



## Πρώωρος Τοκετός - Τοκόλυση

### Εισαγωγή

Ο πρώωρος τοκετός, οριζόμενος ως τοκετός σε ηλικία κυήσεως κάτω των 37 εβδομάδων, αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα πρόκλησης αρνητικών επιπτώσεων στο νεογνό, τόσο όσον αφορά στην επιβίωσή του όσο και στην περαιτέρω ποιότητα της ζωής του [1]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η νεογνική θνησιμότητα στην κατηγορία των πρώωρων τοκετών προσδιορίστηκε κατά το 2005 σε 42/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, συγκριτικά με την αντίστοιχη της τάξεως των 5/1000 γεννήσεις ζώντων επί του συνόλου των τοκετών [2].

Αναφορικά με τους πρώιμους πρώωρους τοκετούς (σε ηλικία κυήσεως κάτω των 32 εβδομάδων), η θνησιμότητα κατά το πρώτο έτος ζωής έφτασε το 144/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, συγκριτικά με την αντίστοιχη μετά από τελειομήνες κυήσεις (μεταξύ 38 και 41<sup>+6</sup> εβδομάδων) που προσδιορίστηκε μόλις στο 1.8/1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών [2]. Είναι χαρακτηριστικό ότι ενώ ο πρώιμος πρώωρος τοκετός αντιπροσωπεύει το 1.4% των γεννήσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο, εν τούτοις αποτελεί τον υπεύθυνο αιτιολογικό παράγοντα στο 51% των περιπτώσεων θανάτων νεογνών. Παρόλο που ο πρώωρος τοκετός μεταξύ 32 και 37 εβδομάδων κυήσεως σχετίζεται με σημαντικά μειωμένους κινδύνους απ' ότι ο πρώιμος πρώωρος τοκετός, ολοένα και αναγνωρίζεται περισσότερο ότι ακόμη και σε αυτές τις εβδομάδες ο πρώωρος τοκετός συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο νεογνικής θνησιμότητας [2,3]. Υφίσταται, λοιπόν, μια αντίστροφη γραμμική συσχέτιση μεταξύ κινδύνου νεογνικών επιπλοκών και ηλικίας κυήσεως κατά τον τοκετό. Η θνησιμότητα αλλά και η επίπτωση νευροαναπτυξιακών διαταραχών αυξάνουν όσο μειώνεται η ηλικία κυήσεως κατά τον πρώωρο τοκετό [1]. Επιπρόσθετα, ο πρώωρος τοκετός επιφέρει μη αντιστρεπτές ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπλοκές σε όλη την οικογένεια, ενώ παράλληλα επιβαρύνει σημαντικά τις δαπάνες των εθνικών συστημάτων υγείας.

Επομένως, η πρόληψη και θεραπεία του πρώωρου τοκετού αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα προκειμένου να βελτιωθεί το περιγεννητικό αποτέλεσμα κυρίως όσον αφορά στο νεογνό και τη μελλοντική του υγεία. Η περιδερση του τραχήλου της μήτρας αποτελεί μια αποδεκτή, επί ενδείξεων, στρατηγική πρόληψης, ενώ η εφαρμογή κατάλληλης για κάθε περίπτωση τοκολυτικής αγωγής μπορεί επίσης να εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις πρώωρου τοκετού. Βέβαια, πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη οι ενδείξεις και αντενδείξεις κάθε επιλογής, ενώ η εξατομικευμένη αντιμετώπιση αποτελεί πάντοτε τη βάση της προσέγγισης κάθε Μαιευτήρος – Γυναικολόγου. Σε περιπτώσεις προχωρημένου τοκετού, ενδομήτριας λοιμώξεως – χοριοαμνιονίτιδος ή αποκόλλησης πλακούντος, η προσπάθεια επιμήκυνσης του χρόνου της κυήσεως προς αποφυγή



πρόωρου τοκετού δεν αποτελεί κατάλληλη προσέγγιση και δύναται να επιφέρει αρνητικές επιπλοκές στη μητέρα και το έμβρυο.

Στις ημέρες μας, είναι διαθέσιμο ένα ευρύ φάσμα παραγόντων που εμφανίζουν τοκολυτική δράση, καταστέλλοντας τη μυομητρική δραστηριότητα. Στους παράγοντες αυτούς περιλαμβάνονται β-αδρενεργικοί αγωνιστές, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, ανταγωνιστές υποδοχέων ωκυτοκίνης, αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών, δότες νιτρικού οξειδίου αλλά και το θειϊκό μαγνήσιο. Παρόλο που δεν υφίσταται διαθέσιμη πληθώρα αξιόπιστων ερευνών, η παλαιότερα ευρέως εφαρμοζόμενη στο πεδίο της τοκόλυσης, υδροχλωρική ριτοδρίνη (β-αδρενεργικός αγωνιστής), απαντά ολοένα και αυξανόμενη αμφισβήτηση, ενώ λόγω συνοδών ανεπιθύμητων ενεργειών η υιοθέτησή της μειώνεται δραματικά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το θειϊκό μαγνήσιο χρησιμοποιείται ευρέως στη πρόληψη και θεραπεία του πρόωρου τοκετού, αντίθετα με το Ηνωμένο Βασίλειο όπου εφαρμόζεται σπανιότερα για τις τοκολυτικές του ιδιότητες.

### **Σκοπός**

Οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες συνοψίζουν την υφιστάμενη τεκμηριωμένη γνώση στο πεδίο της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της εφαρμογής τοκολυτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, προάγοντας ταυτόχρονα τη συσχέτιση μεταξύ των θεωρητικών δεδομένων και της καθημερινής κλινικής εφαρμογής τους.

