

Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού

Θανασάς Ιωάννης, Κούκουρα Ουρανία, Κουμαντάκης Γεώργιος, Σηφάκης Σταύρος

Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης

Αλληλογραφία: Σταύρος Σηφάκης
Ούλαφ Πάλμε 228, 71410 Ηράκλειο Κρήτης
Τηλ: 2810392335, Fax: 2810392759
E-mail: sifakis@excite.com

Περίληψη

Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού παραμένει τις τελευταίες δεκαετίες σταθερή ή και ελαφρά αυξημένη, και αυτό οφείλεται στη πολυπαραγοντική αιτιολογία του, στην ευρεία διάδοση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και στην περιορισμένη αποτελεσματικότητα των τοκολυτικών παραγόντων. Η περιγεννητική νοσηρότητα που συνοδεύει τον πρόωρο τοκετό έχει μειωθεί χάρη σε μια σειρά από παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους πιθανά ευρίσκεται και η χρήση των τοκολυτικών φαρμάκων που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να αναστείλουν τον αληθινό πρόωρο τοκετό για βραχύ χρονικό διάστημα και να δώσουν τη δυνατότητα στην ευεργετική δράση των κορτικοστεροειδών. Εντούτοις, η προωρότητα εξακολουθεί να αποτελεί ένα μείζον και πάντα επίκαιρο μαιευτικό πρόβλημα, αφού ευθύνεται περισσότερο από κάθε άλλη κλινική οντότητα της κύησης για την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Στην παρούσα εκτενή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, περιγράφονται ο μηχανισμός δράσης, η δοσολογία, η φαρμακοκινητική, η κλινική αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των παλαιότερων και νεότερων τοκολυτικών παραγόντων, καθώς επίσης και το όφελος από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού και την πρόληψη ή περιορισμό των συνεπακόλουθων συνεπειών.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, τοκόλυση, β-αδρενεργικοί αγωνιστές, θειικό μαγνήσιο

Εισαγωγή

Ως πρόωρος τοκετός (ΠΤ) ορίζεται η παρουσία συστολών της μήτρας σε ηλικία κύησης μικρότερη της 37ης εβδομάδας, επαρκούς έντασης και διάρκειας για να προκαλέσουν αλλαγές στη διαστολή και την

εξάλειψη του τραχήλου (AGOG, 1995). Η συχνότητα του ΠΤ πιθανά έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια κυρίως λόγω της αύξησης των πολύδυμων κύσεων από την ευρεία διάδοση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Ballabh et al., 2003; Russel et al., 2003). Με βάση πρόσφατα στοιχεία η συχνό-

τητα εμφάνισης ΠΤ ανέρχεται στο 12.5%, στις ΗΠΑ, στο 8% στην Ευρώπη, ενώ σε αναπτυσσόμενες χώρες (Βραζιλία κ.ά) αφορά το 25% του συνόλου των κήσεων (Martin et al., 2005), εξακολουθώντας να αποτελεί την κύρια αιτία της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (RCOG, 2005).

Παρά την εκτεταμένη ερευνητική προσπάθεια, οι αιτιολογικοί μηχανισμοί του ΠΤ δεν έχουν γίνει ακόμα πλήρως κατανοητοί (Matthieu and Moutquin, 2000). Σημειώθηκε όμως σημαντική πρόοδος, ιδιαίτερα κατά την τελευταία δεκαετία, στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας και παθοφυσιολογίας του ΠΤ που επέτρεψε καλύτερες δυνατότητες παρέμβασης στην πρόληψη, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Έτσι, ανεξάρτητα από τους υποκείμενους αιτιολογικούς μηχανισμούς, σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΠΤ θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει τη χορήγηση τοκολυτικών, αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών φαρμάκων (Gibbs and Eshenbach, 1997; Crowley, 2003).

Τοκολυτική αγωγή

Πριν παρουσιαστούν τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί και τα μεταξύ τους συγκριτικά αποτελέσματα, θα πρέπει να αναφερθεί ο τρόπος με τον οποίο αναλύονται τα δεδομένα που παρουσιάζονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία από τις ποικίλες μεθόδους φαρμακευτικής αντιμετώπισης του ΠΤ. Το θεραπευτικό όφελος ενός τοκολυτικού φαρμάκου - ή μίας θεραπευτικής παρέμβασης - αξιολογείται με βάση την αναστολή του τοκετού πριν από τις 34 ή τις 37 εβδομάδες, με την εκτίμηση του χρονικού διαστήματος καθυστέρησης του τοκετού και τέλος με το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται να παρουσιαστούν τα δεδομένα αυτά και να δοθούν οι κατευθυντήριες γραμμές για την καθημερινή κλινική πράξη όπως προκύπτουν από την αξιολόγησή τους.

Η θεραπεία με τοκολυτικά φάρμακα έχει ένδειξη σε κάθε περίπτωση που οι πρόωρες συστολές της μήτρας συνεχίζονται παρά τον κλινικοστατισμό και την ενυδάτωση της εγκύου - μέθοδοι οι οποίες στο παρελθόν ήταν ευρέως διαδεδομένες, αλλά σήμερα δεν θεωρούνται ιδιαίτερα αποτελεσματικές (Sosa et al., 2004; Stan et al., 2002). Τα φάρμακα τα οποία χορηγούνται για την αντιμετώπιση του ΠΤ, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) εκείνα που χορηγούνται στην οξεία φάση (επαπειλούμενος ΠΤ), και β) εκείνα που χορηγούνται σε κατα-

στάσεις που δεν υπάρχουν συστολές μήτρας, για την πρόληψη του ΠΤ σε κήσεις υψηλού κινδύνου ή αφού έχει προηγηθεί ένα επεισόδιο πρόωρων συστολών που αναχαιτίστηκαν επιτυχώς. Θα πρέπει να τονιστεί πως στην πραγματικότητα η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΠΤ δεν είναι αιτιολογική αλλά συμπτωματική και κατά συνέπεια η αναστολή/διακοπή των κλινικά εγκατεστημένων πρόωρων συστολών είναι συχνά δύσκολο να επιτευχθεί. Συνεπώς οι θεραπευτικοί στόχοι θα πρέπει πρωτίστως να είναι η καθυστέρηση του τοκετού για τουλάχιστον 48 ώρες, ώστε αφενός να δράσουν τα κορτικοστεροειδή που έχουν χορηγηθεί και αφετέρου να επιτραπεί η ασφαλής μεταφορά της μητέρας σε κέντρο που διαθέτει Μονάδα Πρόωρων Νεογνών (Crowley, 2003; RCOG, 2002). Δευτερευόντως, να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά - εάν υπάρχει - η προφανής αιτία των πρόωρων συστολών (π.χ. πυελονεφρίτιδα, ενδοκοιλιακή φλεγμονή) με στόχο τη συνέχιση επί μακρόν της κήσης ή όσο το δυνατόν πλησιέστερα στην 37η εβδομάδα. Θεωρητικά τοκολυτική αγωγή ενδείκνυται σε κάθε περίπτωση πρόωρων συστολών σε εγκυμοσύνη 24-34 εβδομάδων, όπου το έμβρυο δεν παρουσιάζει εμφανείς ανατομικές ανωμαλίες, η διαστολή του τραχήλου είναι μικρότερη από 4 εκατοστά, η εξέλιξη λιγότερο από 80% και οι εμβρυϊκοί υμένες είναι άρρηκτοι. Στα περισσότερα κέντρα τηρείται το ανώτερο όριο των 34 εβδομάδων για τη χορήγηση τοκολυτικής αγωγής. Δε γίνεται όμως το ίδιο σχετικά με το κατώτερο όριο ηλικίας κήσης, παρά το ότι στη βιβλιογραφία τονίζεται ότι η τοκόλυση έχει θέση μετά την 24η εβδομάδα, όταν δηλαδή το έμβρυο έχει πιθανότητες να επιβιώσει με την κατάλληλη υποστήριξη σε εξειδικευμένο κέντρο. Σε μικρότερη ηλικία κήσης τα περιγεννητικά αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα φτωχά και συνεπώς η χορήγηση τοκολυτικής αγωγής δεν υποστηρίζεται (Goldenberg, 2002). Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι στις περιπτώσεις πρόωρης ρήξης των εμβρυϊκών υμένων - που αντιπροσωπεύει μεγάλο αριθμό κήσεων με απειλούμενο ή εγκατεστημένο ΠΤ - η εφαρμογή της τοκολυτικής αγωγής σε συνδυασμό με χορήγηση αντιβιοτικών, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και το όφελος της αγωγής αυτής είναι υπό αμφισβήτηση (Kenyon et al., 2004). Τέλος, η εγκατεστημένη χοριοαμνιονίτιδα, η βαριά προεκλαμψία, η σοβαρού βαθμού αιμορραγία (σε προδρομικό πλακούντα ή αποκόλληση του πλακούντα), αλλά και η σοβαρή πλακουντιακή ανεπάρκεια που σχετίζεται με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, αποτελούν επιπλεγμένες καταστάσεις της κήσης,

όπου η τοκόλυση δεν έχει ένδειξη, αφού ο κίνδυνος από τη διατήρηση της εγκυμοσύνης είναι μεγαλύτερος από το προσδοκώμενο όφελος (Lamont and the International Preterm Labour Council, 2003). Συγκριτικά με την περασμένη δεκαετία, σήμερα υπάρχει σχεδόν διπλάσιος αριθμός διαθέσιμων τοκολυτικών φαρμάκων (Πίνακας 1). Τα σκευάσματα τα οποία περισσότερο έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν είναι τα βήτα-συμπαθητικομιμητικά και το θειικό μαγνήσιο. Η χορήγηση όλων των τοκολυτικών παραγόντων στοχεύει – όπως προαναφέρθηκε - στην βραχυπρόθεσμη αναστολή του ΠΤ για τουλάχιστον 48 ώρες με σκοπό τη δράση των κορτικοστεροειδών και τη μεταφορά της εγκύου σε τριτοβάθμιο κέντρο (τοκόλυση οξείας φάσης) (Crowley, 2000; RCOG, 2002). Η ικανότητα των παραγόντων αυτών να επιτυγχάνουν μακροπρόθεσμα την παράταση της εγκυμοσύνης έως και ή μετά την 34η-37η εβδομάδα (χρόνια τοκόλυση) αμφισβητείται και δεν έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά. (Berkman et al., 2003; Sanchez-Ramos and Huddleston, 2003). Θεωρητικά, η επιτυχής «χρόνια τοκόλυση» είναι εκείνη που θα μπορούσε να ελαττώσει ουσιαστικά την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Newton, 2006). Συνεπώς, η αποτελεσματικότητα στην ουσιαστική παράταση της κύησης καθώς και το προφίλ ασφάλειας των σκευασμάτων αυτών αποτελούν ζητήματα που απασχολούν ακόμη τη σύγχρονη βιβλιογραφία.

