

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του αυτόματου πρόωρου τοκετού

Ευρωπαϊκή Ένωση Περιγεννητικής Ιατρικής - Ομάδα μελέτης του «Πρόωρου Τοκετού»

Μέλη: A. Antsaklis (Ελλάδα), Gian Carlo Di Renzo (Ιταλία), Lluís Roura (Ισπανία), C. Sen (Τουρκία), R. Lamont (Ην. Βασίλειο), G. Breborowicz (Πολωνία), S.C. Robson (Ην. Βασίλειο), H. Van Geijn (Ολλανδία), P. Husslein (Αυστρία), Y. Ville (Γαλλία)

Για την ελληνική απόδοση του κειμένου:

A. Αντσακλής, E. Αναστασάκης

Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός ορίζεται ως ο τοκετός πριν τη συμπλήρωση 37 εβδομάδων κύησης (WHO). Ο αυτόματος πρόωρος τοκετός (ΑΠΤ) περιλαμβάνει τον πρόωρο τοκετό, την πρόωρη αυτόματη ρήξη υμένων, την προ του τέλους της εγκυμοσύνης πρόωρη ρήξη υμένων (PPROM) και την ανεπάρκεια τραχήλου· ενώ δεν περιλαμβάνει την πρόωρη γέννηση λόγω ενδείξεως από τη μητέρα ή το έμβρυο. Ο πρώιμος πρόωρος τοκετός (<32 εβδομάδες κύησης) σχετίζεται με υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα, αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης. Τα παθοφυσιολογικά γεγονότα που προκαλούν πρόωρο τοκετό είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστα αλλά περιλαμβάνουν την πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, τους μηχανικούς παράγοντες (υπερδιάταση της μήτρας ή τραχηλική ανεπάρκεια) και τις ορμονικές μεταβολές (προκαλούμενες πιθανώς από εμβρυικό ή μητρικό στρες). Επιπρόσθετα, οι φλεγμονές του τραχήλου και του κόλπου έχουν συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό. Ο πρόωρος τοκετός είναι η πρωταρχική αιτία μακρόχρονης νοσηρότητας, που περιλαμβάνει: καθυστέρηση της ανάπτυξης, εγκεφαλική παράλυση, σπαστικότητα, τύφλωση, κώφωση και διάφορες μη νευρολογικές διαταραχές όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία και αμφιβληστροειδοπάθεια. Η καθυστέρηση του τοκετού μπορεί να μειώσει την μακρόχρονη νοσηρότητα αφού επιτρέπει την ωρίμανση των υπό ανάπτυξη οργάνων και συστημάτων. Συγχρόνως δίνει τη δυνατότητα

μείωσης του αριθμού των περιστατικών με αναπνευστική δυσχέρεια και βελτιώνει τη βαρύτητα της νόσου έπειτα από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η παράταση της εγκυμοσύνης είναι δυνατόν να επιτρέψει την ενδομήτρια διακομιδή του εμβρύου σε κέντρο που διαθέτει μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών.

Υπάρχει σημαντική διακύμανση στον τρόπο που διαγιγνώσκεται ο ΑΠΤ. Η δημιουργία κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών (guidelines) απαιτεί επιστημονική προσέγγιση βασισμένη σε αποδείξεις (evidence based), ώστε να βελτιωθεί το αποτέλεσμα της ασθενούς και να επιτραπεί η αποτελεσματικότερη χρήση των πόρων. Πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της αιτιολογίας και των μηχανισμών του ΑΠΤ, καθώς και η δυνατότητα χρήσης ασφαλέστερων και εξειδικευμένων τοκολυτικών φαρμάκων, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να αναπτυχθούν με τέτοιο τρόπο ώστε σε ευρωπαϊκό επίπεδο να επιτευχθεί συναίνεση στη διάγνωση, αντιμετώπιση και θεραπεία των ασθενών αυτών.