Αντίθετα, δεν αποτελεί σκοπό των παρατιθέμενων οδηγιών η διερεύνηση πρόσθετων πιθανών εφαρμογών των τοκολυτικών ουσιών, όπως για παράδειγμα προκειμένου να αντιμετωπισθεί η εμβρυϊκή δυσχέρεια κατά τον τοκετό. Επίσης, εκτός των στόχων των παρακάτω οδηγιών εντάσσονται: οι δράσεις που αποσκοπούν στην πρόληψη εκδήλωσης έναρξης πρόωρου τοκετού, οι εφαρμοζόμενες μεταξύ γυναικών υψηλού κινδύνου μεθόδοι, αλλά και τα μέτρα που λαμβάνονται για τη βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος, όπως χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ικανό για τη δράση τους χρονικό διάστημα προ του τοκετού, σε περιπτώσεις εμβρύων που αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Η τελευταία, μάλιστα, περίπτωση συζητείται διεξοδικά σε κατευθυντήρια οδηγία που έχει ήδη εκδοθεί από την Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία [4].

### **Εφαρμογή τοκόλυσης επί πρόωρου τοκετού**

#### **1) Ο προστατευτικός ρόλος της τοκολυτικής αγωγής έναντι του πρόωρου τοκετού**

Η εφαρμογή τοκολυτικού παράγοντα σχετίζεται με επιμήκυνση της κυήσεως για χρονικό διάστημα έως και 7 ημερών, δίχως όμως σημαντική επίδραση επί του πρόωρου τοκετού και χωρίς σαφή αποτελέσματα στο πεδίο της περιγεννητικής ή νεογνικής νοσηρότητας.



Δεν υφίστανται σαφώς τεκμηριωμένες ενδείξεις ότι τα τοκολυτικά φάρμακα βελτιώνουν το περιγεννητικό αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου η εφαρμογή τους πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις όπου μπορεί να προκύψει σημαντικό όφελος από την επιμήκυνση της κήσεως για μερικές ημέρες, όπως σε περιπτώσεις κατά τις οποίες πρέπει να ολοκληρωθεί και να δράσει σχήμα κορτικοστεροειδών προ του τοκετού (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Μια συστηματική ανασκόπηση εκτίμησε 17 μελέτες που αφορούσαν σε συνολικά 2800 κήσεις, όπου συγκρίθηκε η εφαρμογή τοκόλυση με μη θεραπεία ή χορήγηση placebo [5]. Αρκετές από τις μελέτες αυτές περιελάμβαναν στη διερεύνησή τους την αναγκαιότητα διατήρησης της αγωγής ακόμη και μετά την ενδόχνη υποχώρηση της συμπτωματολογίας επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού. Μερικές από τις εν λόγω μελέτες συμπεριέλαβαν περιπτώσεις ρήξεως των εμβρυϊκών υμένων, ενώ άλλες όχι. Ο περισσότερο συχνά χρησιμοποιούμενος τοκολυτικός παράγοντας ήταν η ριτοδρίνη. Η ουσία αυτή φέρει ιδιότητες κυρίως β2-υποδοχέως, προκαλώντας χάλαση του μυομητρίου, των αρτηριδίων και των βρόγχων. Άλλα τοκολυτικά φάρμακα που εξετάστηκαν στις μελέτες αυτές, ήταν η ισοξουπρίνη, η τερβουταλίνη, το θειϊκό μαγνήσιο, η ινδομεθακίνη και η ατοσιβάνη. Οι τοκολυτικοί παράγοντες συσχετίστηκαν με μείωση του σχετικού κινδύνου πρόωρου τοκετού εντός του πρώτου 24ώρου, 48ώρου αλλά και επταήμερου από τη χορήγησή τους. Τα ανωτέρω αποτελέσματα εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα όσον αφορά στη δράση των β-αγωνιστών, της ινδομεθακίνης και της ατοσιβάνης, αλλά όχι του θειϊκού μαγνησίου. Παρά τη στατιστικώς σημαντική επίδραση των τοκολυτικών στην επί 7ήμερο επιμήκυνση της διάρκειας της κήσεως, δεν παρατηρήθηκαν ανάλογα αποτελέσματα ως προς τη μείωση των πρόωρων τοκετών. Ουδεμία εφαρμοσθείσα τοκολυτική ουσία οδήγησε σε στατιστικώς σημαντική μείωση των πρόωρων γεννήσεων προ των 30, 32 ή 37 εβδομάδων κήσεως (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Μια μεγάλη έρευνα που συμπεριέλαβε 531 κήσεις, επιχειρώντας να συγκρίνει την ατοσιβάνη με placebo, κατέληξε σε παρόμοια με την ανωτέρω αναφερθείσα ανασκόπηση συμπεράσματα, καθώς δεν προέκυψε σαφής επίδραση της αγωγής στην εκδήλωση τοκετού, προ των 37 ή 28 εβδομάδων κήσεως [6] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Άλλη κλινική μελέτη, μεταξύ 158 εγκύων προσπάθησε να διερευνήσει τα αποτελέσματα διαδερμικής χορήγησης τρινιτρικής γλυκερόλης (νιτρογλυκερίνης) συγκριτικά με placebo επιθέματα για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού [7]. Ούτε στη μελέτη αυτή κατεδείχθη σαφής αποτελεσματικότητα του τοκολυτικού αυτού παράγοντα στην αποφυγή πρόωρου τοκετού, ενώ επιπρόσθετα δεν προέκυψε σημαντική ελάττωση της επίπτωσης πρόωρου τοκετού εντός των πρώτων 48 ωρών από την αγωγή (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Μια περισσότερο πρόσφατη ανασκόπηση ανέλυσε δέκα συγκριτικές - μεταξύ τοκολυτικών και placebo - μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 904 συνολικά έγκυες



ευρισκόμενες σε ηλικία κυήσεως μεταξύ 28 και 32 εβδομάδων [8]. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα που εξήχθησαν, η εφαρμογή τοκόλυσης, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση της εκδήλωσης πρόωρου τοκετού εντός 48 ωρών αλλά και 7 ημερών από την έναρξή της, συγκριτικά με placebo ή καμία θεραπεία (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Συγκεντρωτικά, οι ανωτέρω μελέτες φανερώνουν πως τα τοκολυτικά φάρμακα μειώνουν την επίπτωση πρόωρου τοκετού για χρονικό διάστημα έως και 7 ημερών από την έναρξη χορήγησής τους.