A. Βήτα συμπαθητικομιμητικά

Οι αγωνιστές των β-υποδοχέων (β-συμπαθητικομιμητικά ή β-αδρενεργικοί αγωνιστές ή διεγέρτες των β-αδρενεργικών υποδοχέων) έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο από κάθε άλλο φαρμακευτικό παράγοντα για την αναστολή του ΠΤ. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται φάρμακα, όπως η ριτοδρίνη, η τερβουταλίνη, η σαλβουταμόλη, η εξοπρεναλίνη, η φαινοτερόλη κ.ά. Η κλινική δράση της υδροχλωρικής ριτοδρίνης έχει μελετηθεί εκτεταμένα από τις αρχές της δεκαετίας του '80 και έχει λάβει τη σχετική έγκριση του FDA (Barden et al., 1980). Η τερβουταλίνη έχει επίσης ευρύτατα χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη (Travis and McCullough, 1993).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Τα β-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα δρουν στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς προκαλώντας τη διέγερση τόσο των β1 όσο και των β2 υποδοχέων στα

Πίνακας 1: Τα τοκολυτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σήμερα

1	Βήτα – συμπαθητικομιμητικά
2	Θειικό μαγνήσιο
3	Αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών
4	Νιτροώδη
5	Ανταγωνιστές ασβεστίου
6	Ανταγωνιστής υποδοχέων ωκυτοκίνης
7	Προγεστερόνη

διάφορα συστήματα του οργανισμού. Η τοκολυτική δράση τους στηρίζεται στην εκλεκτική διέγερση των β2 υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες του μυομητρίου ενεργοποιώντας την αδενοκυκλάση η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP). Η cAMP προκαλεί ελάττωση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου που είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση της κινάσης της μυοσίνης, παρεμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό του συμπλέγματος ακτίνης-μυοσίνης που προάγει τη συστολή. Συνεπώς η τοκολυτική δράση των αγωνιστών των β-υποδοχέων αφορά την παρεμπόδιση της συσταλτικότητας των λείων μυϊκών ινών της μήτρας (Hearne and Nagey, 2000).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των β-αγωνιστών μελετήθηκαν εκτεταμένα στις αρχές της περασμένης δεκαετίας (Caritis et al., 1990; Caritis et al., 1991). Η ριτοδρίνη και η τερβουταλίνη μεταβολίζονται στο ήπαρ σε θεικές ή γλυκουρονικές μορφές και αποβάλλονται στα ούρα αναλλοίωτες ή στην συνδεδεμένη τους μορφή. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημίσειας ζωής για τη ριτοδρίνη είναι 150 λεπτά και για την τερβουταλίνη 3.7 ώρες. Διαπιστώθηκε ότι και οι δύο τοκολυτικοί παράγοντες διαπερνούν ταχύτατα τον πλακούντα και είναι δυνατό να επηρεάσουν την ενδομήτρια κατάσταση του εμβρύου.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η χορήγηση των β-αδρενεργικών παραγόντων μπορεί να γίνει παρεντερικά (ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, υποδόρια) ή από το στόμα. Η ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δυνατή δόση η οποία προοδευτικά μπορεί να αυξηθεί μέχρι να σταματήσουν οι συστολές της μήτρας για τουλάχιστον μία ώρα (Πίνακας 2). Στη συνέχεια η έγχυση του φαρμάκου θα πρέπει να ελαττώνεται προοδευ-

Πίνακας 2: Το δοσολογικό σχήμα χορήγησης ριτοδρίνης και τερβουταλίνης.

αγωνιστής των β-υποδοχέων	αρχική δόση	μέγιστη δόση	δόση συντήρησης
ριτοδρίνη	0.05-0.10 mg/1ώρα ΕΦ	0.35 mg/1ώρα ΕΦ	10-20 mg per os/3-4 ώρες
τερβουταλίνη	0.01-0.15 mg/1ώρα ΕΦ	0.025 mg/1ώρα ΕΦ	2 mg per os/3-4 ώρες

τικά μέσα σε διάστημα 12 ωρών, μετά το οποίο θα πρέπει να διακόπτεται. Τριάντα λεπτά πριν από τη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης συνιστάται η έναρξη της από του στόματος θεραπείας για 24-48 ώρες (Besinger and Iannucci, 1997).

Η από του στόματος συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής μετά από την επιτυχή αντιμετώπιση ενός επεισοδίου απειλούμενου ΠΤ δεν φαίνεται να τεκμηριώνεται επιστημονικά. Οι Dodd και συν. (2006) αναλύοντας τα συγκριτικά αποτελέσματα της από του στόματος θεραπείας συντήρησης με β-συμπαθομιμητικά (ριτοδρίνη, τερβουταλίνη) έναντι της χορήγησης placebo, εναλλακτικής τοκολυτικής θεραπείας ή καθόλου θεραπείας έδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της εμφάνισης ΠΤ καθώς και στο περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον η θεραπεία συντήρησης με υποδόρια αντλία τερβουταλίνης - η οποία προτάθηκε για τη μείωση του αριθμού των υποτροπών των πρόωρων συστολών - δεν αποδείχθηκε να συμβάλει στην παράταση της διάρκειας της κύησης (Nanda et al., 2002).

Η κλινική αποτελεσματικότητα του καθενός ξεχωριστά από τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές. Σε μελέτη που συνέκρινε την κλινική αποτελεσματικότητα των διαφόρων φαρμακευτικών παραγόντων εκτιμήθηκε ο συνολικός αριθμός των γυναικών που διατήρησαν την εγκυμοσύνη μετά από 48 ώρες και 7 ημέρες, και δεν απέδειξε υπεροχή κανενός παράγοντα έναντι του άλλου (Finnstrom et al., 1997). Η πλειοψηφία των μελετών δείχνουν ότι με τη χορήγηση των β-αδρενεργικών αγωνιστών σε γυναίκες με έναρξη συστολών ενδεικτικών αληθούς ΠΤ επιτυγχάνεται συνήθως η αναστολή τους, αλλά δεν παρατείνεται η κύηση για περισσότερο από 48 ώρες ή μερικές ημέρες (Higby et al., 1993). Συνεπώς, παρά τη χορήγηση διαφορετικών σκευασμάτων της ομάδας αυτής και παρά τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και τις οδούς χορήγησης υποστηρίζεται ότι τελικά μειώνεται η συχνότητα του ΠΤ καθώς και συνολικά η περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα της προωρότητας (Rozenberg, 2001; King et al., 1998).

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo-νεογνό θεωρούνται κυρίως ως το αποτέλεσμα είτε της ταχείας έγχυσης είτε της αυξημένης συγκέντρωσης του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Σήμερα πάντως και ανεξάρτητα από τον ρυθμό χορήγησης ή τη συγκέντρωση στο αίμα της εγκύου, η χρήση των β2-αδρενεργικών αγωνιστών έχει σημαντικά περιορισθεί λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στη συνέχεια. Η συχνότητα της εμφάνισης των παρενεργειών αυτών (Πίνακας 3) δεν παρουσιάζει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα τρία ευρύτερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα της κατηγορίας αυτής (Chan et al., 2006).

Εκτός από τις παραπάνω συχνές αλλά σχετικά ήπιες παρενέργειες, στη βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί σοβαρότερες επιπλοκές, όπως περιπτώσεις με πνευμονικό οίδημα (Lamont, 2000) και μητρικός θάνατος (Hudgens and Conradi, 1993). Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι τα β-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα διαπερνούν ελεύθερα τον πλακούντα και είναι δυνατό να προκαλέσουν στο έμβryo-νεογνό καρδιαγγειακές και μεταβολικές επιπλοκές ανάλογες με αυτές της μητέρας (Hudgens and Conradi, 1993). Έτσι έχουν περιγραφεί διαταραχές στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, καρδιακή αρρυθμία, παροδική ταχυκαρδία (το συνηθέστερο εύρημα), καρδιακή ισχαιμία, υπογλυκαιμία, υπερινσουλιναιμία, καθώς και υπαραχνοειδής αιμορραγία, της οποίας ο σχετικός κίνδυνος τετραπλασιάζεται (Groome et al., 1992). Η αυξημένη συχνότητα παρενεργειών και η σοβαρότητα κάποιων από αυτών οδήγησε στην ανάγκη να προταθεί η στενή παρακολούθηση των εγκύων που ευρίσκονται σε αγωγή με β-συμπαθητικομιμητικά σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, με σκοπό την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών (RCOG, 1997), (Πίνακας 4).

Η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από πολλά χρόνια χορήγησης των β-αδρενεργικών

Πίνακας 3. Η συγκριτική συχνότητα εμφάνισης των κυριότερων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των τριών πιο ευρέως χρησιμοποιούμενων β-αδρενεργικών αγωνιστών στην τοκολυτική αγωγή (Chan et al., 2006).

Ανεπιθύμητες Ενεργειες (%)	ΡΙτοδρίνη (n=121)	Τερβουταλίνη (n=129)	Σαλβουταμόλη (n=122)	P - value
Δύσπνοια	11.6	6.2	1.6	0.007
Κεφαλαλγία	14.9	14.0	21.3	0.240
Ναυτία	16.5	13.2	13.9	0.797
Αίσθημα παλμών	24.0	9.3	12.3	0.003
Ταχυκαρδία	72.7	75.2	77.9	0.650
Τρόμος	14.0	17.8	12.3	0.449
Έμετοι	21.5	15.5	25.4	0.148
Υποκαλιαιμία	6.6	4.7	5.7	0.797

αγωνιστών στην αντιμετώπιση του ΠΤ, οδήγησαν στον συμπεράσμα ότι χαρακτηρίζονται από χαμηλό προφίλ ασφάλειας. Το 2002 το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων της Μεγάλης Βρετανίας στις κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση του ΠΤ, δεν θεωρεί πλέον τα φάρμακα αυτά σαν επιλογή πρώτης γραμμής, λόγω του υψηλού ποσοστού ανεπιθύμητων ενεργειών στη μητέρα και στο έμβρυο (RCOG, 2002), και τη θέση αυτή στηρίζουν και άλλες καλά τεκμηριωμένες βιβλιογραφικές αναφορές (Koks et al., 1998; Hannah, 2000; Rozenberg, 2001). Όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια, σήμερα συστήνεται η χορήγηση άλλων σκευασμάτων (ανταγωνιστές της οξυτοκίνης, αναστολείς διαύλων ασβεστίου) τα οποία έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές αλλά συνοδεύονται από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (RCOG, 2002).

B. Θεϊκό μαγνήσιο

Το θεϊκό μαγνήσιο για πολλά χρόνια αποτελούσε τοκολυτικό φάρμακο πρώτης γραμμής, κυρίως στις ΗΠΑ αλλά και σε πολλά άλλα κέντρα, παρόλο που η τοκολυτική του δράση δεν είχε επίσημα εγκριθεί (Grether et al., 1998; Walsh et al., 1998). Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης του είναι αυτός του ανταγωνιστή ασβεστίου στην είσοδό του στα κύτταρα του μυομητρίου. Έτσι, το θεϊκό μαγνήσιο σε υψηλές συγκεντρώσεις αυξάνει τη δραστηριότητα της ATP-άσης του μαγνησίου-ασβεστίου η οποία προάγει την έξοδο του ασβεστίου από τις λείες μυϊκές ίνες, ελαττώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδά του, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της συσταλτικότητας των λείων μυϊκών ινών της μήτρας (Hearne and Nagey, 2000).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η χορήγηση του θεϊκού μαγνησίου μπορεί να γίνει ενδοφλέβια ή δια της στοματικής οδού. Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα περιλαμβάνει αρχικά μία εφάπαξ (bolus) δόση 4 γραμ. ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1, 2 ή 3 γραμ. ανά ώρα, οδηγώντας σε συγκεντρώσεις στον ορό 4.0, 5.0 ή 6.4 mg/dl αντίστοιχα. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί το σχήμα της αρχικής εφάπαξ δόσης 4 γραμ. σε διάστημα περίπου 20 λεπτών φτάνοντας στη μέγιστη δόση των 4-6 γραμ. ανά ώρα ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 1 γραμ. από το στόμα κάθε 2-4 ώρες (Besinger and Iannucci, 1997). Σχετικά πρόσφατα οι Crowther & Moore (2000) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να καταδεικνύουν σημαντική διαφορά μεταξύ της θεραπείας συντήρησης με μαγνήσιο έναντι αυτής με placebo ή με καθόλου θεραπεία ή με εναλλακτική τοκολυτική θεραπεία (ριτοδρίνη ή τερβουταλίνη) στην αποφυγή του ΠΤ μετά από ένα οξύ επεισόδιο πρόωρων συστολών της μήτρας. Επιπλέον πρέπει να σημειωθεί ότι και η από του στόματος συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής δεν είναι αποτελεσματική.

