τέτοιο εμπόδιο πιστεύουμε ότι θα πρέπει να συγκριθεί ένας όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός παραμέτρων, ώστε αν κάποιος από τα δύο φάρμακα υπερέχει, αυτή η υπεροχή να διαφανεί όσο το δυνατόν πιο αβίαστα και σφαιρικά. Πρώτα πρώτα ας συγκεντρώσουμε τις αποτελεσματικότητες των φαρμάκων ανάλογα με τα χρονικά όρια (endpoint) δράσης τους (Πίνακες 9, 10, 11, 12).

Οι αποδόσεις σε όσα από τα φάρμακα υφίσταται συγκρισιμότητα φαίνονται στους Πίνακες 9, 10, 11 και 12, όπου επιχειρείται και η στατιστική σύγκρισή τους που γίνεται με τη δοκιμασία χ^2 . Επίσης συγκρίνεται η μέση παρατάση της κύησης στα δύο φάρμακα με την δοκιμασία unpaired t-test. Κατά τον ίδιο τρόπο αναφέρονται και συγκρίνονται και άλλες παράμετροι όπως η μητρική και νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα και τα ποσοστά εναλλακτικής τοκόλυσης και διακοπής φαρμάκων, τα οποία θεωρούμε ότι ολοκληρώνουν τα χαρακτηρι-

Πίνακας 9. Αριθμός γυναικών που δεν γέννησαν ανά endpoint κατά τη λήψη atosiban

Μελέτη	Γυναίκες	28wbd	32wbd	34wbd	36wbd	37wbd
Akerlund et al. 1987	13					10
Andersen et al. 1989	12					6
Goodwin et al. 1994	56					40
Goodwin et al. 1996	9	7				
Goodwin et al. 1996	29		21			
Goodwin et al. 1996	61				43	43
Val et al. 2000(atos)	45	38				
Val et al. 2000(atos)	158		139			
Val et al. 2000(atos)	267				200	177
Val et al. 2000(plac)	29	23				
Val et al. 2000(plac)	12		109			
Val et al. 2000(plac)	243				174	151
Romero et al. 2000	246					102
Moutquin et al. 2000	126		94	78	60	
EASG 2001	48	7				
Συνοπτικά επί συνόλου γυναικών		75/131	363/440	78/126	477/697	529/898

Πίνακας 10. Αριθμός γυναικών που δεν γέννησαν ανά endpoint κατά την λήψη NO

Μελέτη	Γυναίκες	28wbd	32wbd	34wbd	36wbd
Rowland 1996	10	7	3	3	1
Bisits 1998	13				2
Lees 1999	113		96	88	71
Wani 1999	67			56	49
Συνοπτικά επί συνόλου γυναικών		7/10	99/123	147/190	123/203

Πίνακας 11. Αριθμός γυναικών που δεν γέννησαν ανά endpoint κατά την λήψη atosiban

Μελέτη	Γυναίκες	24ώρες	48ώρες	εβδομάδα	2 εβδομάδες
Goodwin et al. 1996	58		48	45	
Romero et al. 2000	246	179			
Moutquin et al. 2000	126		107	92	
EASG 2001	115		99	88	
F/AAIG 2001	119		111	107	
WAnBSG 2001	363		317	287	
Συνοπτικά επί συνόλου γυναικών		179/246	682/781	619/781	

Πίνακας 12. Αριθμός γυναικών που δεν γέννησαν ανά endpoint κατά την λήψη NO

Μελέτη	Γυναίκες	24ώρες	48ώρες	εβδομάδα	2 εβδομάδες
Fachinnetti 1996	10	0			
Rowland 1996	10	9	9	8	8
Bisits 1998	13	12	11	11	
El-Sayed 1999	16	6			
Lees 1999	113	101	-	87	83
Smith 1999	17	-			
Wani 1999	67	-	58	58	57
RNOTT 2001	119	83	73	62	
Συνοπτικά επί συνόλου γυναικών		211/281	154/213	226/322	148/190

Πίνακας 13. Σύγκριση αποδόσεων φαρμάκων κατά παραμέτρους

Παράμετρος	Μονάδες	Atosiban	NO	Μέθοδος σύγκρισης	p-value
28 wbd	%	57.25	70	X ²	0.6951
32 wbd	%	82.5	80.48	X ²	0.8714
34 wbd	%	61.9	77.36	X ²	0.2181
37 wbd	%	58.9	60.59	X ²	0.8241
24 ώρες	%	72.76	75.08	X ²	0.8144
48 ώρες	%	87.32	72.3	X ²	0.1095
Εβδομάδα	%	79.25	70.18	X ²	0.2338
Παράταση	εβδομάδες	4.76	4.21	unpaired t-test	0.0000
Διακοπή	%	7.82	21.77	X ²	0.0000
Μητρική νοσηρ.	%	45.84	41.41	X ²	0.4025
Νεογνική νοσηρ.	%	49.58	2.69	X ²	0.0000
Νεογνική θνητ.	%	1.39	1.53	X ²	0.8544

στικά των φαρμάκων. Αποσαφηνίζεται ότι κριτήριο συμπεριλήψεως παρενεργειών στα ποσοστά της νοσηρότητας δεν αποτελεί η διάρκεια ή η βαρύτητά τους αλλά και μόνο η απλή αναφορά τους από τις γυναίκες. Οι γυναίκες της μελέτης RNOTT δεν θα συμπεριληφθούν στους υπολογισμούς διότι δεν γίνεται κάποια νύξη για παρενεργειες.

