

# Τοκόλυση σε πρόωρο τοκετό: πάντα ασφαλής;

Κωνσταντίνος Πανταζής, Ευστράτιος Ασημακόπουλος, Ιωάννης Ν. Μπόντης

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία: Κωνσταντίνος Πανταζής  
Β. Όλγας 199, 546 46 Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 453801, Κιν.: 6944 817588  
E-mail: konpan@med.auth.gr

## Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει τη νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα και την ποιότητα της μετέπειτα ζωής. Σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί στη νεογνολογική φροντίδα, όχι όμως και στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, παρά την εκτεταμένη έρευνα και τις πολλές θεραπείες που έχουν δοκιμασθεί. Η παραδοσιακή προσέγγιση με τοκολυτικά φάρμακα δεν αποδεικνύεται ωφέλιμη για το νεογνό, παρά μόνον σε δύο περιπτώσεις: όταν, σε κύηση μικρότερη των 34 εβδομάδων, συνδυάζεται με χορήγηση κορτικοστεροειδών 48 ώρες πριν τον τοκετό, με σκοπό την αύξηση του επιφανειοδραστικού παράγοντα των εμβρυϊκών πνευμόνων και όταν διατηρεί την κύηση για όσο χρόνο χρειάζεται για να μεταφερθεί η γυναίκα σε νοσηλευτικό ίδρυμα που διαθέτει οργανωμένη εντατική μονάδα νεογνών. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, που είναι και οι περισσότερες, είτε η τοκολυτική αγωγή αποτυγχάνει να διατηρήσει την κύηση για ικανό χρονικό διάστημα, είτε οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι επιβαρυντικές για τη μητέρα ή και το έμβryo. Υπάρχει ανάγκη για τοκολυτικά με μεγαλύτερη ειδικότητα στο μυομήτριο, που θα παρέχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με μικρότερες παρενέργειες. Προς αυτή την κατεύθυνση φαίνεται ότι κινείται ο ανταγωνιστής ωκυτοκίνης Atosiban, το νεότερο εκ των τοκολυτικών, αν και επί του παρόντος η φανερό πρόοδος αφορά την ασφάλεια και όχι τόσο την αποτελεσματικότητα.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, τοκόλυση, αντενδείξεις τοκόλυσης, ανεπιθύμητες ενέργειες τοκολυτικών φαρμάκων, προωρότητα

## Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει τη νεογνική θνησιμότητα και την ποιότητα της μετέπειτα ζωής. Χάρη στην σύγχρονη νεογνολογική φροντίδα οι επιπτώσεις σε ηλικία κύησης 34 έως 38 εβδομάδων είναι συγκριτικά μικρές, όμως πριν τη συμπλήρωση της 34ης εβδομά-

δος εξακολουθούν να είναι σοβαρές (Μπόντης και Βαβίλης, 2002).

Στόχος της μαιευτικής φροντίδας είναι η πρόληψη και θεραπεία του πρόωρου τοκετού. Πρέπει να επισημανθεί ότι απώτερος στόχος είναι η βελτίωση της υγείας του νεογνού άμεσα και μακροπρόθεσμα και

όχι η διατήρηση της κύησης καθεαυτής. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν μελετώνται πιθανές θεραπείες, αφού δεν πρέπει οι παρενέργειες από τη θεραπεία να υπερκαλύπτουν το προσδοκώμενο όφελος.

Μεγάλο εμπόδιο στην ανάπτυξη αποτελεσματικής θεραπείας για τον πρόωρο τοκετό είναι η έλλειψη γνώσεων για τα αίτια του πρόωρου τοκετού. Είναι απογοητευτικό ότι μέχρι σήμερα η βιβλιογραφία δεν αναφέρει σαφείς αιτίες του πρόωρου τοκετού αλλά μόνο παθολογικές καταστάσεις που συσχετίζονται επιδημιολογικά με αυτόν. Η παθοφυσιολογία παραμένει αδιευκρίνιστη παρά τις μεγάλες προόδους των βασικών επιστημών.