Η φυσιολογική συγκέντρωση του μαγνησίου στον ορό των εγκύων γυναικών είναι 1.8+0.6 mg/dl. Παρόλο που έχει υποστηριχθεί ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της επιτυχούς τοκόλυσης και των επιπέδων μαγνησίου στον ορό (Madden et al., 1990), κλινικές μελέτες έχουν δείξει ικανοποιητικό τοκολυτικό αποτέλεσμα σε συγκεντρώσεις μεταξύ 5-7.5 mg/dl. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις είναι δυνατό να προκαλέσουν σοβαρά κλινικά προβλήματα στη μητέρα και το έμβryo-νεογνό, όπως θα παρουσιαστεί στη συνέχεια.

Πίνακας 4. Κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης των εγκύων γυναικών που ευρίσκονται σε αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση β-συμπαθητικομιμητικών παραγόντων (RCOG, 1997)

Μέτρηση ΑΠ και σφύξεων κάθε 15 λεπτά
Ακρόαση θώρακα κάθε 4 ώρες
Αυστηρή καταμέτρηση ισοζυγίου υγρών
Αιματοκρίτης, ουρία και ηλεκτρολύτες κάθε 24 ώρες
Μέτρηση σακχάρου κάθε 4 ώρες

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι πρώτες μελέτες για την εδραίωση της τοκολυτικής δράσης του θειικού μαγνησίου αφορούσαν στη σύγκρισή του με τη ριτοδρίνη και τους άλλους β-αδρενεργικούς αγωνιστές και έδειξαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα, αλλά με σαφώς λιγότερες παρενέργειες στις γυναίκες που έλαβαν θειικό μαγνήσιο (Beal et al., 1985; Hollander et al., 1987). Μεταγενέστερα, ο Mittendorf και συν (1997) με την ανάλυση των αποτελεσμάτων της MagNET μελέτης (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial) έδειξαν ότι η τοκολυτική δράση του θειικού μαγνησίου είναι συγκρίσιμη με αυτή των β-αδρενεργικών αγωνιστών, των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και των αναστολέων της συνθετάσης των προσταγλανδινών, χωρίς όμως να παρέχονται επαρκή στοιχεία για το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου. Το 2003 ο Crowther και συν. συγκρίνοντας την τοκολυτική δράση του θειικού μαγνησίου έναντι του placebo ή καθόλου θεραπείας ή εναλλακτικής τοκολυτικής θεραπείας κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι αναποτελεσματικό στην αποφυγή του ΠΤ, και επιπλέον, η χρήση του έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά νεογνικής θνησιμότητας. Σήμερα, παρότι σε πολλά κέντρα των ΗΠΑ εξακολουθεί να αποτελεί τοκολυτικό πρώτης γραμμής, η χρήση του γενικά έχει περιορισθεί και αφορά κυρίως περιπτώσεις βαριάς προεκλαμψίας με σκοπό την πρόληψη των εκλαμπτικών κρίσεων. Γενικότερα, η χρήση του στην αντιμετώπιση του ΠΤ έχει περιορισθεί κυρίως λόγω των αυξημένων ποσοστών επιπλοκών (Peaceman et al., 1989; Gordon and Iams, 1995; Ghia et al., 2000; Scudiero et al., 2000; Mittendorf et al., 2004) και με δεδομένη την εισαγωγή και χρήση νεώτερων τοκολυτικών με καλύτερο προφίλ ασφαλείας.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ενδοφλέβια χο-

ρήγηση μαγνησίου λόγω της μη ειδικής δράσης του αφορούν ποικίλα συστήματα τόσο στην έγκυο, όσο και στο έμβρυο-νεογνό. Η οξεία χορήγηση του και ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις είναι δυνατό να προκαλέσει στη μητέρα εξάψεις, ναυτία, έμετο, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, καταστολή του αναπνευστικού, πνευμονικό οίδημα ή και λήθαργο (Ghia et al., 2000), ενώ η χρόνια χορήγηση έχει ενοχοποιηθεί για οστεοπόρωση, νεφρολιθίαση και οπτικές διαταραχές (Mittendorf et al., 2004). Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας με μαγνήσιο - και με δεδομένο ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με επίπεδα στον ορό σχετικά πλησίον αυτών στα οποία προκαλείται αναπνευστική και καρδιακή καταστολή - απαιτείται στενή παρακολούθηση της εγκύου, είτε με συνεχή προσδιορισμό των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό, είτε με κλινική εξέταση και έλεγχο των αντανακλαστικών. Ο κίνδυνος για το έμβρυο συνήθως αφορά στην εμφάνιση βραδυκαρδίας και την μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (Peaceman et al., 1989; Gordon and Iams, 1995). Το νεογνό τέλος είναι δυνατό να εμφανίσει αναπνευστική καταστολή, υποτονία και αυξημένη θνησιμότητα (Scudiero et al., 2000). Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τις κυριότερες από τις ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες.

Γ. Αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών

Οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών (ινδομεθακίνη, σουλινδάκη, και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναστολή του ΠΤ. Ο κυριότερος - και καλύτερα μελετημένος - εκπρόσωπος είναι η ινδομεθακίνη, ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με ισχυρή ανασταλτική δράση στη σύνθεση προσταγλανδινών η οποία χρησιμοποιήθηκε εναλλακτικά ως τοκολυτικός παράγοντας από τις αρχές της δεκαετίας του '70 (Gamissans and Balasch, 1993).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδι-

Πίνακας 5. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τοκόλυση με θειικό μαγνήσιο.

ΜΗΤΕΡΑ	ΕΜΒΡΥΟ – ΝΕΟΓΝΟ
Εξάψεις, ναυτία, έμετοι	Βραδυκαρδία
Αίσθημα παλμών	Μείωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού
Δύσπνοια	Ελάττωση των αναπνευστικών κινήσεων
Αναπνευστική καταστολή	Υπασβεσταμία
Πνευμονικό οίδημα	Υπερμαγνησαιμία
Θόλωση διάνοιας, λήθαργος	Καταστολή του αναπνευστικού
Περιφερική αγγειοδιαστολή	Ελάττωση του μυϊκού τόνου
Υπερμαγνησαιμία, υπασβεσταμία	Ραχίτιδα
Ξηρότητα στόματος	Ειλεός από μηκόνιο
Δυσκοιλιότητα	Αύξηση της θνησιμότητας σε νεογνά με βάρος
Οστεοπόρωση	γέννησης 700-1250 γραμ.
Νεφρολιθίαση	
Οπτικές διαταραχές	

νών (Prostaglandin Synthetase Inhibitors – PSI) αδρανοποιούν την κυκλοοξυγενάση, το ένζυμο που ρυθμίζει την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος στις προσταγλανδίνες PGE και PGF (Slater et al., 1995). Είναι γνωστό ότι οι τελευταίες προάγουν τη συσπαστικότητα του μυομητρίου και συμβάλλουν στο μηχανισμό έναρξης του τοκετού. Επιπλέον οι PSI δρουν εμποδίζοντας την απελευθέρωση του ενδοκυττάρου ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο μειώνοντας την παραγωγή προσταγλανδινών και αναστέλλοντας έτσι τη συσταλτική δραστηριότητα της μήτρας (Hearne and Nagey, 2000; Sawdy et al., 1998). Ειδικότερα όσο αφορά την ινδομεθακίνη, μετά τη δόση εφόδου απορροφάται ταχέως, μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σε 1-2 ώρες, ταχύτερα δε μέσω της χορήγησης από το ορθό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στον ορό της μητέρας είναι 2.2 ώρες, ενώ στην εμβρυϊκή κυκλοφορία είναι σημαντικά μεγαλύτερος (Gordon and Samuels, 1995).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η κλινική αποτελεσματικότητα της ινδομεθακίνης εκτιμήθηκε με συγκριτικές μελέτες. Αρχικά οι Niebyl και συν. το 1980 συγκρίνοντας την ινδομεθακίνη με placebo διαπίστωσαν στατιστικά υψηλότερη συχνότητα αναστολής του τοκετού μέχρι και 48 ώρες από την έναρξη της θεραπείας. Αργότερα, οι

Besinger και συν. (1991) συγκρίνοντας την τοκολυτική δράση της ινδομεθακίνης έναντι αυτής της ριτοδρίνης διαπίστωσαν ότι και οι δύο φαρμακευτικές ουσίες είναι αποτελεσματικές στην καθυστέρηση του τοκετού, αλλά η ινδομεθακίνη είχε λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε άλλη μελέτη η ινδομεθακίνη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νεογνικών επιπλοκών σε παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ της 24ης και 31ης εβδομάδας (Gardner et al., 1996). Εντούτοις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακευτική αυτή ουσία και αφορούν κυρίως το έμβρυο-νεογνό είναι αξιοσημείωτες (Πίνακας 6) και σχετίζονται περισσότερο με αυξημένες δόσεις και παρατεταμένη χρήση (Morales and Madhav, 1993; Norton et al., 1993; Highby and Suiter, 1999; Itabashi et al., 2003). Σημειώνεται δε ότι ο κίνδυνος πρόωρης σύγκλεισης του αρτηριακού πόρου και νεογνικής πνευμονικής υπέρτασης, είναι σημαντικός όταν χορηγείται σε έγκυες μεταξύ 30ης και 32ης εβδομάδας και για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 48 ώρες (Morales and Madhav, 1993; Norton et al., 1993; Highby and Suiter, 1999; Itabashi et al., 2003).

Η χορήγηση της ινδομεθακίνης μπορεί να γίνει από το στόμα ή το ορθό. Η αρχική δόση (δόση εφόδου) είναι 50-100 mg και επανάληψη της δόσης μία ώρα μετά, εάν οι πρόωρες συστολές της μήτρας δε σταματήσουν. Εάν οι συστολές επιμένουν, η δόση εφόδου συνήθως ακολουθείται από 25-50 mg κάθε 4 ώρες για μέγιστο χρονικό διάστημα 2 ημερών. Η μέγιστη χορηγούμενη ημερήσια δόση δεν πρέπει όμως να υπερβαίνει τα 200 mg (Goldenberg, 2002). Σημα-

Πίνακας 6. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την τοκολυτική δράση της ινδομεθακίνης.