Συζήτηση

Από τον Πίνακα 13 γίνεται φανερό ότι μολονότι στα διάφορα endpoints υπερέχει τότε το atosiban και τότε το NO, η εκάστοτε υπεροχή τους δεν είναι στατιστικά σημαντική, εκτός από τη μέση παράταση της κύησης πρόωρων τοκετών, η οποία όπως προκύπτει από το t-test είναι μεγαλύτερη κατά 13.06% στην ομάδα του atosiban, ($p=0.0000$). Εμμεσα επίσης διαφαίνεται η υπεροχή του atosiban από το επίσης σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό διακοπής του φαρμάκου ($OR=0.359$, $0.257 - 0.501$) ($p=0.0000$), που αντανάκλα την καλύτερη ανεκτικότητα του από τις γυναίκες. Αντιθέτως όμως όσον αφορά στη νεογνική νοσηρότητα είναι σημαντικά χαμηλότερη για το NO ($OR= 18.43$, $8.80 - 38.52$), ($p=0.0000$). Θα μπορούσε κάποιος να ισχυριστεί ότι το atosiban είναι το φάρμακο της μητέρας ενώ το NO είναι το φάρμακο του νεογνού. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι όλοι οι υπολογισμοί έγιναν μόνο με ιατρικά κριτήρια χωρίς να συνεκτιμηθεί το κόστος των φαρμάκων.

Atosiban or nitric oxide? meta-analyses and comparisons

C. Tsompos, E. Salamalekis

3rd Department of Obstetrics and Gynecology
General University Hospital "ΑΤΤΙΚΟΝ", Athens, Greece

Correspondence: C. Tsompos, 68 Fragokklisias str.,
15125, Polydrosou Amaroussiou, Greece,
Tel.: 003 210 6811215
Fax: 003 210 6107907
E-mail:tsompos@internet.gr

Summary

The attentive pursuit and meticulous search all of classic and more modern tocolytic agents and their comparison for finding out the most ideal tocolytic agent available today, resulted in recording of these two agents: atosiban and nitric oxide (NO), which

are better than established tocolytic agents somewhere at least. Regarding their between comparison, the mean pregnancy prolongation of preterm labors atosiban is longer by 13.06% ($p=0.0000$) and also the discontinuation rate for the same agent, reflecting a better tolerability by women, is significantly lower ($OR=0.359$) ($0.257 - 0.501$) ($p=0.0000$) than NO. On the other hand, regarding NO neonatal morbidity is significantly lower $OR=18.43$ ($8.80 - 38.52$) ($p=0.0000$) than atosiban. Perhaps atosiban is claimed to be mother's agent, while NO to be neonate's agent.

Key words: atosiban, nitric oxide, tocolysis, preterm labor

Βιβλιογραφία

- Τσόμπος Κ., Σαλαμαλέκης Ε., Καρακώστας Κ., Δάφνη Ο. (2004) Atosiban ή οξειδίο του αζώτου: συγκριτική μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων εργασιών για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητάς τους και των επιπλοκών τους. Διπλωματική Διατριβή Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Βιοστατιστικής» Αθήνα.
- Akerlund, M., Stromberg, P., Hauksson, A. et al. (1987) Inhibition of uterine contractions of premature labor with an oxytocin analogue: result from a pilot study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 94,1040-1044.
- Andersen, L.F., Lyndrup, J. and Akerlund, M. (1989) Oxytocin receptor blockage: a new principle in the treatment of preterm labor. Am. J. Perinatol. 6,196-199.
- Bisits, A., Madsen, G. and McLean, M. (1998) CRH: a biochemical predictor of preterm delivery in a pilot randomized trial of the treatment of preterm labor. Am. J. Obst. Gynec.178,862-866.
- El-Sayed, Y., Riley, E., Holbrook, H., et al. (1999) Randomized comparison of intravenous nitroglycerine and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. Obstet. Gynecol.93,79-83.
- European Atosiban Study Group (2001) The oxytocin antagonist atosiban versus the β -agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. Acta Obst. Gynec. Scand. 80,413-422.
- Facchinetti, F., Neri, I. and Genazzani, AR. (1996) L-arginine infusion reduces preterm uterine contractions. J. Perinat. Med.24,283-285.
- 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. Obst. Gynec. Repr. Biol. 98,177-185.
- Giles, W., Knox, M., Madsen, G. et al. (2001) The

- randomized nitric oxide tocolysis trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*184,S6-S10.
- Goodwin, M., Paul, R., Silver, H. et al. (1994) The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am. J. Obst. Gynec.* 170,474-478.
- Goodwin, M., Valenzuela, G., Silver, H. et al. (1996) Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Perinatol.*13,143-146.
- Lees, C., Cambell, S., Jauniaux, E. et al. (1994) Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet*, 343,1325-1326.
- Lees, C., Lojacono, A., Thompson, C. et al. (1999) Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: An international multicenter randomized study. *Obstet. Gynecol.*94,403-408.
- 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. Obst. Gynec.* 182,1191-1199.
- Pettiti, D.(1999) Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. 2nd edition. New York: Oxford U Press.
- Romero, R., Sibai, B., 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. Obst. Gynec.* 182,1173-1183.
- Rowland, S., Trudinger, B. and Visva-Lingam, S. (1996) Treatment of preterm cervical dilatation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol.* 36,377-381.
- Smith, G., Walker, M., McGrath, M. et al. (1999) Randomized, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerine as a tocolytic. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106,736-739.
- Valenzuela, G., Sanchez-Ramos, L., Romero, R. et al. (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Obst. Gynec.* 182,1184-1190.
- Wani, M., John, S. and Graham, I. (1999) A comparison of glyceryl trinitrate and ritodrine for the treatment of threatened preterm labor. *Women's health – into the new millennium. Proceedings of the 4th International Scientific Meeting of the RCOG, October 3-6, Cape Town, South Africa, 62.*
- 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. *Br. J. Obst. Gynaec.* 108,133-142.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 5/9/2004 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 20/9/2004