Η τοκόλυση αποτελεί την κλασική θεραπευτική προσέγγιση του πρόωρου τοκετού. Η χορήγηση των ευρέως χρησιμοποιούμενων στην Ευρώπη τοκολυτικών μπορεί να αναστείλει τον πρόωρο τοκετό για 24 ώρες (OR 0.47), 48 ώρες (OR 0.57), 7 ημέρες (OR 0.60), όμως δεν βρέθηκε να μειώνει συνολικά τους πρόωρους τοκετούς έως 30, 32 ή 37 εβδομάδες, ούτε να μειώνει από μόνη της καμία από τις επιπλοκές της προωρότητας (Gyetvai et al., 1999; Berkman et al., 2003). Αυτές οι αντιφατικές διαπιστώσεις ίσως οφείλονται στις παρενέργειες της τοκόλυσης, που καλύπτουν το πιθανό όφελος από τη διατήρηση κύησης για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα ή μπορεί να αντικατοπτρίζουν τη βλαπτική επίδραση του αρχικού αιτιολογικού παράγοντα που ξεκίνησε τη διαδικασία του τοκετού (π.χ. φλεγμονή, προεκλαμψία).

Το ενδιαφέρον για την τοκόλυση παραμένει ισχυρό χάρη στην τεκμηριωμένη διαπίστωση ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών 24-48 ώρες πριν από πρόωρο τοκετό ελαττώνει σημαντικά τη νεογνική αναπνευστική δυσχέρεια, τους νεογνικούς θανάτους και την υπαραχνοειδή αιμορραγία (Liggins et al., 1972; Crowley, 2002). Η εξασφάλιση χρόνου για τη δράση των κορτικοστεροειδών και τη μεταφορά της εγκύου σε θεραπευτήριο που διαθέτει οργανωμένη εντατική μονάδα νεογνών είναι, επί του παρόντος, οι μόνες επιστημονικά τεκμηριωμένες ενδείξεις οξείας τοκόλυσης (RCOG Clinical Guideline, 2002). Αντίθετα η χρόνια τοκόλυση, που παραδοσιακά ακολουθεί την αρχική ανάσχεση του πρόωρου τοκετού, δε φαίνεται να βρίσκει επιστημονική τεκμηρίωση (Sanchez-Ramos et al., 2003; Berkman et al., 2003).

Οι αντενδείξεις της τοκόλυσης και οι πιθανές παρενέργειες πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπ' όψιν και η αντιμετώπιση να εξατομικεύεται.

## Αντενδείξεις

Σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας της κύησης η τοκόλυση, αφενός μεν μπορεί να είναι άσκοπη, δεδομένου ότι ο τοκετός όχι μόνο δεν θα αποφευχθεί αλλά πιθανώς θα επισπευσθεί με καισαρική τομή, αφετέρου δε μπορεί να είναι επικίνδυνη γιατί ίσως μειώσει τη συσταλτικότητα της μήτρας μετά τον τοκετό και προκαλέσει αυξημένη απώλεια αίματος. Ο προδρομικός πλακούντας αποτελεί ξεχωριστή αντένδειξη αφού μάλιστα μπορεί να αποτελέσει ο ίδιος αιτία πρόωρου τοκετού.

Η εγκατεστημένη χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί απόλυτη αντένδειξη τοκόλυσης. Όμως και η πιθανή χοριοαμνιονίτιδα χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή γιατί η εξέλιξη μπορεί να είναι ταχύτατη. Η πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, που συνοδεύει μεγάλο αριθμό περιπτώσεων απειλούμενου ή εγκατεστημένου πρόωρου τοκετού, πρέπει να αντιμετωπίζεται ως πιθανή χοριοαμνιονίτιδα και αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι η χορήγηση αντιβιοτικών σε αυτήν την περίπτωση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την έκβαση της κύησης (Kenyon et al., 2004). Με τα σημερινά δεδομένα, η συζήτηση για τοκόλυση επί μακρότερο των 48 ωρών δεν μπορεί να αφορά περιστατικά με πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων. Σε αυτό το διάστημα έχει ολοκληρωθεί η γνωστή ωφέλεια και στη συνέχεια μόνο αύξηση του κινδύνου σπυλαιμίας για την ασθενή και το έμβρυο μπορεί να αναμένεται.

Η βαρεία προεκλαμψία αποτελεί επίσης αντένδειξη για τοκόλυση γιατί οι κίνδυνοι από διατήρηση της κύησης είναι μεγαλύτεροι από το πιθανό όφελος. Η τοκόλυση σε αυτήν την περίπτωση μπορεί επίσης να επιδεινώσει πιθανή αιμορραγία μετά τον τοκετό, η οποία είναι ήδη απειλούμενη λόγω των διαταραχών πήξης.