Ολιγάμνιο
Ενδοκρανιακή αιμορραγία
Νεκρωτική εντεροκολίτιδα
Στένωση της νεφρικής αρτηρίας
Πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας νεογνών
Βρογχοπνευμονική δυσπλασία
Νεογνική πνευμονική υπέρταση

ντικό σημείο είναι η εκτίμηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτή, καθώς και ο έλεγχος της αιματικής ροής στον αρτηριακό πόρο, με Doppler υπερηχογραφία. Σε κάθε περίπτωση που θα διαπιστωθεί ολιγάμνιο η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Η σουλινδάκη είναι ένας νεότερος αναστολέας της προσταγλανδινικής συνθετάσης. Σχετίζεται στενά με την ινδομεθακίνη ως προς τη δομή και το μηχανισμό δράσης και αναστέλλει την COX-1 και την επαγωγίμη μορφή της κυκλοοξυγενάσης (COX-2). Οι Carlan και συν. (1992) συγκρίνοντας την τοκολυτική δράση της σουλινδάκης με αυτήν της ινδομεθακίνης διαπίστωσαν ότι έχουν την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα, αλλά η πρώτη φαίνεται να έχει λιγότερες παρενέργειες στο νεογνό. Εντούτοις οι Kramer και συν (1999) έδειξαν ότι και η σουλινδάκη μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και επιπλέον πως σχετίζεται με ανεπάρκεια στη τριγλώχινα βαλβίδα καθώς και μείωση των αντιστάσεων στη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το συγκεκριμένο φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή, αφού δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να καθορίζουν επακριβώς τις επιδράσεις του στο έμβρυο (Kramer et al., 1999). Λίγες μελέτες υπάρχουν για την τοκολυτική δράση άλλων σκευασμάτων της κατηγορίας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών. Σε μελέτες σε πειραματόζωα το naproxen δεν φαίνεται να προκαλεί αναστολή του τοκετού στις συνήθεις δόσεις 25mg/kgf (Hahn et al., 1984). Η diclophenac, δεν φαίνεται να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την ινδομεθακίνη στην αναστολή του ΠΤ, σε αντίστοιχες μελέτες σε ποντίκια (Lee et al., 2003). Υποστηρίζεται πως οι νεότεροι COX-2 εκλεκτικοί αναστολείς πιθανά παρέχουν τοκολυτικό αποτέλεσμα χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των παλιότερων φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας, αλλά χωρίς ακόμη να έχει επαρκώς

τεκμηριωθεί. Ειδικότερα όσον αφορά τη νιμεσουλίδη, οι δόσεις που χορηγήθηκαν σε μελέτη 36 περιστατικών δεν ήταν αρκετές για να αναστείλουν την COX-1 στη μητέρα και φαίνεται ότι ο στόχος αυτός απαιτεί πολυήμερη αγωγή. Τέλος η νιμεσουλίδη έχει μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής και έτσι είναι πιθανό οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το έμβρυο να εμφανιστούν μέχρι και 21 ημέρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου (Groom et al., 2000). Συμπερασματικά και με βάση τα βιβλιογραφικά στοιχεία, φαίνεται πως οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης εμφανίζουν θεραπευτικό όφελος στην αναχαίτιση του ΠΤ, αλλά χρειάζονται περισσότερα στοιχεία από μεγαλύτερες και καλά σχεδιασμένες-τεκμηριωμένες μελέτες για να εξαχθούν επαρκή συμπεράσματα για το προφίλ ασφάλειας της χορήγησής τους και οι όποιες επιδράσεις στη μητέρα, και το έμβρυο-νεογνό (King et al., 2005).

Δ. Νιτροώδη

Το οξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί ένα ισχυρό ενδογενές μυοχαλαρωτικό, με δράση στις λείες μυϊκές ίνες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να επηρεάσει έμμεσα τη διαδικασία έναρξης του τοκετού με τη δράση του στο ένζυμο κυκλοοξυγενάση αλλά και με την αναστολή των συστολών της μήτρας που προκαλούνται από τη δράση της προσταγλανδίνης F2a όταν τα επίπεδα της προγεστερόνης στον μητρικό ορό πέφτουν (Denness et al., 1997; Dong et al., 1997). Ο ρόλος που μπορεί να έχει στην αντιμετώπιση του ΠΤ δεν έχει ακριβώς αποσαφηνισθεί και η τοκολυτική του χρήση δεν έχει επίσημα εγκριθεί. Λόγω της ισχυρής ανασταλτικής δράσης που έχει το NO στη μυϊκή σύσπαση, ουσίες όπως το τρινιτρικό γλυκερίδιο και η νιτρογλυκερίνη - που χαρακτηρίζονται ως «δότες NO» - έχουν χρησιμοποιηθεί για να αναστείλουν την πρόωρη μιομητρική δραστηριότητα. Μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας έδειξαν ότι η χορήγηση τρινιτρικού γλυκε-

Πίνακας 7. Η κλινική αποτελεσματικότητα της νιφεδιπίνης έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης ριτοδρίνης και θεικού μαγνησίου καθώς και της υποδόριας αντλίας τερβουταλίνης.

Κλινικές μελέτες	αναστολή του τοκετού >48 ώρες (%)			
	νιφεδιπίνη	ριτοδρίνη	τερβουταλίνη	θ. μαγνήσιο
Ray and Dyson, 1995	56-75	42-45		
Ferguson et al, 1989	84	72		
Kupferminc et al, 1993	83	77		
Smith et al, 2003	68		71	
Glock et al, 1993	92			93
Koks et al	60	66		

ριδίου ενδεχομένως επηρεάζει την τραχηλική ωρίμανση μέσω αντιπροσταγλανδινικής δράσης και συμβάλλει στην αναστολή του ΠΤ (Lees et al., 1994; Thomson et al., 1997). Πρόσφατα σε μετα-ανάλυση 5 κλινικών μελετών που περιελάμβαναν 446 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε νιτρογλυκερίνη με σκοπό την αναστολή των πρόωγων συστολών της μήτρας, φάνηκε ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν τη χορήγηση δοτών NO ως φαρμακευτική θεραπεία ρουτίνας στην αντιμετώπιση του απειλούμενου ΠΤ (Duckitt and Thornton, 2002). Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η κεφαλαλγία, ενώ οι υπόλοιπες φαίνεται να είναι μειωμένες συγκριτικά με έγκυες που έλαβαν ριτοδρίνη (Black et al., 1999). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό του ρόλου αυτών των φαρμάκων και στην ενδεχόμενη αξιοποίησή τους στην τοκολυτική αγωγή.

Ε. Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη) είναι μια ετερογενής ομάδα φαρμακευτικών ουσιών, μη εγκεκριμένη προς το παρόν για τοκολυτική χρήση. Κυρίως η νιφεδιπίνη έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα ως τοκολυτικός παράγοντας δεύτερης γραμμής.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η νιφεδιπίνη αναστέλλει τη μετακίνησή του ελεύθερου ασβεστίου από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο. Η παρεμπόδιση της εισόδου ιόντων ασβεστίου στα μυομητρικά κύτταρα μειώνει τη συγκέντρωσή του στο κυτταροπλασματικό δίκτυο και επιπλέον προκαλεί ελάττωση των ενδοκυττάρων

αποθηκών σε ασβέστιο. Το ενδοκυττάριο ασβέστιο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό του συμπλέγματος ακτίνης-μυοσίνης που προάγει τη συστολή της μυϊκής ίνας και συνεπώς η ελάττωση των επιπέδων του οδηγεί τελικά στην αναστολή της συσταλτικής δραστηριότητας της μήτρας (Ray and Dyson, 1995; Hearne and Nagey, 2000). Η νιφεδιπίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα, μεταβολίζεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στο ήπαρ και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, ενώ το 1/3 περίπου απεκκρίνεται στα κόπρανα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2 ώρες. Μετά την από του στόματος χορήγηση η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μέσα σε 30-60 λεπτά, ενώ αντίθετα η απορρόφηση του φαρμάκου μετά από υπογλώσσια χορήγηση γίνεται πολύ ταχύτερα - μέσα σε λίγα λεπτά (Ferguson et al., 1989).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η χορήγηση της νιφεδιπίνης μπορεί να γίνει από το στόμα, υπογλώσσια ή από το ορθό. Διάφορα δοσολογικά σχήματα έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί χωρίς όμως να έχει καθορισθεί μέχρι σήμερα η αποτελεσματικότερη και ασφαλέστερη δόση. Στις αρχές της περασμένης δεκαετίας οι Ferguson και συν. (1990) πρότειναν έναρξη της θεραπείας με δόση εφόδου 10 mg υπογλωσσίως και επί εμμονής των συστολών επανάληψη της δόσης μία ή δύο φορές ανά 20 λεπτά ακολουθούμενη από per os χορήγηση 10-20 mg κάθε 4-6 ώρες. Αργότερα, με βάση τα αποτελέσματα άλλων μελετών προτάθηκε έναρξη της θεραπείας με 10 mg per os ή υπογλωσσίως ανά 20 λεπτά μέχρι τη μέγιστη δόση των 40 mg σε

Πίνακας 8: Δοσολογικό σχήμα για τοκολυτική αγωγή με τον ανταγωνιστή της ωκυτοκίνης Atosiban

	Οδός και τρόπος χορήγησης	Δοσολογία	Χρόνος έγχυσης
1. Εναρκτήρια έγχυση	bolus ΕΦ	6.75 mg	1 λεπτό
2. Έγχυση εφόδου	στάγδην ΕΦ	300 µg/min	3 ώρες
3. Έγχυση συντήρησης	στάγδην ΕΦ	100 µg/min	<45 ώρες

μία ώρα και στη συνέχεια καθημερινή δόση συντήρησης 20 mg per os κάθε 4-6 ώρες (Besinger and Iannucci, 1997). Στη μεγαλύτερη πάντως μελέτη η δόση καθορίστηκε στα 10 mg υπογλωσσίως κάθε 15 λεπτά για το πρώτο 24ωρο μέχρι να σταματήσουν οι συστολές και στη συνέχεια 60-160 mg την ημέρα ανάλογα με τη μυομητρική δραστηριότητα (Paratsonis et al., 1997). Με κύριο κριτήριο και στόχο την αναστολή του ΠΤ για πάνω από 48 ώρες διαπιστώνεται ότι η αποτελεσματικότητα χορήγησης της νιφεδιπίνης είναι συγκρίσιμη με αυτήν της ριτοδρίνης, της τερβουταλίνης και του θεικού μαγνησίου (Πίνακας 7). Επιπλέον φαίνεται να έχει σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες - κυρίως όταν η σύγκριση αφορά τη ριτοδρίνη (Ferguson et al., 1989; Kupferminc et al., 1993; Koks et al., 1998).

Το 2003 οι King και συν. σε μεταανάλυση 12 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε σύνολο 1029 γυναικών, εκτίμησαν την κλινική αποτελεσματικότητα των αναστολέων διαύλων ασβεστίου και ειδικότερα της νιφεδιπίνης, έναντι του placebo ή καμιάς τοκολυτικής θεραπείας ή τοκολυτικής θεραπείας με οποιοδήποτε β-συμπαθητικομμητικό παράγοντα (King et al., 2003). Οι παραπάνω συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου (και κυρίως η νιφεδιπίνη) είναι περισσότερο αποτελεσματικοί από άλλους τοκολυτικούς παράγοντες - και κυρίως τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές - ως προς την παράταση της κύησης και το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιπλέον με τη χρήση των αναστολέων διαύλων ασβεστίου μειώθηκε σημαντικά η ανάγκη διακοπής της τοκολυτικής αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η νιφεδιπίνη μπορεί να προκαλέσει υπόταση στη μητέρα και συνεπώς διαταραχές στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία. Το έμβryo αντιρροπιακά εμφανίζει ταχυκαρδία, ενώ πιθανά το φάρμακο - το οποίο διαπερνά τον πλακούντα - να έχει και άλλες επιδράσεις στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Στη μητέρα είναι δυνατό ακόμη να εμφανιστούν εξάψεις, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετος, και σπανιότερα ταχυκαρδία, υπασβεσταίμια, παροδική υπεργλυκαιμία, κατακράτηση υγρών και πνευμονικό οίδημα

(Ferguson et al., 1989; Childress and Katz, 1994; Ray and Dyson, 1995).

Συμπερασματικά λοιπόν η νιφεδιπίνη - και πιθανά και οι άλλοι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου - θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια καλή και ασφαλή φαρμακευτική μέθοδο αντιμετώπισης του ΠΤ, που όμως η καθιέρωσή τους στην κλινική πράξη απαιτεί περισσότερες και μεγαλύτερες καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες προκειμένου να εκτιμηθούν τα αποτελέσματα των διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων στη μητέρα και το έμβryo και να επιλεγεί η πλέον ασφαλής και αποτελεσματική δόση και οδός χορήγησης.