## **2) Η επίδραση της τοκολυτικής αγωγής στην περιγεννητική και νεογνική θνησιμότητα και νοσηρότητα**

Η εφαρμογή τοκολυτικής αγωγής δε σχετίζεται με σαφή ελάττωση της περιγεννητικής ή νεογνικής θνησιμότητας, ούτε όμως και της νεογνικής νοσηρότητας (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Σύμφωνα με μεγάλη προαναφερθείσα έρευνα ανασκόπησης, η τοκόλυση δε συνδέεται με σαφή ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, ή της σχετιζόμενης με την προωρότητα νεογνικής νοσηρότητας (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ή ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία του νεογνού) [5] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Επίσης, συγκριτική μελέτη μεταξύ ατοσιβάνης και placebo, δεν κατέδειξε σαφείς διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες ως προς την περιγεννητική θνησιμότητα [6] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Διερεύνηση μετά από ένα έτος παρακολούθησης, φανέρωσε αυξημένη αναλογία θανάτων κατά το πρώτο έτος ζωής στην κατηγορία όπου χορηγήθηκε ατοσιβάνη συγκριτικά με την ομάδα placebo [9] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Ως πιθανή εξήγηση για τα ανωτέρω ευρήματα προβάλλει το γεγονός είτε της μη ισορροπημένης κατανομής των εγκύων ανάμεσα στις δυο ομάδες, με περισσότερες εγκύους σε ηλικία κυήσεως κάτω των 26 εβδομάδων να συγκαταλέγονται στην ομάδα που έλαβε ατοσιβάνη, είτε της δέσμευσης των εμβρυϊκών υποδοχέων βασοπρεσίνης από την ατοσιβάνη, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγές στην ποσότητα του αμνιακού υγρού και επομένως στην ανάπτυξη και λειτουργία των νεφρών και πνευμόνων του εμβρύου [9]. Παρόλο που η ατοσιβάνη έχει λάβει σχετική άδεια τόσο στο Ηνωμένο Βασίλειο όσο και στην Ελλάδα για την αντιμετώπιση επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού, τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις σε παιδιά τα οποία ενδομητρίως εκτέθηκαν σε ατοσιβάνη, παραμένουν ανεπαρκή (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Η μελέτη σύγκρισης μεταξύ επιθεμάτων νιτρογλυκερίνης και placebo, κατέδειξε χαμηλό ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας (0/74 στην ομάδα νιτρογλυκερίνης και 3/79 στην ομάδα placebo). Βέβαια, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν περισσότερο σύνθετα, καθώς εξετάστηκε η επίπτωση επιπλοκών όπως χρονίας αναπνευστικής νόσου, νεκρωτικής εντεροκολίτιδος, σημαντικής ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας και περικολιακής λευκομαλακίας. Ως προς τις ανωτέρω παραμέτρους διαπιστώθηκε στατιστικά οριακά σημαντική ελάττωση της επίπτωσής



τους στην ομάδα όπου χορηγήθηκε νιτρογλυκερίνη διαδερμικά [7] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Συμπερασματικά, παρόλο που τα τοκολυτικά φάρμακα οδηγούν σε επιμήκυνση της κύησης για χρονικό διάστημα έως και 7 ημερών από την έναρξη της χορήγησής τους μειώνοντας την επίπτωση πρόωρου τοκετού για το βραχύ αυτό χρονικό διάστημα, η εν λόγω δράση τους δεν αντικατοπτρίζεται θετικά στο πεδίο της περιγεννητικής θνησιμότητας ή μείζονος νεογικής νοσηρότητας. Επιπρόσθετα, η παρατηρούμενη στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας κατά το πρώτο έτος ζωής μεταξύ νεογνών που είχαν ενδομητρίως εκτεθεί στην ατοσιβάνη συγκριτικά με placebo, παραμένει μια σοβαρή προς εξέταση πτυχή του προβλήματος. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν είναι διαθέσιμα ούτε για τα άλλα τοκολυτικά φάρμακα. Απαιτούνται μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, με παρακολούθηση των παιδιών για σειρά ετών προκειμένου να διερευνηθούν οι πιθανές επιπτώσεις των τοκολυτικών παραγόντων στη θνησιμότητα αλλά και τη γενικότερη νευροαναπτυξιακή διαδικασία.

### **3) Ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής τοκολυτικής αγωγής**

Τοκόλυση θα μπορούσε να αποφασισθεί σε περιπτώσεις ανεπίπλεκτων κατά τα λοιπά κύσεων, στις οποίες τίθεται υποψία πρόωρου τοκετού. Ωστόσο, εξίσου λογική επιλογή στις περιπτώσεις αυτές φαίνεται ακόμη και η μη εφαρμογή ουδεμίας τοκολυτικής θεραπείας (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Γυναίκες οι οποίες πιθανότατα ωφελούνται από την εφαρμογή τοκόλυσης, είναι εκείνες που αντιμετωπίζουν κίνδυνο πρώιμου πρόωρου τοκετού, εκείνες που χρειάζονται διακομιδή σε εξειδικευμένα κέντρα με δυνατότητες υποστήριξης πρόωρων νεογνών σε ειδικές μονάδες, όπως κι εκείνες που δεν έχουν ολοκληρώσει το απαιτούμενο για την πνευμονική ωρίμανση των νεογνών, σχήμα κορτικοστεροειδών. Είναι σαφές ότι τοκόλυση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υφίσταται αντένδειξη για την επιμήκυνση της κύησης (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Κάθε αντένδειξη επιμήκυνσης της κύησης αποτελεί ταυτόχρονα αντένδειξη τοκόλυσης. Επί παραδείγματι, διεγνωσμένη θανατηφόρος ανατομική / χρωμοσωμική ανωμαλία του εμβρύου, ενδομήτριος λοίμωξη, σοβαρή προεκλαμψία, αποκόλληση πλακούντος, προχωρημένη διαστολή του τραχήλου και ενδείξεις εμβρυϊκής δυσχέρειας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας. Σχετικές αντενδείξεις εφαρμογής τοκολυτικής αγωγής θεωρούνται η ήπια αιμορραγία λόγω προδρομικού πλακούντος, το μη καθησυχαστικό καρδιοτοκογράφημα, η ενδομήτριος υπολειπόμενη ανάπτυξη και η πολύδυμος κύηση. Καθώς η εφαρμογή τοκόλυσης συνοδεύεται από έλλειμμα τεκμηριωμένων ενδείξεων περί βραχυπρόθεσμου ωφέλους για το νεογνό, πιθανότητα επιπλοκών στη μητέρα με ελλιπή δεδομένα αναφορικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, τα διαθέσιμα δεδομένα πρέπει πάντοτε να συζητώνται με την έγκυο και το σύντροφό της προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι προτιμήσεις και επιθυμίες του ζευγαριού μετά από κατάλληλη ενημέρωση. Επίσης, είναι σημαντικό σε κάθε περίπτωση απόφασης για