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι παρενέργειες των τοκολυτικών είναι κάθε άλλο παρά αμελητέες και ποικίλλουν σημαντικά (Πίνακας 1).

### β-αδρενεργικοί αγωνιστές

Μέχρι πρόσφατα η μόνη κατηγορία φαρμάκων με ένδειξη για θεραπεία πρόωρου τοκετού στην άδεια κυκλοφορίας τους. Αν και η ριτοδρίνη είναι το πρότυπο της αποτελεσματικότητας αναφορικά με την αναστολή του τοκετού, δεν επιβεβαιώνεται η ωφέλειά της στη βελτίωση των νεογνικών παραμέτρων (The Canadian Preterm Labor Investigators Group, 1992). Έχει πιθανώς τις περισσότερες και

**Πίνακας 1.** Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθων τοκολυτικών (τροποποιημένο από Besinger , 1997)

	<b>Στη μητέρα</b>	<b>Στο έμβryo / νεογνό</b>
<b>β-αδρενεργικοί αγωνιστές</b>	ταχυκαρδία, καρδιακή ισχαιμία, πνευμονικό οίδημα, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία	επηρεασμός της μητροπλακουντικής κυκλοφορίας, καρδιακή αρρυθμία και ισχαιμία, υπαρχνοειδής αιμορραγία, υπογλυκαιμία
<b>αναστολείς κυκλοοξυγενάσης</b>	γαστρεντερικές διαταραχές, ανοσοκαταστολή	νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, ολιγάμνιο, πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, νεογνική πνευμονική υπέρταση
<b>ανταγωνιστές ασβεστίου</b>	επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγής και ταχυκαρδία, υπόταση, κατακράτηση ύδατος, υπασβεσταιμία	επηρεασμός της μητροπλακουντικής κυκλοφορίας, οξέωση
<b>νιτροώδη</b>	υπόταση, κεφαλαλγία	πνευμονική βλάβη, υπόταση
<b>μαγνήσιο</b>	πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική καταστολή, καρδιακή ανακοπή, υπασβεσταιμία	αναπνευστική καταστολή, νεογνική ραχίτιδα, μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας
<b>ανταγωνιστές ωκυτοκίνης</b>	ναυτία, κεφαλαλγία, υπεργλυκαιμία	αναπνευστική δυσχέρεια ή άπνοια

σοβαρότερες παρενέργειες από τα συνήθη τοκολυτικά. Ενοχοποιείται αφενός μεν για μητρική ταχυκαρδία, καρδιακή ισχαιμία, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετο, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία, πνευμονικό οίδημα, αφετέρου δε για εμβρυϊκή ταχυκαρδία και καρδιακή ισχαιμία, επηρεασμό της μητροπλακουντικής κυκλοφορίας, νεογνική υπογλυκαιμία και τετραπλασιασμό κινδύνου για νεογνική υπαρχνοειδή αιμορραγία (Groome et al., 1992; Besinger et al., 1997).

#### **Αναστολείς κυκλοοξυγενάσης**

Δεν είναι εγκεκριμένη η χρήση ως τοκολυτικά. Κύριος εκπρόσωπος η ινδομεθακίνη. Η λήψη του φαρμάκου προκαλεί παρενέργειες από το γαστρεντερικό. Έχει συσχετισθεί με ολιγάμνιο, ενδοκρανιακή αιμορραγία, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, στένωση νεφρικής αρτηρίας. Προκαλεί πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου με σοβαρές επιπτώσεις στην εμβρυϊκή πνευμονική κυκλοφορία, ιδίως μετά τις 30-32 εβδομάδες. Η χρήση της σε κύηση αυτής της ηλικίας για πάνω από 48 ώρες εγκυμονεί σοβαρό κίνδυνο νεογνικής πνευμονικής υπέρτασης (Norton et al., 1993; Itabashi et al., 2003).

#### **Ανταγωνιστές ασβεστίου**

Δεν είναι εγκεκριμένη η χρήση ως τοκολυτικά. Κύριος εκπρόσωπος η νιφεδιπίνη. Προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης, αντανακλαστική ταχυκαρδία, κεφαλαλγία, κατακράτηση υγρών, υπασβεσταιμία. Στις τοκολυτικές δόσεις, που είναι υψηλότερες των συνήθων αντιυπερτασικών, είναι ακατάλληλη για υπερτασικές ασθενείς γιατί η πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι υπερβολική. Μπορεί να επηρεάσει τη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία με μηχανισμούς που δεν περιορίζονται στη μητρική υπόταση. Μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα, ιδιαίτερα σε συγχορήγηση με β-αδρενεργικούς αγωνιστές (Ferguson et al., 1989).