Διαλεύκανση μύθων

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια το ποσοστό ΑΠΤ δεν έχει μεταβληθεί καθώς συλλαμβάνονται πλέον όλο και περισσότερα νεογνά σε πολύ μικρές ηλικίες κύησης, ιδιαίτερα χαμηλού σω-

ματικού βάρους, στα όρια της βιωσιμότητας, που δεν εμπεριέχονταν στα στατιστικά στοιχεία του παρελθόντος. Συγχρόνως παρατηρείται αυξητική τάση των προγραμματισμένων πρόωρων τοκετών αφού η εντατική θεραπεία νεογνών έχει βελτιωθεί και ο τελειόμηνος τοκετός δεν είναι εξ ορισμού καλός προγνωστικός δείκτης, (κάθε ημέρα μεταξύ των 22 και 28 εβδομάδων κύησης αυξάνει την επιβίωση κατά 3%, χωρίς να χρειάζεται να επιτευχθεί τελειόμηνος κύηση).

Από μετά-ανάλυση εργασιών που αφορούν τη δράση των β-αδρενεργικών αγωνιστών, προέκυψε η άποψη ότι η τοκόλυση είναι αποτελεσματική μόνο για 48 ώρες (οι 48 ώρες ήταν το μόνο σημαντικό εύρημα στις 16 εργασίες που συγκρίθηκαν). Πολλά τοκολυτικά φάρμακα όμως έχουν βρεθεί αποτελεσματικά και πέραν των 48 ωρών. Η ανακρίβεια αυτή είναι αποτέλεσμα αυτής της μετά-ανάλυσης. Σχετικά με τον ισχυρισμό ότι κανένα τοκολυτικό φάρμακο δεν παρουσιάζει μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έχει ακόμη διενεργηθεί μελέτη με επαρκή στατιστική ισχύ (δείγμα ασθενών) ώστε να αποδειχθεί τέτοιο όφελος.

Διάγνωση αυτόματου πρόωρου τοκετού

Σε κάθε εισαγωγή επιτόκου με υποψία ΑΠΤ η πιθανή ημερομηνία τοκετού θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά ώστε να προσδιορίζεται η ηλικία κύησης γεγονός που θα καθορίσει εάν θα υπάρξει παρέμβαση.

Η κλινική διάγνωση ΑΠΤ περιλαμβάνει:

1. επώδυνες ψηλαφητές συστολές μεγαλύτερης διάρκειας των 30 sec και τουλάχιστον 4 συστολές ανά 20 λεπτά.

2. ενδείξεις μεταβολής της θέσης, υψής, μήκους και / ή διαστολής του τραχηλικού στομίου.

Η σύγκριση της δακτυλικής εξέτασης και της διακοιλιακής υπερηχογραφήας με την κολπική υπερηχογραφία αποκαλύπτει υψηλότερη ευαισθησία για την τελευταία στην ανίχνευση μείωσης του μήκους του τραχήλου και στον κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

Η εμβρυϊκή φμπρονεκτίνη (fFN) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη συμπληρωματικά στην κλινική εκτίμηση. Η διαθεσιμότητα της δοκιμασίας της εμβρυϊκής φμπρονεκτίνης σχετίζεται με μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο, της παραμονής στο νοσοκομείο και του συνολικού νοσοκομειακού κόστους για την αντιμετώπιση του ΑΠΤ.

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του μήκους του τραχήλου ως συμπλήρωμα της δοκιμασίας της φμπρο-

νεκτίνης, είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό επιτόκων υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό. Παρόλα αυτά, η κλινική χρησιμότητά τους βασίζεται κυρίως στην αρνητική προγνωστική τους αξία, αν λάβει κανείς υπόψη την έλλειψη θεραπευτικών σχημάτων πρόληψης του πρόωρου τοκετού.

Λόγω της άριστης αρνητικής προγνωστικής αξίας αυτών των δοκιμασιών (αρνητική δοκιμασία φμπρονεκτίνης και υπερηχογραφικό μήκος τραχήλου > 2,5 εκ.) συστήνεται αναστολή της τοκολυτικής θεραπείας όταν οι παραπάνω δοκιμασίες υποδεικνύουν χαμηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού.