τοκολυτική αγωγή να ενημερώνεται και να συμμετέχει πεπειραμένος επί του αντικειμένου των Κυήσεων Υψηλού Κινδύνου, Μαιευτήρας-Γυναικολόγος.

#### **4) Σύγκριση τοκολυτικών παραγόντων ως προς την ικανότητά τους να αποτρέπουν εκδήλωση πρόωρου τοκετού**

Η νιφεδιπίνη και η ατοσιβάνη παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στην καθυστέρηση του τοκετού για χρονικό διάστημα έως και επτά ημερών (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Συγκρινόμενη με τους β-αγωνιστές, η νιφεδιπίνη σχετίζεται με βελτίωση στην έκβαση των νεογνών παρόλο που δεν υπάρχουν μακροπρόθεσμα δεδομένα (Βαθμίδα Σύστασης Α). Παρόλο που η εφαρμογή νιφεδιπίνης για την ένδειξη της αντιμετώπισης του επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού δεν έχει λάβει έγκριση ούτε στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Αυστραλία, ούτε και στην Ελλάδα (χρήση εκτός ενδείξεων – ‘off-label’), οι κατευθυντήριες οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων – Γυναικολόγων της Μεγάλης Βρετανίας συμπεραίνουν πως η νιφεδιπίνη πλεονεκτεί τόσο όσον αφορά στην οδό χορήγησης (από του στόματος), όσο και όσον αφορά στο οικονομικό επίπεδο λόγω του χαμηλού κόστους που τη συνοδύει.

Καθώς, όμως, η εν λόγω εφαρμογή είναι εκτός ενδείξεων, η αναζήτηση και απόδοση στην εταιρεία παραγωγής του σκευάσματος ευθυνών για παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται εξαιρετικά δύσκολη. Αντιθέτως, η ευθύνη της απόφασης περί χορήγησης του σκευάσματος, παρά το ότι υποστηρίζεται από μελέτες για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, βαρύνει τον αρμόδιο Μαιευτήρα – Γυναικολόγο, ο οποίος πρέπει εξατομικευμένα με βάση το ιστορικό και τα κλινικά ευρήματα της ασθενούς αλλά και έχοντας υπόψη τις ενδείξεις των φαρμακευτικών ουσιών και τις κατευθυντήριες επιστημονικές οδηγίες να σχεδιάσει την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση για κάθε γυναίκα ξεχωριστά.

Σε τέτοιες περιπτώσεις, όπως υποστηρίζουν οι οδηγίες του Βασιλικού Κολλεγίου Μαιευτήρων – Γυναικολόγων της Αυστραλίας – Νέας Ζηλανδίας, το νεότερο ιατρικό προσωπικό θα πρέπει να αναζητά την εξειδικευμένη γνώση εμπειρότερων Μαιευτήρων – Γυναικολόγων οι οποίοι και τελικά οφείλουν να αναλάβουν την ευθύνη της απόφασης για χορήγηση ή μη νιφεδιπίνης προς αντιμετώπιση επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού [10].

Σύμφωνα με το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων – Γυναικολόγων της Αυστραλίας – Νέας Ζηλανδίας υποστηρίζεται ότι λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες μελέτες, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις περί τερατογόνου επίδρασης της νιφεδιπίνης στο έμβρυο κατά το πρώτο τρίμηνο, όταν χορηγείται λόγω υπερτασικών διαταραχών της μητέρας, ενώ παρουσιάζει σχετική ασφάλεια τόσο για τη μητέρα όσο και για το κύημα κατά τη χορήγησή της στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο [10].

Πολλές είναι οι μελέτες εκείνες που επιχείρησαν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των παραγόντων που συνθέτουν το φάσμα των τοκολυτικών