ΣΤ. Ανταγωνιστές ωκυτοκίνης

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης, με κύριο εκπρόσωπο το Atosiban, είναι μια νέα κατηγορία φαρμάκων η οποία πρόσφατα έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση του ΠΤ. Το Atosiban [1-deamino-2-D-Tyr(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin] είναι ένα συνθετικό κυκλικό εννεααπεπτίδιο το οποίο δρα ανταγωνιστικά με την ωκυτοκίνη για τους υποδοχείς στο μυομήτριο παρεμποδίζοντας έτσι τη μητροσυσπαστική της δράση (Tsatsaris et al., 2004). Η ωκυτοκίνη, της οποίας ο ακριβής ρόλος στον τοκετό έχει πλέον διασαφηνισθεί (Helmer et al., 2003), δρα στο μυομήτριο επιδρώντας άμεσα στους συνδεδεμένους με την κυτταρική μεμβράνη υποδοχείς με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας ροής του ασβεστίου από το σαροκοπλασματικό δίκτυο. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει τη φωσφορυλίωση της μυοσίνης και το σχηματισμό του συμπλέγματος ακτίνης-μυοσίνης που προάγει τη συστολή και πυροδοτεί την έναρξη της συσταλτικότητας του μυομητρίου (Zeeman et al., 1997). Επιπλέον, η ενεργοποίηση των υποδοχέων της ωκυτοκίνης στο επίπεδο του φθαρού προάγει την απελευθέρωση προσταγλανδίνης F2α η οποία ευοδώνει την ωρίμανση του τραχήλου.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Μετά από συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση

Πίνακας 9. Συγκριτικά αποτελέσματα της τοκολυτικής δράσης του ανταγωνιστή της ωκυτοκίνης Atosiban έναντι αυτής των β-αδρενεργικών αγωνιστών, όπως αυτά προκύπτουν από τρεις πολυκεντρικές μελέτες και μια μεταανάλυση (European Atosiban Study Group, 2001; Moutquin et al., 2000; French/Australian Atosiban Investigators Group, 2001; Worldwide Atosiban versus Beta – agonists Study Group, 2001).

στοιχεία μελέτης & έκβαση κύησης	Ευρωπαϊκή μελέτη (2001)		Καναδική μελέτη (2000)		Γαλλική/Αυστραλιανή (2001)	
	Atosiban	Τερβουταλίνη	Atosiban	Ριτοδρίνη	Atosiban	Σαλβουταμόλη
αριθμός ασθενών	116	129	128	124	119	122
διάρκεια θεραπείας (ώρες)	18	13-18	18	18	18-48	48
δοσολογικό σχήμα	6.75 mg bolus iv, 300μg/min για 3h, 100μg/min για 15h	5-20μg/min	6.75 mg bolus iv, 300μg/min για 3h, 100μg/min για 15h	0.10-0.35 mg/min	6.75 mg bolus iv, 300μg/min για 3h, 100μg/min για 15-45h	2.5-45 μg/min
καθυστέρηση του τοκετού για >48ώρες (%)	86.1	85.3	84.9	86.9	93.3	95
καθυστέρηση του τοκετού για >7 ημέρες (%)	75.6	67.4	73	76	89.9	90.1
ηλικία της κύησης στον τοκετό (εβδομάδες)	35.8	35.2	35.1	35.2	36.5	36.3
ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα (%)	4.3	75.2	4.0	84.3	16	80.3
διακοπής θεραπείας από ανεπιθύμητες ενέργειες (%)	1.7	13.2	0.8	29.8	0.8	10.7
περιγεννητική θνησιμότητα (απόλυτος αριθμός)	3	7	2	1	1	4
ανάγκη εισαγωγής σε ΜΕΘ νεογνών (%)	28	33	20.5	16.3	20.9	20.3

300 μg/min - και μέγιστη διάρκεια έγχυσης μέχρι 12 ώρες - οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης (steady state) στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας από την έναρξη της χορήγησης (μ.ο. 442+73 ng/ml με εύρος 298–533 ng/ml). Μετά την επίτευξη της σταθερής αυτής κατάστασης οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα μειώνονται ταχέως με αρχικό και τελικό χρόνο υποδιπλασιασμού 0.21+0.01 και 1.7+0.3 ώρες, αντίστοιχα. Η αρχική ημίσεια ζωής είναι 13+3 λεπτά και η τελική ημίσεια ζωής 102+18 λεπτά, ενώ η μέση τιμή κάθαρσης είναι 41.8+8.2 λίτρα/ώρα (Goodwin et al., 1995). Το 1995 οι Valenzuela και συν. έδειξαν ότι το Atosiban ελάχιστα διαπερνά τον πλακούντα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα για το Atosiban

σύμφωνα με την παρασκευάστρια εταιρεία (Formulary pack, Ferring Pharmaceuticals Ltd, 2000) και με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης Worldwide atosiban versus Beta-agonists Study Group (2001) είναι μια διαδικασία 3 βημάτων που συνοπτικά παρουσιάζεται στον Πίνακα 8. Η χορήγηση του φαρμάκου δεν θα πρέπει να παρατείνεται για πάνω από 48 ώρες και η συνολική χορηγούμενη δόση κατά τη διάρκεια ενός πλήρους κύκλου δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 330 mg (Formulary pack Ferring Pharmaceuticals Ltd, 2000; Worldwide atosiban versus Beta-agonists Study Group 2001). Αν και προς το παρόν υπάρχουν αισιόδοξα στοιχεία από την ενδοδεσμική χρήση του Atosiban για τοκόλυση συντήρησης, ωστόσο δεν έχουν ακόμη επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση (Valenzuela et al., 2000). Το 1996 οι Goodwin και συν. δημοσίευσαν την πρώτη συγκριτική κλινική μελέτη της τοκολυτικής δράσης του Atosiban. Τόσο οι παραπάνω ερευνη-

Πίνακας 10. *Ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση προγεστερόνης για την πρόληψη του ΠΤ.*

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ	ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΚΟΛΠΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
Κατασταλτική δράση	Τοπικό άλγος	Κολπικός ερεθισμός
Υπνωτική δράση	Οίδημα	Κολπική έκκριση
Κεφαλαλγία	Κνησμός	Δυσπαρευνία
Μαστοδυνία	Αιμάτωμα	
Ναυτία		
Βήχας		

τές όσο και μεταγενέστερα οι Romero και συν. (2000) διαπίστωσαν σημαντική μείωση του αριθμού των πρόωρων συστολών της μήτρας στην ομάδα του Atosiban έναντι αυτής του placebo. Διαπίστωσαν επίσης ένα ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας των ανταγωνιστών της ωκυτοκίνης. Επιπλέον, η διατήρηση της κύησης χωρίς να χρειασθεί η χορήγηση εναλλακτικού τοκολυτικού μέσου («θεραπεία διάσωσης») μία ώρα μετά από την έγχυση του χορηγούμενου φαρμάκου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του Atosiban (Goodwin et al., 1996; Romero et al., 2000). Πρόσφατα, οι Richter και συν. σε μελέτη που αφορούσε γυναίκες με ηλικία κύησης 18-24 εβδομάδες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το Atosiban μπορεί να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές (με λίγες και ήπιες παρενέργειες) ακόμη και όταν χορηγείται σε μικρότερες ηλικίες κύησης.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Atosiban μελετήθηκε συγκριτικά και με τοκολυτικούς παράγοντες, όπως οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές και η νιφεδιπίνη. Τρεις μεγάλες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης της τοκολυτικής δράσης του Atosiban με αυτή των β-αδρενεργικών αγωνιστών έχουν δημοσιευθεί σχετικά πρόσφατα. Πρόκειται για την Ευρωπαϊκή μελέτη σύγκρισης με την τερβουταλίνη (European Atosiban Study Group, 2001) την Καναδική μελέτη σύγκρισης με την ριτοδρίνη (Moutquin et al., 2000) και την Γαλλική/Αυστραλιανή μελέτη σύγκρισης με την σαλβουταμόλη (French/Australian Atosiban Investigators Group, 2001), ενώ η μετα-ανάλυση των δεδομένων από τις τρεις αυτές μελέτες δημοσιεύθηκε το 2001 (Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group, 2001), και συνοψίζονται στον Πίνακα 9. Ο αριθμός των εγκύων στις οποίες επιτεύχθηκε η αναστολή του ΠΤ για διάστημα μεγαλύτερο των 7 ημερών από την έναρξη της τοκολυτικής αγωγής δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στις υπό μελέτη ομάδες. Εντούτοις η

διατήρηση της κύησης για χρονικό διάστημα πέρα των 7 ημερών και χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετης τοκολυτικής θεραπείας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του Atosiban έναντι αυτής των β-αδρενεργικών αγωνιστών (62% και 49%, αντίστοιχα). Η περιγεννητική και νεογνική θνητότητα και θνησιμότητα ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες. Όμως η ανάγκη διακοπής της θεραπείας λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 10 φορές συχνότερη στην ομάδα των β-αδρενεργικών αγωνιστών έναντι αυτής του Atosiban (81.2% και 8.3%, αντίστοιχα). Το 2003 οι Coomarasamy και συν. μετα-αναλύοντας τρεις μελέτες σύγκρισης των β-αδρενεργικών αγωνιστών με τη νιφεδιπίνη και τέσσερις με το Atosiban, οδηγήθηκαν σε μια έμμεση σύγκριση του Atosiban με τη νιφεδιπίνη. Οι ερευνητές αυτοί υποστήριξαν πως η νιφεδιπίνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και σχετική αύξηση (στατιστικώς όμως μη σημαντική) του αριθμού των εγκύων που ο τοκετός τους καθυστέρησε για πάνω από 48 ώρες, συγκριτικά με τις γυναίκες που έλαβαν Atosiban. Ωστόσο, η πρώτη μελέτη άμεσης σύγκρισης της τοκολυτικής δράσης του Atosiban έναντι της νιφεδιπίνης δημοσιεύθηκε το 2005 από τους Kashanian και συν. όπου διαπιστώθηκε η ίδια αποτελεσματικότητα, αλλά με στατιστικώς σημαντική υπεροχή του Atosiban έναντι της νιφεδιπίνης όσον αφορά το προφίλ ασφαλείας της τοκολυτικής αγωγής. Με βάση τις παραπάνω αναφορές φαίνεται ότι ο ανταγωνιστής της ωκυτοκίνης Atosiban αποτελεί μια αποτελεσματική επιλογή για την αντιμετώπιση του απειλούμενου ΠΤ και επιπλέον συνοδεύεται με ικανοποιητική ασφάλεια για τη μητέρα και το έμβryo/νεογνό.