#### **Νιτροώδη**

Δεν είναι εγκεκριμένη η χρήση ως τοκολυτικά. Έχουν ισχυρή αντιυπερτασική δράση που μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo. Ενοχοποιούνται για κεφαλαλγία (Black et al., 1999) αλλά και ωρίμαση του τραχήλου της μήτρας (Ledingham et al., 1999). Σε in vitro πειραματικές μελέτες βρέθηκε ότι ο ενεργός τους μεταβολίτης NO και το υπεροξείδιο ενώνονται ταχέ-

ως στο κυψελιδικό υγρό προς ενώσεις που απενεργοποιούν αποτελεσματικά τον επιφανειοδραστικό παράγοντα και αυτό εγείρει υπόνοια ότι μπορεί να προκαλέσει πνευμονική βλάβη (Haddad et al., 1994).

#### **Θειϊκό μαγνήσιο**

Δεν είναι εγκεκριμένη η χρήση ως τοκολυτικό. Χωρίς να κατέχει κορυφαία θέση ως προς την τοκολυτική δράση, ανταγωνίζεται επάξια τη ριτοδρίνη ως προς τις παρενέργειες. Προκαλεί μια γενικευμένη μυοχάλαση ανταγωνιζόμενο τα ιόντα ασβεστίου κατά τη διόδό τους από τους διαύλους της κυτταρικής μεμβράνης. Η μη ειδική δράση προκαλεί πολυεστιακές παρενέργειες. Η μητέρα κινδυνεύει σε οξεία χορήγηση από εξάψεις, ναυτία, δύσπνοια, αναπνευστική καταστολή, πνευμονικό οίδημα και θόλωση διάνοιας που δυσχεραίνει τη λήψη συγκατάθεσης για ιατρικές πράξεις (Eliot, 1983; Ghia et al., 2000) ενώ σε χρόνια χορήγηση από οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση και οπτικές διαταραχές (Digre et al., 1990; Smith et al., 1992; Sameshima et al., 1997; Mittendorf et al., 2004). Το έμβρυο κινδυνεύει από βραδυκαρδία και μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (Peaceman et al., 1989) ενώ το νεογνό από αναπνευστική καταστολή, υποτονία, ραχίτιδα και αύξηση θνησιμότητας σε βάρος σώματος κατά τη γέννηση 700-1250g (Brady et al., 1967; Scudiero et al., 2000). Η ενδοφλέβια χορήγηση θειϊκού μαγνησίου απαιτεί στενή παρακολούθηση είτε με συνεχή προσδιορισμό επίπεδων Mg στον ορό είτε με συχνή κλινική εξέταση και έλεγχο αντανακλαστικών. Παρότι εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως στις ΗΠΑ για τοκόλυση, η χρήση του στην Ευρώπη περιορίζεται στην πρόληψη εκλαμπτικών κρίσεων σε βαρεία προεκλαμψία.

#### **Ανταγωνιστές ωκυτοκίνης**

Το Atosiban αποτελεί εδώ και λίγα χρόνια το δεύτερο φάρμακο με ένδειξη για θεραπεία πρόωρου τοκετού στην άδεια κυκλοφορίας του. Σε διπλές τυχαίοποιημένες μελέτες φαίνεται εξίσου αποτελεσματικό με τη ριτοδρίνη και τη νιφεδιπίνη, αλλά πλεονεκτεί ισχυρά έναντι της ριτοδρίνης στην απουσία σοβαρών παρενεργειών (Romero et al., 2000; Ingemarsson et al., 2003), όχι όμως και της νιφεδιπίνης (Coomarasamy et al., 2003). Ναυτία, κεφαλαλγία, έμετοι και υπεργλυκαιμία συσχετίστηκαν με το Atosiban αν και πολύ σπανιότερα και πολύ ηπιότερα από τη ριτοδρίνη. Σημειώνεται πάντως ότι η επίδραση στο έμβρυο και το νεογνό δεν διαφέρει από τη ριτοδρίνη ή τη μη τοκόλυση, αν αφαι-

ρεθεί η ωφέλεια από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών (The worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001). Ελπίδες καλλιεργούνται επί του παρόντος από τη χρήση του Atosiban ενδοδερμικά για τοκόλυση συντήρησης. Χάρη στην απουσία σοβαρών παρενεργειών ίσως επαληθευτούν τα πρόδρομα ευνοϊκά αποτελέσματα μιας τέτοιας αγωγής (Valenzuela et al., 2000).