φαρμάκων. Συστηματική ανασκόπηση επί 11 κλινικών μελετών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι β-αγωνιστές ελαττώνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού εντός 48 ωρών από την έναρξη χορήγησής τους, ωστόσο δεν υπάρχει σαφής ένδειξη υπεροχής τους έναντι των λοιπών τοκολυτικών φαρμάκων [11] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Άλλη συστηματική ανασκόπηση, επί 12 κλινικών μελετών που συμπεριέλαβαν 1029 κυήσεις, προσπάθησε να συγκρίνει τους αναστολείς (blockers) διαύλων ασβεστίου με τα λοιπά τοκολυτικά φάρμακα [12]. Σε δέκα εξ' αυτών των μελετών η από του στόματος νιφεδιπίνη απέτελεσε τον αναστολέα διαύλων ασβεστίου, ενώ σε οκτώ μελέτες η σύγκριση πραγματοποιήθηκε με την ενδοφλεβίως χορηγούμενη ριτοδρίνη. Η εφαρμογή αναστολέα των διαύλων ασβεστίου συνδέθηκε - περισσότερο απ' ό,τι τα άλλα τοκολυτικά - με ελάττωση της αναλογίας εγκύων που οδηγήθηκαν σε τοκετό εντός 7 ημερών από την έναρξη της αγωγής αλλά και πριν τις 34 εβδομάδες κύσεως (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 4 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 1044 συνολικά γυναίκες, συνέκρινε την ατοσιβάνη με β-αγωνιστές [9]. Δεν προέκυψαν σαφείς διαφοροποιήσεις μεταξύ των δυο ομάδων σχετικά με τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού εντός 48ώρου ή 7ημέρου από την έναρξη της αγωγής (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Συστηματική ανασκόπηση που χρησιμοποίησε προσαρμοσμένα έμμεσα συγκριτικά συμπεράσματα μεταξύ χορήγησης νιφεδιπίνης και ατοσιβάνης, κατέδειξε πως η νιφεδιπίνη συνδέεται με μη σημαντική τάση αύξησης της αναλογίας γυναικών των οποίων ο τοκετός καθυστερεί έως και για 48 ώρες μετά την εφαρμογή αγωγής [13] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Τα ένζυμα της οικογένειας των κυκλο-οξυγενασών (COX) συμμετέχουν στην παραγωγή των προσταγλανδινών, οι οποίες είναι σημαντικές για την έναρξη και προαγωγή του τοκετού. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, λοιπόν, δεδομένα ετέθη η υπόθεση πως οι αναστολείς του ενζύμου COX-2 θα μπορούσαν να αποτελέσουν αποτελεσματικά τοκολυτικά φάρμακα με λιγότερες ανεπιθύμητες για το έμβρυο ενέργειες. Ο συχνότερα εφαρμοζόμενος για τοκόλυση COX αναστολέας είναι η ινδομεθακίνη. Συστηματική ανασκόπηση εντόπισε και διερεύνησε 8 κλινικές μελέτες με συμμετοχή 557 γυναικών, στις οποίες επιχειρήθηκε σύγκριση μεταξύ αναστολέων COX και άλλων τοκολυτικών παραγόντων (β-αγωνιστών ή θειϊκού μαγνησίου) [14]. Διαπιστώθηκε ότι οι αναστολείς COX οδήγησαν σε ελάττωση της αναλογίας των πρόωρων τοκετών (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Ωστόσο, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών - έστω και για περιορισμένο χρονικό διάστημα - κατά το τρίτο τρίμηνο της κύσεως, σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου πρώιμης σύγκλεισης του βοταλλείου πόρου [15]. Επίσης, έχουν δημοσιευθεί δυο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες συγκρίνονται αναστολείς COX-2 και θειϊκό μαγνήσιο στο αντικείμενο της επείγουσας τοκόλυσης, χωρίς να διαφαίνεται κάποια διαφορά μεταξύ από του στόματος COX-2 και ενδοφλεβίως χορηγούμενου θειϊκού μαγνησίου για την καθυστέρηση ή αναστολή επαπειλούμενου πρόωρου τοκετού [16,17] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Παρόλα αυτά



υπάρχει έλλειμμα τεκμηριωμένων δεδομένων σύμφωνα με τα οποία το θειϊκό μαγνήσιο αυτό καθεαυτό μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ο ειδικός COX-2 αναστολέας ροφεκοζίμπη συγκρίθηκε σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με placebo όσον αφορά στη δυναμικώς προφυλακτική δράση του έναντι της εκδήλωσης πρόωρου τοκετού [18]. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν σημαντικές αλλά αναστρέψιμες επιπτώσεις στην εμβρυϊκή νεφρική λειτουργία και στο βοτάλλειο πόρο, χωρίς μάλιστα μείωση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες της κύησης (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Επομένως δε θεωρείται ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα σύμφωνα με τα οποία οι COX-2 αναστολείς θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μείωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Άλλη συστηματική ανασκόπηση βασισμένη σε 3 κλινικές μελέτες επί 391 γυναικών, διερεύνησε συγκριτικά την εφαρμογή νιτρογλυκερίνης έναντι ριτοδρίνης, αλβουτερόλης και θειϊκού μαγνησίου [19]. Παρόλο που παρατηρήθηκε μείωση της αναλογίας τοκετών πριν τις 37 εβδομάδες μετά από χρησιμοποίηση νιτρογλυκερίνης, εν τούτοις δεν κατεδείχθη σαφής αποτελεσματικότητα ως προς την αποφυγή πρόωρων τοκετών πριν τις 32-34 εβδομάδες της κύησης (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Η προστατευτική έναντι εκδήλωσης πρόωρου τοκετού δράση του θειϊκού μαγνησίου, έχει διερευνηθεί σε 23 κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριελήφθησαν 2036 κύσεις [20]. Δεν εξάγονται σαφή συμπεράσματα με βάση τα οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι το θειϊκό μαγνήσιο μειώνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Ωστόσο, η χορήγηση θειϊκού μαγνησίου σε έγκυες που θεωρήθηκε ότι ευρίσκοντο σε αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εγκεφαλικής παράλυσης [21] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Θεωρείται πως εάν μια έγκυος διατρέχει αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση πρόωρου τοκετού, θα πρέπει να λάβει θειϊκό μαγνήσιο για 24 ώρες προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εγκεφαλικής παράλυσης του νεογνού (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

### **5) Ανεπιθύμητες για την έγκυο ενέργειες των τοκολυτικών παραγόντων**

Οι β-αγωνιστές παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Η νιφεδιπίνη, η ατοσιβάνη και οι αναστολείς κυκλο-οξυγενάσης φέρουν λιγότερες και σπανιότερα απαντώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τους β-αγωνιστές (Βαθμίδα Σύστασης Α).