Z. Προγεστερόνη

Οι πρώτες μελέτες για την πιθανή τοκολυτική δράση της προγεστερόνης ξεκίνησαν πειραματικά τη δεκαετία του '60 (Ovlisen and Iversen, 1963) και συνεχί-

Πίνακας 11: τα δοσολογικά σχήματα και οι προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τα πλέον χρησιμοποιούμενα τοκολυτικά φάρμακα (ρο: από το στόμα, ρν: διακολπικά, ρρ: διορθικά, sl: υπογλωσσίως)

Τοκολυτικός παράγοντας	Δόση εφόδου	Δόση συντήρησης	Προφυλάξεις
Ριτοδρίνη	0.05-0.10 mg/h iv	Σταδιακή αύξηση έως 0.35 mg/1h iv	αρρυθμίες, έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα (καρδιακός ρυθμός, επίπεδα ηλεκτρολυτών, ισοζύγιο υγρών)
Θειικό μαγνήσιο	bolus 4 gr iv	1,2-3 gr/h συνεχής iv έγχυση	καρδιοαναπνευστική καταστολή. (επίπεδα Mg, αντανακλαστικά)
Νιφεδιπίνη	10 mg po ή sl ανά 20 λεπτά Μέγιστη δόση 40 mg/h	20 mg po κάθε 4-6 ώρες	υπόταση (μέτρηση αρτηριακής πίεσης)
Ινδομεθακίνη	50-100 mg po, pr ή ρν	25-50 mg κάθε 4-6 ώρες. Μέγιστη δόση 200 mg/24h	ολιγάμνιο, πρόωρη σύγκλιση αρτηριακού πόρου (υπερηχογραφικός έλεγχος, όχι >32 εβδ, όχι >48 ώρες)
Ατοσιμπαν	6.75 mg iv σε 1 λεπτό	300 μg/min για 3h, και 100 μg/min για τις επόμενες 45h	

σθηκαν κατά τη δεκαετία του '80 σε κλινικό πλέον στάδιο. Παρόλο που δεν επρόκειτο για καλά σχεδιασμένες μελέτες, εντούτοις αναγνωρίστηκε η πολλαπλά «τοκολυτική» δράση της προγεστερόνης στην εγκύμονα μήτρα με στόχο την παρεμπόδιση της έναρξης της μυομητρικής δραστηριότητας: αντιφλεγμονώδης δράση, ανταγωνιστική δράση έναντι των οιστρογόνων και αναστολή της σύνθεσης των υποδοχέων της ωκυτοκίνης (Slattery and Morrison, 2002).

Η προγεστερόνη κυκλοφορεί σε δύο μορφές: α) την ελαιώδη καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη η οποία χορηγείται ενδομυϊκά επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα σε 12 περίπου ώρες και πλήρη κάθαρση σε 48 ώρες, και β) την κρυσταλλική προγεστερόνη η οποία χορηγείται από το στόμα ή ενδοκολπικά επιτυγχάνοντας μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα σε περίπου 3 ώρες και πλήρη κάθαρση σε 48 ώρες (Stanczyk, 1999). Πέρα από τις λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες στη μητέρα (που παρουσιάζονται στον Πίνακα 10), η εμπειρία από τη μακροχρόνια χορήγηση προγεστερόνης στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχει δείξει μέχρι σήμερα

τερατογόνα ή άλλα ανεπιθύμητα αποτελέσματα στο έμβρυο (Meis and Connors, 2004).

Τελευταία το ενδιαφέρον για την τοκολυτική δράση της προγεστερόνης αναθερμάνθηκε. Πιο συγκεκριμένα, οι Fonseca και συν. (2003) με κύριο κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη το ιστορικό προηγούμενου ΠΤ εξέτασαν τη διάρκεια της κύησης σε περίπου 150 έγκυες - στις μισές από τις οποίες είχαν χορηγήσει προληπτικά κολπικά κρυσταλλική προγεστερόνη σε δόση 100 mg την ημέρα από την 24η μέχρι την 34η εβδομάδα ή μέχρι την έναρξη του τοκετού. Διαπίστωσαν ότι στις γυναίκες που έλαβαν προγεστερόνη η συχνότητα του ΠΤ προ της 37ης και 34ης εβδομάδας μειώθηκε κατά 50% και 84%, αντίστοιχα. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης από τους Meis και συν. (2003) οι οποίοι μελέτησαν 450 γυναίκες με ιστορικό προηγούμενου ΠΤ. Στις μισές από αυτές χορήγησαν 250 mg καπροϊκής 17-υδροξυπρογεστερόνης άπαξ εβδομαδιαίως από την 20η μέχρι την 36η εβδομάδα της εγκυμοσύνης ή μέχρι την έναρξη των ωδίνων της μητέρας. Διαπίστωσαν ότι στην ομάδα της προγε-

στερόνης υπήρξε ελάττωση της συχνότητας του ΠΤ προ της 37ης και 32ης εβδομάδας κατά 34% και 42%, αντίστοιχα. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες κλινικές μελέτες δείχνουν την αξία της χορήγησης προγεστερόνης σε κύσεις υψηλού κινδύνου για την πρόληψη του ΠΤ και όχι για την αντιμετώπιση ενός οξέως επεισοδίου πρόωρων συστολών της μήτρας (Petrini et al., 2005; Dodd et al., 2006). Σημειώνεται ότι σε παλαιότερες μελέτες ακόμη και η χορήγηση υψηλών δόσεων 6-μεθυλ-17υδροξυπρογεστερόνης δεν αποδείχθηκε ικανή να αναστείλει τον ενεργό ΠΤ (Ovliisen and Iversen, 1963).

Εντελώς πρόσφατα μελετήθηκε η αξία της χορήγησης της προγεστερόνης σε γυναίκες που παρουσιάζουν βραχύ τραχήλο κατά το υπερηχογράφημα ρουτίνας 22ης-25ης εβδομάδας κύησης και δεν έχουν συμπτώματα απειλούμενου ΠΤ. Οι Fonseca και συν (2007) και το Fetal Medicine Foundation σχεδίασαν πολυκεντρική μελέτη με 24620 έγκυες γυναίκες όπου τυχαιοποίησαν 250 έγκυες γυναίκες στις οποίες το μήκος του τραχήλου εκτιμήθηκε διακολπικά μικρότερο από 15 χιλ. Βρέθηκε πως στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν 200 mg προγεστερόνης ενδοκολπικά μέχρι την 34η εβδομάδα της κύησης, παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό αυτώματου ΠΤ πριν από τις 34 εβδομάδες (19.2%) σε σχέση με την ομάδα των γυναικών που λάμβαναν placebo (34.4%). Επιπλέον στην ομάδα της προγεστερόνης παρατηρήθηκαν καλύτερα αποτελέσματα σε παραμέτρους που αφορούσαν τη νεογνική νοσηρότητα (εισαγωγές στη Μονάδα Πρόωρων, ανάγκη μηχανικού αερισμού, φωτοθεραπεία, κ.ά.), αλλά τα ποσοστά αυτά δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Οι ερευνητές συμπέραναν πως η προληπτική χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες με μικρό μήκος τραχήλου (<15mm), μειώνει την πιθανότητα ΠΤ (Fonseca et al., 2007). Απαιτείται περαιτέρω κλινική έρευνα για να καθορισθούν οι ομάδες εκείνες του μαιευτικού πληθυσμού που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την προληπτική τοκολυτική χορήγηση της προγεστερόνης, ενώ ευρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες που ελέγχουν το θεραπευτικό όφελος του φαρμάκου σε κλινικά έκδηλες πρόωρες συστολές της μήτρας.

Κορτικοστεροειδή

Σήμερα είναι πλέον αποδεκτό ότι η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε γυναίκες με απειλούμενο ΠΤ αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του πλάνου αντιμετώπισης, λόγω της σημαντικής βελτίωσης που μπορεί να επιφέρει στην ελάττωση της

εμβρυϊκής και νεογνικής θνησιμότητας. Η πρώτη επίσημη αναφορά ως προς την ευεργετική δράση των κορτικοστεροειδών έγινε από τους Liggins και Howie (1972) οι οποίοι έδειξαν ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έγκυες με αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών (ΣΑΔΝ) και συνεπώς συμβάλει στη μείωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα συμπεράσματα τόσο της μελέτης αυτής όσο και πολλών άλλων που ακολούθησαν συνοψίστηκαν σε δύο μεταanalύσεις που υποστήριξαν ότι η χορήγηση στεροειδών προγεννητικά ελαττώνει κατά περίπου 50% την πιθανότητα για εμφάνιση του ΣΑΔΝ στα πρόωρα νεογνά και κυρίως σε όσα γεννιούνται 24 ώρες μέχρι και 7 ημέρες από τη χορήγησή τους, σε ηλικία κύησης 24η-34η εβδομάδα (Crowley, 1995; Crowley, 2000).

Υπήρξε αρχικά μια δυσπιστία για την αξία χορήγησης των στεροειδών στον απειλούμενο ΠΤ που οφειλόταν στην αδυναμία αναγνώρισης των περιπτώσεων που υπήρχε η σχετική ένδειξη, στο φόβο της λοίμωξης και στην άποψη ότι η εξωγενής έκθεση σε κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες βλάβες του ΚΝΣ του εμβρύου (Vermillion et al., 2000; Aghajafari et al., 2001). Ουσιαστικά η καθιέρωση και καθολική χρησιμοποίηση της συνολικής δόσης των 24 mg βηταμεθαζόνης ή δεξαμεθαζόνης έγινε μετά από σχετικές δημοσιεύσεις/οδηγίες του 1994 (NIH consensus statement). Ερωτήματα που απασχόλησαν τους ερευνητές στη συνέχεια είναι η αξία των επαναληπτικών δόσεων στις μονήρεις κύσεις ή η χρησιμότητα υψηλότερων δόσεων στις πολύδυμες (Aghajafari et al., 2001; Murphy et al., 2002). Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ασφάλεια και δραστηριότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων κορτικοστεροειδών στην εγκυμοσύνη μελετήθηκε εκτεταμένα και βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα ουσιαστικά δεν μεταβάλλεται και επιπλέον υπάρχει αυξημένη πιθανότητα παρενεργειών όπως ενδοκοιλιακή αιμορραγία, λευκομαλακία κ.ά. (NIH, Report of the consensus development conference on antenatal corticosteroids revisited, 2000). Σήμερα υποστηρίζεται η χρήση του εφάπαξ σχήματος των 24 mg βηταμεθαζόνης (12 mg και επανάληψη της δόσης μετά από 24 ώρες), έχοντας επίγνωση ότι η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται όταν η χορήγηση γίνεται μεταξύ 48 ωρών και 7 ημερών από τον ΠΤ (NIH, Report of the consensus development conference on antenatal corticosteroids revisited, 2000; Jobe and Soll, 2004). Επομένως χρειάζεται

σωστή κλινική εκτίμηση για την αναγνώριση του αληθώς απειλούμενου ΠΤ και αποτελεσματική τοκόλυση για τουλάχιστον 48 ώρες, έτσι ώστε η χορήγηση των κορτικοστεροειδών να γίνεται όταν αναμένεται ότι θα προσφέρουν το μεγαλύτερο δυνατό όφελος.