#### **Συμπεράσματα**

Η τοκόλυση εξακολουθεί σήμερα να αποτελεί ένα μόνο τμήμα της θεραπείας του πρόωρου τοκετού και όχι ολοκληρωμένη αυτοτελή θεραπεία. Η χρήση της πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν τις ειδικές συνθήκες κάθε περιστατικού και τις διαθέσιμες ιατρικές υπηρεσίες, ιδιαίτερα την ύπαρξη οργανωμένης μονάδας εντατικής θεραπείας νεογνών.

Καθολική συναίνεση φαίνεται να κατέχει η χρησιμότητα τοκόλυσης για 48 ώρες σε πρόωρο τοκετό κάτω των 34 εβδομάδων κύησης, με σκοπό τη χορήγηση κορτικοστεροειδών για την ωρίμαση των εμβρυϊκών πνευμόνων ή τη μεταφορά της γυναίκας σε νοσοκομείο που διαθέτει μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών. Όλα τα υπόλοιπα περιστατικά πρέπει να διαχωριστούν σε δύο ομάδες ανάλογα με την κατάσταση των εμβρυϊκών υμένων.

Αν οι εμβρυϊκοί υμένες είναι άρρηκτοι και η ηλικία κύησης άνω των 34 εβδομάδων δε φαίνεται να υπάρχει λόγος τοκόλυσης. Αν η ηλικία κύησης είναι κάτω των 34 εβδομάδων και έχει ήδη γίνει προετοιμασία με κορτικοστεροειδή, η τοκόλυση μπορεί να επιχειρείται ή να συνεχίζεται στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων.

Αν υπάρχει πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων και η ηλικία κύησης είναι άνω των 34 εβδομάδων η τοκόλυση πρέπει να αποφεύγεται γιατί ο κίνδυνος χοριοαμνιονίτιδας είναι υψηλός. Μερικοί μάλιστα υποστηρίζουν ότι και κάτω των 34 εβδομάδων επί ρήξης εμβρυϊκών υμένων άνω των 48 ωρών πριν την έναρξη τοκετού, δεν απαιτείται ο κλασικός συνδυασμός τοκόλυσης και χορήγηση κορτικοστεροειδών γιατί το stress που προκαλεί η ρήξη των υμένων, καθώς και το ίδιο το αίτιο της ρήξης, έχουν ήδη επιφέρει ωρίμαση των εμβρυϊκών πνευμόνων με φυσικές διαδικασίες. Σε κάθε περίπτωση η τοκόλυση επί πρόωρης ρήξης εμβρυϊκών υμένων αποτελεί μια επικίνδυνη ισορροπία μεταξύ ωφέλειας και βλάβης στη μητέρα και το έμβρυο και πρέπει να αποτελεί προνόμιο εμπειρών σε παρόμοια περιστατικά ιατρών και εντός κατάλληλων νοσοκομειακών μονάδων.

## Tocolysis in pre-term labour; always safe?

K. Pantazis, E. Asimakopoulos, J. N. Bontis

1st Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Correspondence: Konstantinos Pantazis, 199, V.Olgas Str., 546 46 Thessaloniki, Greece  
Tel.: 2310 453801, M.: 6944 817588  
E-mail: konpan@med.auth.gr

### Summary

Preterm labour is the most important single determinant affecting neonatal mortality and morbidity, as well as quality of life. Although large progress has been seen in neonatal care, little has been achieved so far in the treatment of preterm labour, despite of the large number of treatments that have been tried. The traditional use of tocolysis has not been shown to improve neonatal outcome apart from two occasions: when, in a gestation smaller than 34 weeks, time is gained to allow for a full course of corticosteroids, in order to enhance lung maturation, and when there is need for in-utero transfer to a hospital that can provide neonatal intensive care. In all other cases tocolysis either fails to prolong the pregnancy or the fetal/maternal adverse effects counteract the gain from delaying labour. There is need for tissue specific tocolytics that will provide higher efficacy with fewer side effects. Oxytocin-antagonist Atosiban, which is the newest of currently available tocolytics, is a clear step forward, although the proven advantages appear to be defined to safety but not efficacy so far.