Η συγχορήγηση πολλαπλών τοκολυτικών παραγόντων φαίνεται πως συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγεται (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Από τη στιγμή που λαμβάνεται η απόφαση για χορήγηση τοκόλυσης, η ιδανική επιλογή του κατάλληλου παράγοντα βασίζεται στην καλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με τις λιγότερες άμεσες αλλά και απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ριτοδρίνη χρησιμοποιείται ευρέως κατά το παρελθόν στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ελλάδα, ενώ ακόμη τυγχάνει υιοθέτησης ως πρώτης γραμμής τοκολυτικός παράγοντας





σε πολλές περιοχές του πλανήτη. Αποτελεί τον παράγοντα εκείνο που διερευνήθηκε περισσότερο από κάθε άλλο σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες όσον αφορά στις τοκολυτικές του ιδιότητες. Ωστόσο, όπως όλοι οι β-αγωνιστές συνοδεύεται από αυξημένη επίπτωση δυσάρεστων και μερικές φορές σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή της εγκύου ανεπιθύμητων ενεργειών [11]. Επομένως, κατά τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεταστροφή του επιστημονικού ενδιαφέροντος προς την ανάδειξη ασφαλέστερων εναλλακτικών προτάσεων στο πεδίο της τοκολυτικής αγωγής.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες για την έγκυο ενέργειες μετά από χορήγηση β-αγωνιστών είναι όπως προκύπτει μετά από συγκριτικές με placebo μελέτες, το αίσθημα παλμών (38% μετά από λήψη β-αγωνιστών έναντι 4% μετά από λήψη placebo), ο τρόμος (39% έναντι 4%), ναυτία ή έμετοι (21% έναντι 12%), κεφαλαλγία (19% έναντι 5%), θωρακαλγία (10% έναντι 1%) και δύσπνοια (14% έναντι 3%) [11] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Επίσης έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα επεισοδίων ταχυκαρδίας, υπότασης, αλλά και περιπτώσεις υποκαλιαιμίας ή υπεργλυκαιμίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι έγκυες στις οποίες χορηγήθηκαν β-αγωνιστές εμφάνισαν ιδιαίτερα αυξημένη τάση εγκατάλειψης της αγωγής, λόγω των συνοδών ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με τις περιπτώσεις όπου εδόθησαν placebo [11]. Η χορήγηση β-αγωνιστών έχει συσχετισθεί με σπάνια εκδήλωση σοβαρών και απειλητικών για τη ζωή της εγκύου ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι χαρακτηριστικό ότι έχουν δημοσιευθεί αναφορές περιπτώσεων που αφορούν σε περιορισμένο αριθμό μητρικών θανάτων μετά από αγωγή με β-αγωνιστές. Το πνευμονικό οίδημα έχει τεκμηριωθεί ως σοβαρή επιπλοκή της χορήγησης β-αγωνιστών, συνήθως όταν αυτή συνοδεύεται από λίαν επιθετική ενδοφλέβια ενυδάτωση (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Αναφορικά με τα υπόλοιπα τοκολυτικά σκευάσματα, αναφέρονται λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων η συχνότητα είναι ελαττωμένη σε σχέση με τη ριτοδρίνη. Οι αναστολές των διαύλων ασβεστίου συνοδεύονται από λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρότερα ποσοστά διακοπής της αγωγής συγκριτικά με άλλα τοκολυτικά φάρμακα (ριτοδρίνη στις περισσότερες συγκριτικές μελέτες) [12] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Βέβαια, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σύγκρισης αναστολέων διαύλων ασβεστίου με placebo για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού [12].

Η νιφεδιπίνη, ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος αναστολέας διαύλων ασβεστίου, συνοδεύεται από ανεπιθύμητες ενέργειες, συχνότερες των οποίων είναι οι εξάψεις με χαρακτηριστική ερυθρότητα του προσώπου, το αίσθημα παλμών, η ναυτία, οι έμετοι, η αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στον ορό, το πνευμονικό οίδημα και η σοβαρή υπόταση [10,22] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Η χορήγηση νιφεδιπίνης αντενδείκνυται σε περίπτωση κατά την οποία η έγκυος πάσχει από καρδιακή πάθηση, ενώ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με μεγάλη προσοχή επί συνοδού σακχαρώδους διαβήτη ή σε πολύδυμη κύηση, λόγω αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης πνευμονικού οιδήματος (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Επίσης, συγχορήγηση με θειϊκό μαγνήσιο δύναται να οδηγήσει σε παρενέργειες και ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγεται



συνδυασμός νιφεδιπίνης με άλλες τοκολυτικές ουσίες [10]. Τέλος, επί φλεγμονωδών καταστάσεων ή ερρηγμένων μεμβρανών θα πρέπει να λαμβάνονται στενά μέτρα παρακολούθησης εάν επιβάλλεται χορήγηση νιφεδιπίνης [10].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με χορήγηση ατοσιβάνης περιλαμβάνουν κυρίως ναυτία (11% μετά από χορήγηση ατοσιβάνης έναντι 5% μετά από χορήγηση placebo), ενώ μπορεί να αναφερθούν έμετοι (3% έναντι 4%), κεφαλαλγία (5% έναντι 7%), θωρακαλγία (1% έναντι 4%) και δύσπνοια (0.4% έναντι 3%) [5] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Ωστόσο, έγκυες στις οποίες χορηγήθηκε ατοσιβάνη εμφάνισαν αυξημένα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, συγκριτικά με περιπτώσεις όπου δόθηκε εικονική αγωγή [9] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Βέβαια, συγκριτικά με τις περιπτώσεις όπου χορηγούνται β-αγωνιστές είναι μικρότερη η αναλογία των εγκύων που εγκαταλείπει την αγωγή με ατοσιβάνη λόγω εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ συνοδός καρδιακή νόσος ή σακχαρώδης διαβήτης δεν αποτελούν αντενδείξεις για χορήγηση του αγωνιστή αυτού των υποδοχέων ωκυτοκίνης (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Οι αναστολές της κυκλο-οξυγενάσης είναι γενικώς καλά ανεκτοί από τις γυναίκες και συγκριτικά με άλλα τοκολυτικά φάρμακα εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά διακοπής της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών [14] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Σπανίως συνδυάζονται με ναυτία, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδα κι εμέτους, ενώ δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων αναφέρεται σπανίως και συνηθέστερα επίυποκείμενης αιματολογικής νόσου.