Ο ρόλος των αντιβιοτικών

Η χορήγηση αντιβιοτικών δεν έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην πρόληψη του ΠΤ ή την αναστολή των πρόωρων συστολών της μήτρας. Παρόλα αυτά όμως, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 υποδείχθηκε η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στην υποκλινική λοίμωξη και τον ΠΤ (Gibbs et al., 1992). Αργότερα υποστηρίχθηκε η χορήγηση των αντιβιοτικών στην πρόληψη του ΠΤ με το επιχείρημα πως η θεραπεία της γονοκοκκικής Ναισσερίας, των χλαμυδίων, της βακτηριουρίας (συμπεριλαμβανομένης της β-στρεπτοκοκκικής βακτηριουρίας), της βακτηριακής κολπίτιδας και της τριχομονάδας του κόλπου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΠΤ θα συμβάλουν στη βελτίωση της χρονικής παράτασης και της τελικής έκβασης της εγκυμοσύνης (Gibbs and Eschenbach.,1997). Σχετικά πρόσφατα, οι Goldenberg και συν. (2000) υποστήριξαν ότι το 80% των γυναικών με ΠΤ πριν την 30η εβδομάδα εμφανίζουν βακτηριακή λοίμωξη του αμνιακού υγρού και των εμβρυϊκών υμένων, ενώ στην τελειόμηνη εγκυμοσύνη η συχνότητα κατέρχεται στο 30% των περιπτώσεων. Σε πρόσφατες μελέτες που αφορούσαν έγκυες γυναίκες με πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών υμένων στις οποίες χορηγήθηκε προφυλακτικά συνδυασμός αντιβιοτικών, στο 85% παρατάθηκε η κύηση πέρα των 7 ημερών, ελαττώθηκε η μητρική και νεογνική νοσηρότητα, καθώς και ο συνολικός αριθμός των νεογνών που χρειάστηκαν να λάβουν οξυγόνο κατά τη διάρκεια της ανάνηψης (Kenyon et al., 2004). Παράλληλα όμως, στα νεογνά διαπιστώθηκε αύξηση της εμφάνισης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας μετά από χορήγηση αμπικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος (σχετικός κίνδυνος 4), σε αντίθεση με την προσθήκη ερυθρομυκίνης στο παραπάνω σχήμα που μειώνει το σχετικό κίνδυνο (στο 2.5), αναδεικνύοντας έτσι την υπεροχή της ομάδας των μακρολιδών έναντι άλλων αντιβιοτικών σχημάτων που έχουν χρησιμοποιηθεί σε πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (Kenyon et al., 2004; Lamont, 2003). Τέλος, στην τελευταία έκδοση του Cochrane Database of Systematic Reviews (Ιανουάριος 2006) εκτιμήθηκε η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών συγκριτικά με placebo ή με καθόλου θεραπεία σε γυναίκες με σημεία απειλού-

μενου ΠΤ και με ανέπαφους τους εμβρυϊκούς υμένες ανάμεσα στην 20η-36η εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν αποδεικνύει ένα ξεκάθαρο όφελος από την προφυλακτική θεραπεία με αντιβιοτικά, εντούτοις, εγείρει ανησυχίες για αυξανόμενη νεογνική θνησιμότητα στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν αντιβιοτικά (King and Flenady, 2002). Παρόλα αυτά όμως, με δεδομένη την αναγνωρισμένη συμμετοχή που έχει η υποκλινική λοίμωξη στην αιτιοπαθογένεια του ΠΤ, και παρά το γεγονός ότι μέχρι σήμερα ο ρόλος της προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας παραμένει αβέβαιος, επιβάλλεται περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια προκειμένου να καθορισθούν οι υποομάδες στις οποίες η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών θα μπορούσε να έχει κάποιο όφελος, και επί πλέον να αναγνωρισθεί το αντιβιοτικό ή ο συνδυασμός αντιβιοτικών με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα. Ίσως η μόνη σαφής ένδειξη χορήγησης αντιβιοτικών σε περιπτώσεις απειλούμενου ΠΤ – αφού δεν έχει τεκμηριωθεί η αξία τους στην πρόληψη ή την αναστολή του – είναι η προφύλαξη του πρόωρου νεογνού από τη σήψη. Το Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων των ΗΠΑ έχει εκδώσει οδηγία που προτείνει την προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή όλων των εγκύων που βρίσκονται σε απειλούμενο ΠΤ, με σκοπό την προφύλαξη του νεογνού από τον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο (CDC, 1996).

Χρόνια τοκόλυση (Maintenance tocolysis)

Είναι εξαιρετικά διαδεδομένη η συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής μετά από ένα επεισόδιο επιτυχούς αναστολής ΠΤ, με από του στόματος τοκολυτικά φάρμακα. Αν και αυτό αποτελεί συνηθισμένη πρακτική για πολλούς μαιευτήρες, εντούτοις δεν έχει αποδειχθεί στη βιβλιογραφία ότι η από του στόματος συνέχιση της τοκολυτικής αγωγής μπορεί να παρατείνει τη διάρκεια της κύησης ή να βελτιώσει συνολικά το περιγεννητικό αποτέλεσμα (RCOG, 2002). Είναι σημαντικό και πρέπει να υπογραμμισθεί πως στις περισσότερες περιπτώσεις αληθινά απειλούμενου ΠΤ, η χορήγηση τοκολυτικών, αν και αναστέλλει προσωρινά τις συστολές της μήτρας, δεν μπορεί ουσιαστικά να αποτρέψει τον τοκετό. Έτσι, το πλέον ξεκάθαρο όφελος της δράσης των τοκολυτικών είναι το περιθώριο χρόνου που παρέχουν για την δράση των κορτικοστεροειδών, ενώ η παράταση της κύησης μέχρι τη μεγαλύτερη δυνατή ηλικία κύησης αμφισβητείται ή τουλάχιστον δεν έχει ακόμη αποδειχθεί.

Συμπεράσματα

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΠΤ δεδομένης της συχνής δυσκολίας στη διάκριση ανάμεσα στην έναρξη αληθών συστολών της μήτρας και στον ψευδή απειλούμενο ΠΤ αλλά και από την αδυναμία ουσιαστικής παράτασης της εγκυμοσύνης σε περιπτώσεις αληθούς ΠΤ, εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική πρόκληση. Σε κάθε περίπτωση που λαμβάνεται η απόφαση φαρμακευτικής παρέμβασης η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος θα πρέπει να εξετασθεί, λαμβάνοντας πάντα υπόψη τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τις πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των χορηγούμενων τοκολυτικών παραγόντων, προκειμένου οι παρενέργειες από τη θεραπεία να μην υπερκαλύπτουν το προσδοκώμενο όφελος. Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει συνοπτικά τα δοσολογικά σχήματα και τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τα πλέον χρησιμοποιούμενα τοκολυτικά φάρμακα. Η τοκόλυση είναι πιθανά δυνατό να επιτύχει επιμήκυνση στη διάρκεια της κύησης, αν και το πραγματικό όφελος από τη χρήση των παραδοσιακών τοκολυτικών παραγόντων – εφόσον η χρόνια τοκόλυση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί επιστημονικά – εστιάζεται σήμερα στην 48ωρη καθυστέρηση του τοκετού με σκοπό τη δράση των κορτικοστεροειδών και την *in utero* μεταφορά του εμβρύου σε τριτοβάθμιο νοσηλευτικό κέντρο. Σε αντίθεση με τα κορτικοστεροειδή, των οποίων η ασφάλεια και η προσφορά τους έχει αποδειχθεί στην εγκυμοσύνη, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την άμεση ευνοϊκή συμβολή των αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση του ΠΤ και στη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Από τα διάφορα τοκολυτικά φάρμακα που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί, οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές αποτέλεσαν για περισσότερο από τρεις δεκαετίες το φάρμακο εκλογής στην φαρμακευτική θεραπεία του ΠΤ. Σήμερα η χρήση τους έχει σημαντικά περιορισθεί λόγω των βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών κυρίως στη μητέρα, αλλά και στο έμβryo-νεογνό. Το θεικό μαγνήσιο και οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών παραμένουν δεύτερης γραμμής τοκολυτικά, λόγω επίσης των συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αποτελούν αποτελεσματικά και σχετικά ασφαλή τοκολυτικά φάρμακα αλλά πρέπει να μελετηθούν ακόμη περισσότερο στη κλινική πράξη, ενώ η ανάγκη αυτή ισχύει πολύ περισσότερο για τα νιτρώδη. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης αποτελούν το νεότερο τοκολυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην

κλινική πράξη, με ικανοποιητικά αποτελέσματα και κυρίως με πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Η προγεστερόνη φαίνεται να είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόληψη του ΠΤ, σε γυναίκες υψηλού κινδύνου λόγω του ιστορικού τους ή λόγω της υπερηχογραφικά ανευρισκόμενης βράχυνσης του τραχήλου. Οι κλινικές μελέτες συνεχίζονται σε πολλαπλά επίπεδα όπως: αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, επιλογή των δοσολογικών σχημάτων και διάρκεια αυτών, περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της λοίμωξης/φλεγμονής, αποτελεσματικότητα της λεγόμενης «χρόνια τοκόλυσης», έγκαιρη αναγνώριση των εγκύων υψηλού κινδύνου και φαρμακευτική πρόληψή του ΠΤ και τέλος δημιουργία και χρησιμοποίηση νέων τοκολυτικών παραγόντων.

Medical Management of Preterm Labour

Thanassas J., Koukoura O., Koumantakis G., Sifakis S.

Obstetrics & Gynecological Clinic of University, Herakleion Crete

Correspondence: St. Sifakis

228 Oulaf Palme str., 71410 Herakleion Crete

Tel: +30 2810392335, Fax: +30 2810392759

E-mail: sifakis@excite.com

Summary

The rate of preterm birth has steadily increased over the past two decades, possibly due to its multifactorial aetiology, the wide spread of the assisted reproductive techniques, and the limited effectiveness of tocolysis. The perinatal mortality and morbidity has, however, reduced because of several favour factors that probably include the use of tocolytic agents. They may postpone the true preterm labor for a short time, which is however enough for the necessary action of corticosteroids and the transfer of the pregnant woman in a tertiary perinatal centre. Until now, preterm birth remains the leading cause of infant morbidity and mortality. In the current review we have attempted to present the mechanism of action, the dosage, the pharmacokinetics, the clinical effectiveness, and the adverse side effects of the various tocolytic agents that have been used in the clinical practice. We also shortly review the possible usefulness of the corticosteroids

and the antibiotics in the prevention and the treatment of the preterm labor and its perinatal consequences.

Key words: preterm labor, tocolysis, beta adrenergic agonists, magnesium sulfate, inhibitors of prostaglandin synthetase, nitric oxide donors, calcium channel blockers, antagonists of oxytocin receptors, progesterone, corticosteroids, maintenance tocolysis