*Key words:* preterm labour, tocolysis, tocolysis contra-indications, tocolytics' adverse effects, prematurity

### Βιβλιογραφία

- Berkman, N.D., Thorp, M.J., Lohr, N.K. et al. (2003) Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188, 1648-1659.
- Besinger, R.E. and Iannucci, T.A. (1997) Tocolytic therapy. In: Elder, M.G., Lamont, R.F., Romero, R. (eds). *Preterm labor*. New York: Churchill Livingstone, pp 243-298.
- Black, R.S., Lees, C., Thompson, C. et al. (1999) Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet. Gynecol.*

94, 572-576.

- Brady, J.P.F. and William, H.C. (1967) Magnesium intoxication in a premature infant. *Pediatr.* 40, 100-102.
- Coomarasamy, A., Knox, E.M., Gee, H. et al. (2003) Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG*, 110, 1045-1049.
- Crowley, P. (2002) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*(4), CD000065. RCOG (2002) Clinical Guideline No 1(B).
- Digre, K.B., Varner, M.W. and Schiffman, J.S. (1990) Neurophthalmic effects of intravenous magnesium sulfate. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163, 1848-1852.
- Elliot, J.P. (1983) Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147, 277-284.
- Ferguson, J.E., Dyson, D.C., Holbrook, R.H. et al. (1989) Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 788-794.
- Ghia, N., Spong, C.Y., Starbuck, V.N. et al. (2000) Magnesium sulfate therapy affects attention and working memory in patient undergoing preterm labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183, 940-944.
- Groome, L.J., Goldenberg, R.L. and Cliver, S.P. (1992) Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathoagonist tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 873-879.
- Gyvetvai, K., Hannah, M.E., Hodnett, E.D. and Ohlsson, A. (1999) Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 94, 869-877.
- Haddad, I.Y., Crow, J.P., Hu, P. et al. (1994) Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am. J. Physiol.* 267, 242-249.
- Ingemarsson, I. and Lamont, R.F. (2003) An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 82, 1-9.
- Itabashi, K., Ohno, T. and Nishida, H. (2003) Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J. Pediatr.* 143, 203-207.
- Kenyon, S., Boulvain, M. and Neilson, J. (2004) Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Ledingham, M.A., Denison, F.C., Kelly, R.W. et al. (1999) Nitric oxide donors stimulate prostaglandin F (2-alpha) and inhibit thromboxane B2 production in the human cervix during the first trimester of pregnancy. *Mol. Hum. Reprod.* 5, 973-982.
- Liggins, G.C. and Howie, R.N. (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50, 515-525.
- Mittendorf, R., Pryde, P.G. and Roizen, N. (2004) Second overview of relationships between antenatal pharmacologic magnesium sulfate and neurologic outcomes in children. *J. Perinat. Med.* 32, 201-210.
- Μπόντης, Ι. και Βαβίλης, Δ. (2002) Πρόωρος τοκετός- Πρόωρη γήξη εμβρυϊκών υμένων. Στο: Βασικές Γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.

- Norton, M.E., Merrill, J., Cooper BA, et al. (1993) Neonatal complications after administration of indomethacin for preterm labor. *N. Eng. J. Med.* 329, 1602-1607.
- Peaceman, A.M., Meyer, B.A., Thorp, J.A. et al. (1989) The effect of magnesium sulphate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 771-774.
- 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.
- Sameshima, H., Higo, T., Kodama, Y. and Ikenoue, T. (1997) Magnesium tocolysis as the cause of urinary calculus during pregnancy. *J. Matern. Fetal Med.* 6, 296-297.
- Sanchez-Ramos, L. and Huddleston, J.F. (2003) The therapeutic value of maintenance tocolysis: an overview of the evidence. *Clin. Perinatol.* 30, 841-854.
- Scudiero, R., Khoshnood, B., Pryde, P.G. et al. (2000) Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet. Gynecol.* 96, 178-182.
- Smith, L.G., Burns, P.A. and Schanler, R.J. (1992) Calcium homeostasis in pregnant women receiving long-term magnesium sulfate therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 45-51.
- The Canadian Preterm Labor Investigators Group (1992) Treatment of preterm labor with the beta adrenergic agonist ritodrine. *N. Eng. J. Med.* 327, 308-312.
- The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 108, 133-142.
- Valenzuela, G.J., Sanchez-Ramos, L., Romero, R. et al. (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1184-1190.

---

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