Στις περιπτώσεις όπου μελετήθηκε η χορήγηση νιτρογλυκερίνης παρουσιάσθηκαν αυξημένα ποσοστά εκδήλωσης κεφαλαλγίας μεταξύ των γυναικών, ωστόσο η επίπτωση λοιπών πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μειωμένη συγκριτικά με ομάδες που έλαβαν ριτοδρίνη, αλβουτερόλη ή θειϊκό μαγνήσιο [19].

### **6) Επιδράσεις της τοκολυτικής αγωγής στο κύημα - μελλοντικό παιδί**

Οι επιπτώσεις της τοκολυτικής αγωγής στο νεογνό είναι ασαφείς. Έχουν πραγματοποιηθεί συγκριτικές μελέτες μεταξύ των περισσότερων τοκολυτικών παραγόντων και των β-αγωνιστών, ωστόσο σαφή μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ικανά να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα, σχετικά με τις επιδράσεις των ουσιών αυτών στο κύημα – παιδί, δεν υπάρχουν (Βαθμίδα Σύστασης Β).

Έχει διαπιστωθεί πως η χορήγηση αναστολέων (blockers) των διαύλων ασβεστίου οδηγεί σε ελάττωση της συχνότητας συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας του νεογνού, νεκρωτικής εντεροκολίτιδος και ενδοκοιλιακής εγκεφαλικής αιμορραγίας, συγκριτικά με άλλα τοκολυτικά φάρμακα [12] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+). Βέβαια, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων χρησιμοποιούμενων τοκολυτικών παραγόντων ως προς τα ποσοστά θνησιγενών νεογνών ή νεογνικών θανάτων [12] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

Η νιφεδιπίνη διέρχεται τον πλακουντιακό φραγμό, ωστόσο παραμένει αδιευκρίνιστο το



κατά πόσον προκαλεί μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στο κύημα. Πειραματικές μελέτες σε ζώα, κατέδειξαν μετά από χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων νιφεδιπίνης, ανωμαλίες στην εμβρυϊκή και πλακουντιακή αιματική ροή, αλλά και ανωμαλίες περί τη διάπλαση των δακτύλων των άκρων [12] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 2+). Παρόλα αυτά δεν έχουν συσχετισθεί συγκεκριμένες συγγενείς ανωμαλίες με τη χορήγησή της σε ανθρώπους. Αναφορικά με τη χορήγηση ατοσιβάνης, δεν έχουν διαπιστωθεί διαφοροποιήσεις σε συγκριτικές με β-αγωνιστές μελέτες, στις κεφαλαιώδους σημασίας παραμέτρους της νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας [9] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1-). Η μόνη διαφορά ήταν ότι η ατοσιβάνη σχετίστηκε με αύξηση του βάρους γέννησης των νεογνών κάτω των 1500 γρ. [9] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1-).

Οι αναστολές κυκλο-οξυγενάσης διέρχονται τον πλακουντιακό φραγμό και μπορούν να επιδρούν δυνητικώς αρνητικά στο κύημα προκαλώντας πρώιμη σύγκλειση του βοταλλείου πόρου με επακόλουθη ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, ολιγάμνιο, νεκρωτική εντεροκολίτιδα ή ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες είναι περιορισμένης ισχύος προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα γύρω από τις δυνητικές επιπτώσεις των παραγόντων αυτών στο κύημα και μελλοντικό παιδί [14].

### **7) Προτεινόμενη δοσολογία σχημάτων χορήγησης νιφεδιπίνης και ατοσιβάνης**

Το προτεινόμενο σχήμα χορήγησης νιφεδιπίνης περιλαμβάνει αρχική από του στόματος δόση 20 mg, ακολουθούμενη από δόσεις 10-20 mg τρεις έως τέσσερις φορές ημερησίως, προσαρμοζόμενες ανάλογα με τη μυομητρική δραστηριότητα και για χρονικό διάστημα έως 48 ώρες. Συνολική δόση άνω των 60 mg σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως κεφαλαλγίας και υπότασης, κατά τρεις με τέσσερις φορές [23].

Το προτεινόμενο σχήμα χορήγησης ατοσιβάνης περιλαμβάνει προσέγγιση τριών βημάτων: αρχική δόση εφόδου της τάξεως των 6.75 mg εντός ενός λεπτού (bolus), ακολουθούμενη από δόση συντήρησης με έγχυση σε ρυθμό αρχικά 18 mg/ώρα για τρεις ώρες και έπειτα 6 mg/ώρα για χρονικό διάστημα έως και 45 ωρών (μεγίστη δόση 330 mg).

### **8) Ανάλυση κόστους – οφέλους της εφαρμογής τοκολυτικής αγωγής**

Η σχέση κόστους – οφέλους αναφορικά με την εφαρμογή τοκολυτικής θεραπείας προς αποφυγή εκδήλωσης πρόωρου τοκετού δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Βέβαια, το εκτιμώμενο κόστος χορήγησης ατοσιβάνης προσεγγίζει το δεκαπλάσιο του αντίστοιχου κόστους της νιφεδιπίνης.

Επίσης, σημαντικά υψηλότερο είναι το κόστος της ατοσιβάνης από το αντίστοιχο άλλων τοκολυτικών παραγόντων, όπως αναστολέων κυκλο-οξυγενάσης και β-αγωνιστών. Μελέτη που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και συνέκρινε το κόστος-όφελος από την εφαρμογή τερβουταλίνης, θειϊκού μαγνησίου,



ινδομεθακίνης και νιφεδιπίνης κατέληξε στο ότι η ινδομεθακίνη και η νιφεδιπίνη αποτελούν τις λιγότερο ακριβές επιλογές [24]. Αντίστοιχη οικονομική ανάλυση στη Γερμανία κατέδειξε ότι η ατοσιβάνη ήταν λιγότερο ακριβή από σχήμα τοκόλυσης με χορήγηση β-αγωνιστών [25].