Βιβλιογραφία

- Z ACOG (1995) Preterm Labor. ACOG Technical Bulletin no 206. Washington, D.C.
- Aghajafari, F., Murphy, K., Hannah, M., et al. (2001) Repeated courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 843-849.
- Ballabh, P., Kumari, J., Huda, B., et al. (2003) Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 107, 28-36.
- Barden, T., Peter, J., Merkatz, I. (1980) Ritodrine hydrochloride: A beta-mimetic agent for use in preterm labor. I. Pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. *Obstet. Gynecol.* 56, 1-6.
- Beal, M., Edgar, B., Paul, R., et al. (1985) A comparison of ritodrine, terbutaline and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153, 854-859.
- Berkman, N., Thorp, M., Lohr, N., 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., and Iannucci, T. (1997) Tocolytic therapy. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R (eds). *Preterm labor*. New York: Churchill Livingstone, pp 243-298.
- Besinger, R., Niebyl, J., Keyes, W., Johnson, T. (1991) Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the longterm treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 64, 981-988.
- Black, R., Lees, C., Thompson, C., et al. (1999) Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet. Gynecol.* 94, 572-576.
- Carittis, S., Venkatararmanan, R., Darby, M.J., et al. (1990) Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: recommendations for changes in the current regimen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 429-437.
- Carittis, S., Chiao, J., 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.
- Carlan, S., O' Brien, W., O' Leary, T., Mastrogianis, D. (1992) Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 79, 223-228.
- Centers for Disease Control and Prevention. (1996) Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45(RR-7):1.
- Chan, J., Cabrol, D., Ingemarsson, I., et al. (2006) Pragmatic comparison of β 2-agonist side effects within the Worldwide Atosiban versus Beta Agonists Study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128, 135-141.
- Childress, C., and Katz, V. (1994) Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol.* 83, 616-624.
- Coomarasamy, A., Knox, E., Gee, H. et al. (2003) Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labor: a meta-analysis with indirect comparison of randomized trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 110, 1045-1049.
- Crowley, P. (1995) Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 322-333.
- Crowley, P. (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD000065.
- Crowley, P. (2003) Antenatal corticosteroids – current thinking. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 110, 77-78.
- Crowther, C., Hiller, J., Doyle, L. (2003) Magnesium sulfate for preventing preterm birth in treated preterm labour. *The Cochrane Library* 2, Oxford: Update Software Ltd.
- Crowther, C., Moore, V. (2000) Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD000940.
- Dennes, W., Slater, D., Bennett, P. (1997) Nitric oxide synthase mRNA expression in human fetal membranes: a possible role in partuition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 233, 276-278.
- Dodd, J., Crowther, C., Dare, M., Middleton, P. (2006) Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD003927.
- Dodd, J., Flenady, V., Cincotta, R., et al. (2006) Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 1, CD004947.
- Dong, Y.L., Dai, B.S., Singh, P., Yallampalli, C. (1997) Involvement of nitric oxide pathway in prostaglandin F2 alpha-induced preterm labor in rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177, 907-917.
- Duckitt, K., and Thornton, S. (2002) Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD002860.
- 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, J., Dyson, D., Holbrook, R., et al. (1989) Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989 161, 788-794.
- Ferguson, J., Dyson, D., Schutz T., 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.
- Ferguson, J., Schutz, T., Perske, R., et al. (1989) Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 1485-149
- Finnstrom, O., Otterblad-Olausson, P., Sedin, G., et al. (1997) The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 86, 503-511.
- Fonseca, E., Bittar, E., Carvalho, M. et al. (2003) Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188, 419-424.
- Fonseca, E., Celik, E., Parra, M. et al. (2007) Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N. Engl. J. Med.* 3527, 462-467.
- Formulary pack. Ferring Pharmaceuticals Ltd, June 2000.
- 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.
- Gamissans, O., Balasch, J. (1993) Prostaglandin synthetase inhibitors in the treatment of preterm birth. In: Fuchs A, Fuchs P, Srubblefield PG, eds. *Preterm Birth – Causes, Prevention, and Management*. 2nd Edition. New York: McGraw-Hill pp: 309-332.
- Gardner, M., Owen, J., Skelly, S., and Hauth, J. (1996) Preterm delivery after indomethacin: a risk factor for neonatal complications? *J. Reprod. Med.* 41, 903-906.
- Ghia, N., Spong, C., Starbuck, V., et al. (2000) Magnesium sulfate therapy affects attention and working memory in patient undergoing preterm labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183, 940-944.
- Gibbs, R., Eschenbach D. (1997) Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177, 375-380.
- Gibbs, R., Romero, R., Hillier, S., et al. (1992) A review of premature birth and subclinical infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 1515-1528.
- Glock, J.L., 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. (2002) *The Management of Preterm Labor*. *Obstet. Gynecol.* 100, 1020-1037.
- Goldenberg, R., Hauth, J., Andrews, W. (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 342, 1500-1507.
- Goodwin, T., Millar, L., North, L., et al. (1995) The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 913-917.
- Goodwin, T., Valenzuela, G., Silver, H., et al. (1996) Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Perinatol.* 13, 143-146.
- Gordon, M., and Iams, J. (1995) Magnesium sulphate. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 706-712.
- Gordon, M.C., Samuels, P. (1995) Indomethacin. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 697-705.
- Grether, I., Hoogstrate, I., Selvin, S., Nelson, K. (1998) Magnesium sulfate tocolysis and risk neonatal death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 1-6.
- Groom, K., Sawdy, R., Shennan, A., et al. (2000) Experience of nimesulide a COX-2 selective NSAID in the prevention of preterm delivery in high risk cases. *J. Soc. Gynecol. Inv.* 7: 60A.
- Groome, L., Goldenberg, R., and Cliver, S. (1992) Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathoagonist tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 873-879.
- Hahn, D., McGuire, J., Vanderhoof, M., et al. (1984) Evaluation of drugs for arrest of premature labor in a new animal model. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148, 775-778.
- Hannah M.E. (2000) Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 356, 699-700.
- Hearne, A.E., and Nagey, D.A. (2000) Therapeutic agents in preterm labour: tocolytic agents. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 43, 787-801.
- Helmer, H., Brunbauer, M., Rohrmeister, K. (2003) Exploring the role of tractocile in everyday clinical practice. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 110, 113-114.
- Higby, K., Xenakis, M.-J., Pauertein, C., (1993) Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168, 1247-1259.
- Highby, K., and Suiter, C. (1999) A risk-benefit assessment of therapies for preterm labour. *Drug Safety* 21, 35-36.
- Hollander, D., Nagey, D., Pupkin, M. (1987) Magnesium sulfate and ritidine hydrochloride: A randomized comparison. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156, 631-637.
- Hudgens, D., Conradi, S. (1993) Sudden death associated with terbutaline sulfate administration. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 120-121.
- Itabashi, K., Ohno, T., Nishida, H. (2003) Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J. Pediatr.* 143, 203-207.
- Jobe, A., Soll, R. (2004) Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 878-881.
- Kashanian, M., Akbarian, A., and Soltanzadeh, M. (2005) Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 91, 10-14.
- 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
- King, J., and Flenady, V. (2002) Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD000246.
- King, J., Flenady, V., Cole, S., Thornton, S. (2005) Cyclooxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD001992.
- King, J., Flenady, V., Papatsonis, D., et al. (2003) How to interpret and utilize the Cochrane Review on calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2 Oxford: Update

- Software Ltd.
- King, J., Grant, A., Keirse, M., and Chalmers, I. (1998) Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomised controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95, 211–222.
- Koks, C., Brolmann, H., de Kleine, M., Manger, P. (1998) A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 77, 171-176.
- Kramer, W., Saade, G., Belfort, M., et al. (1999) A randomized double-blind study comparing the fetal effects of sulindac to terbutaline during the management of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 396–401.
- Kupferminc, M., Lessing, J.B., Yaron, Y., Peyser, M.R. (1993) Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 100, 1090-1094
- Lamont R.F. (2000) The pathophysiology of pulmonary edema with the use of beta-agonists. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 107, 439–444.
- Lamont, R.F., and the International Preterm Labour Council (2003) Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J. Obstet. Gynaecol.* 23, 469-478.
- Lamont, R.F. (2003) Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG* 110, 71–75
- Lee, P., Kim, S., Jung, B., et al. (2003) Therapeutic effect of cyclo-oxygenase inhibitors with different isoform selectivity in lipopolysaccharide-induced preterm birth in mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 261-266.
- 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.
- Liggins, G., Howie, R. (1972) A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 50, 515-525.
- Madden, C., Owen, J., Hauth, J. (1990) Magnesium tocolysis: Serum levels versus success. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 1177-1180.
- Martin J.A., Hamilton B.E., Menacker F. et al. (2005) Preliminary births for 2004: Infant and maternal health. Health E-stats. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. Released November 15, 2005.
- Matthieu V., Moutquin J.M. (2000) Analyse des facteurs de risques associés aux catégories d'accouchements prématurés à Sherbrooke, Québec, Canada. CHUS 11.
- Meis, P., and Connors, N. (2004) Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Clin. Obstet. Gynecol.* 47, 784–795.
- Meis, P., Klebanoff, M., Thom, E. et al. (2003) Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N. Engl. J. Med.* 348, 2379–2385.
- Mittendorf, R., Covert, R., Boman, J. et al. (1997) Is tocolytic magnesium sulfate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 350, 1517–1518.
- Mittendorf, R., Pryde, P., Roizen, N. (2004) Second overview of relationships between antenatal pharmacologic magnesium sulfate and neurologic outcomes in children. *J. Perinat. Med.* 32, 201–210.
- Morales, W., and Madhav, H. (1993) Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labour: a randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 97–102.
- Moutquin, J., 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.
- Murphy, D., Caukwell, S., Joels L., Wardle, P. (2002) Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 483–488.
- Nanda, K., Cook, L.A., Gallo, M.F., Grimes, D.A. (2002) Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003933.
- Newton, E. (2006) Preterm Labor. <http://www.emedicine.com/med/topic3245.htm>
- Niebyl, J., Blake, D., White, R., et al. (1980) The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 136, 1014–1019.
- NIH consensus statement (1994) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. 12, 1–24.
- Norton, M., Merill, J., Cooper, B. et al. (1993) Neonatal complications after administration of indomethacin for preterm labor. *N. Eng. J. Med.* 329, 1602–1607.
- Ovlsen, B., Iversen, J. (1963) Treatment of threatened premature labor with 6-methyl-17-acetoxyprogesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 86, 291–295.
- Papatsonis, D., van Geijn, H., Ader, H., et al. (1997) Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet. Gynecol.* 90, 230–234.
- Peaceman, A., Meyer, B., Thorp, J., et al. (1989) The effect of magnesium sulphate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 771–774.
- Petrini, J., Callaghan, W., Klebanoff, M., et al. (2005) Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet. Gynecol.* 105, 267–272.
- Ray, D., Dyson, D. (1995) Calcium channel blockers. *Clin. Obstet. Gynecol.* 38, 713–721.
- RCOG (2005) Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Stillbirth, Neonatal and Post-neonatal Mortality 2000-2003, England, Wales & Northern Ireland. London: RCOG Press.
- RCOG (2002) Clinical Guideline 1B. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour.
- RCOG Guideline 1A (1997). Beta-agonists for the care of women in Preterm Labour.
- Report of the consensus development conference on antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses (2000). Bethesda MD: National Institute of Child Health and Human Development 17, 1–10.
- Richter, O., Dorn, C., Van De Vondel, P., et al. (2005) Tocolysis with atosiban: experience in the management

- of premature labor before 24 weeks of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272, 26-30
- 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. Obstet. Gynecol.* 182, 1173–1183.
- Rozenberg, P. (2001) Tocolysis, use of beta-sympathomimetics for threatening preterm delivery: a critical review. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction (Paris)* 30, 221–230.
- Russel R.B., Petrini J.R., Damus K., et al. (2003) The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet. Gynecol.* 101, 129-135.
- Sanchez-Ramos, L., and Huddleston, J.F. (2003) The therapeutic value of maintenance tocolysis: an review of the evidence. *Clin Perinatol* 30, 841-854.
- Sawdy, R., Knock, G., Bennett, P. et al. (1998) Effect of nimesulide and indomethacin on contractility and the Ca²⁺ channel current in myometrial smooth muscle from pregnant women. *Br. J. Pharmacol.* 125, 1212–1217.
- Scudiero, R., Khoshnood, B., Pryde, P., et al. (2000) Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet. Gynecol.* 96, 178–182.
- Slater, D., Berger, L., Newton, R., et al. (1995) Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 in human fetal membranes at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 77–82.
- Slattery, M., Morrison, J. (2002) Preterm delivery. *Lancet* 360, 1489–1497.
- Smith, G. (2003) What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG.* 110 Suppl 20,103-106.
- Sosa, C., Althabe, F., Belizan, J., et al. (2006) Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Cochrane Database Syst Rev* 1, CD003581.
- Stan, C., Boulvain M., Hirsbrunner-Amagbaly P., et al. (2002) Hydration for treatment of preterm labour *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD003096.
- Stanczyk F.Z. (1999) Pharmacokinetics of progesterone administered by the oral and parenteral routes. *J. Reprod. Med.* 44, 141–147.
- Thomson, A., Lunan, C., Cameron, A., et al. (1997) Nitric oxide donors induce ripening of the cervix: a randomized controlled trial. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 1054–1057.
- Travis, B., and McCullough, J. (1993) Pharmacotherapy of preterm labor. *Pharmacotherapy* 13, 28-36.
- Tsatsaris, V., Carbonne, B., Cabrol, D. (2004) Atosiban for preterm labour. *Drugs* 64, 375–382.
- Valenzuela, G., Craig, J., Bernhardt, M., et al. (1995) Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 1304–1306.
- Valenzuela, G., Sanchez-Ramos, L., Romero, R. et al. (2000) Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: The Atosiban PLT – 098 Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 1184–1190.
- Vermillion, S., Soper, D., and Newman, R. (2000) Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183, 810–814.
- Walsh, S., Romney, A., Wang, Y., Walsh, M. (1998) Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 7–12.
- 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: the Worldwide Atosiban versus Beta – agonists Study Group. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 108, 133–142.
- Zeeman, G., Khan-Dawood F., Dawood M. (1997) Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet. Gynecol.* 89, 873–883.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 17/10/07 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 21/11/07