### **9) Εφαρμογή τοκολυτικής αγωγής σε πολύδυμη κύηση**

Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις προκειμένου να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής τοκολυτικής αγωγής επί πρώωρου τοκετού σε πολύδυμες κύσεις παρά την ευρεία χρήση της νιφεδιπίνης και της ατοσιβάνης και στις περιπτώσεις αυτές.

Μια σειρά δημοσιευμένων αναφορών περιπτώσεων περιγράφει συσχέτιση μεταξύ χορήγησης νιφεδιπίνης σε πολύδυμη κύηση και πρόκλησης πνευμονικού οιδήματος, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η ατοσιβάνη είναι ίσως προτιμότερη από τη νιφεδιπίνη στην κατηγορία αυτή. Παρόλα αυτά η περιγραφόμενη συσχέτιση δεν έχει επιβεβαιωθεί σε προοπτικές μελέτες κοορτής [26].

### **10) Ο ρόλος της επέκτασης του χρόνου εφαρμογής της τοκολυτικής αγωγής**

Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα προκειμένου να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με την ανάγκη διατήρησης της τοκολυτικής αγωγής μετά από υποχώρηση της συμπτωματολογίας επαπειλούμενου πρώωρου τοκετού. Επομένως, η επέκταση της χρονικής περιόδου εφαρμογής της τοκόλυσης δεν προτείνεται (Βαθμίδα Σύστασης Α). Πλειάδα συστηματικών ανασκοπήσεων δεν έχει καταδείξει μειωμένα ποσοστά πρώωρων τοκετών ή βελτίωση του περιγεννητικού αποτελέσματος επί διατήρησης της τοκολυτικής αγωγής μετά την παροδική υποχώρηση της συμπτωματολογίας, συγκριτικά με περιπτώσεις όπου δε συνεχίσθηκε η αγωγή ή χορηγήθηκε placebo [27-29] (Επίπεδο Τεκμηρίωσης 1+).

## **Βιβλιογραφία**

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
2. Moser K, Macarlane A, Chow YH, Hilder L, Dattani N. Introducing new data on gestation-specific infant mortality among babies born in 2005 in England and Wales. *Health Stat Q* 2007;13-27.
3. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843-9.
4. Βραχνής Ν, Μπελίτσος Π., Γρηγοριάδης Χ. Χρήση κορτικοστεροειδών με σκοπό τη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Κατευθυντήρια Οδηγία Νο8 Ιούνιος 2013 Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία [www.hsog.gr](http://www.hsog.gr)
5. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.
6. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. 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* 2000;182:1173-83.



7. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:37.e1-8.
8. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585-94.
9. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
10. The use of nifedipine in obstetrics. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. College Statement C-Obs 15, June 2011.
11. Anotayanonth S, Subhedhar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.
12. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
13. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045-9.
14. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
15. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824-9.
16. Borna S, Saeidi FM. Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:631-4.
17. McWhorter J, Carlan SJ, OLeary TD, Richini K, Obrien WF. Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:923-30.
18. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;1:725-30.
19. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002860.
20. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
21. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
22. Al-Qattan F, Omu A, Labeed N. A prospective randomized study comparing nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Med Princ Pract* 2000;9:164-173.
23. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:1030-8.
24. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:383.e1-6.
25. Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:23.
26. De Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
27. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484-90.
28. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003927.





29. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005938.

**Επίπεδα Τεκμηρίωσης**

- 1++** Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με πολύ χαμηλό κίνδυνο σφάλματος
- 1+** Καλά οργανωμένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χαμηλό κίνδυνο σφάλματος
- 1-** Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με υψηλό κίνδυνο σφάλματος
- 2++** Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών case-control ή κοορτής ή υψηλής ποιότητας μελέτες case-control ή μελέτες κοορτής με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και υψηλή πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης
- 2+** Καλά οργανωμένες μελέτες case-control ή κοορτής με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και μέτριες πιθανότητες αιτιολογικής συσχέτισης
- 2-** Μελέτες case-control ή κοορτής με υψηλό κίνδυνο συγχυτικών παραγόντων και σφάλματος και σημαντική πιθανότητα η συσχέτιση να μην είναι αιτιολογική
- 3** Μη αναλυτικές μελέτες, όπως αναφορές περιπτώσεων, σειρές περιπτώσεων κ.α.
- 4** Απόψεις ειδικών (expert opinion)

**Βαθμίδες Σύστασης**

- A** Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη επιπέδου τεκμηρίωσης 1++ και άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς, ή μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών 1+ άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων
- B** Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2++ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων
- C** Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2+ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων
- D** Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 3 ή 4



**Ε Μ Γ Ε**

Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

## **Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας**

Αυτή η οδηγία συντάχθηκε από τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή και τον Χ. Γρηγοριάδη. Η οδηγία εγκρίθηκε από την επιτροπή του ΕΟΦ για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αποτελείται από τους Καθηγητές Γ. Κρεατσά, Ι. Μεσσίνη, Γ. Δεκαβάλα, τον Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ Γ. Φαρμακίδη και τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή.

Η τελική δημοσιευμένη οδηγία είναι ευθύνη της Επιτροπής για την ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών της ΕΜΓΕ που αποτελείται από τους Καθηγητές Β. Ταρλατζή, Α. Λουφόπουλο, Δ. Κασσάνο, Γ. Γαλάζιο, Θ. Στέφο και τον Αν. Καθηγητή Γ. Γκριμπίζη.

Πρώτη δημοσίευση Μάρτιος 2014.

Δημοσιεύθηκε από **Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (Ε.Μ.Γ.Ε.)**.

Αλκαίου 10, Αθήνα 115 28. Τηλ. : 2107774607 Fax : 2107774609.

Ιστοσελίδα: [www.hsog.gr](http://www.hsog.gr) e-mail: [helobgyn@otenet.gr](mailto:helobgyn@otenet.gr).