Η αντίληψη των συσπάσεων της μήτρας πάντα ερμηνευόταν από τις επιτόκους ως ένδειξη αρχόμενου πρόωρου τοκετού. Η πλειονότητα αυτών των γυναικών θα παρουσιαστεί στα τοπικά νοσοκομεία για εκτίμηση του τοκετού, με αποτέλεσμα την εισαγωγή, τη θεραπεία και το εξιτήριο των περισσότερων, χωρίς να υπάρξει τοκετός έπειτα από μερικές ημέρες. Με τη χρήση βιοχημικών δεικτών και την υπερηχογραφική εκτίμηση του τραχήλου, είναι δυνατό να προσδιοριστεί η πλειονότητα των επιτόκων που δεν βρίσκονται σε πρόωρο τοκετό. Η τυποποίηση του ελέγχου και της αντιμετώπισης των επιτόκων που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα πρόωρου τοκετού θα: 1) επιτρέψει χρονοβόρες παρεμβάσεις, 2) εξασφαλίσει την ασφάλεια της μητέρας – εμβρύου, 3) ελαχιστοποιήσει την ανάγκη για περιθάλαψη μόνο στις ασθενείς εκείνες που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, 4) διευκολύνει την αποτελεσματική μεταφορά των επιτόκων σε πρόωρο τοκετό, σε πιο κατάλληλα επίπεδα φροντίδας.

Παράδειγμα κλινικής μεθοδολογίας που αναπτύχθηκε για να καθορίσει την βέλτιστη αντιμετώπιση επιτόκων με σημεία και συμπτώματα ΑΠΤ μπορεί να βρεθεί στο "March of Dimes Preterm Labor Assessment Toolkit" που επικυρώθηκε από την Αμερικανική Ένωση Εμβρυομητρικής Ιατρικής το 2005. Αυτή η σειρά εργαλείων έχει δύο στόχους: 1) οι κατευθυντήριες οδηγίες να είναι βασισμένες σε αποδείξεις (evidence based), 2) η πληροφορία να χρησιμοποιείται αποτελεσματικά σε όλα τα επίπεδα μονάδων που υποδέχονται ΑΠΤ ασθενείς. Έτσι, εμπεριέχονται δύο αλγόριθμοι. Ο πρώτος χρησιμοποιεί τη fFN συμπληρωματικά της κλινικής εκτίμησης. Ο δεύτερος αλγόριθμος απευθύνεται στην υποκατηγορία με άμεση πρόσβαση σε αξιόπιστη διακολπική υπερηχογραφική εξέταση. Το ίδιο αποτέλεσμα παρέχεται και από τους δύο αλγόριθμους: καθορισμός της βέλτιστης αντιμετώπισης των γυναικών με σημεία και συμπτώματα ΑΠΤ. Το έγ-

Πίνακας 1.

Τοκολυτικό σκεύασμα	Δοσολογία - χορήγηση	Αντενδείξεις	Ανεπιθύμητες παρενέργειες επιτόκου	Ανεπιθύμητες ενέργειες εμβρύου-νεογνού
β2-Διεγέρτης	Τερβουταλίνη 0.25mg υποδόρια κάθε 20 min - 3 hr (διακοπή εάν σφύξεις > 120 παλ)	Καρδιακή αρρυθμία Μη ελεγχόμενη θυρεοειδοπάθεια Μη ελεγχόμενος ΣΔ	Καρδιακή Αρρυθμία, Πνευμονικό Οίδημα Ισχαμία Μυοκαρδίου Υπόταση Ταχυκαρδία Δύσπνοια Υπεργλυκαμία Υπερινσουλιναμία Αντιδιούρηση Μεταβολή θυρεοειδικής λειτουργίας Υποκαλιαιμία Τρόμος Νευρική Ναυτία ή εμετός	Ταχυκαρδία Υπερινσουλινα- μία Εμβρυική υπεργλυκαμία νεογνική υπογλυκαμία υποασβεστιαμία Υπόταση Υπερτροφία μυοκαρδίου Ισχαμία μυοκαρδίου Ειλεός
	Ριτοδρίνη Αρχική δόση 50-100μg/min, i.v. αύξηση 50 μg/min κάθε 10 min έως τη διακοπή των συστολών ή την παρουσία παρενεργειών Max δόση = 350 μg/min		Παραισθήσεις	
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου Νιφεδιπίνη	Νιφεδιπίνη Δόση εφόδου 30 μg και έπειτα 10-20 μg κάθε 4-6 ώρες	Καρδιακή νόσος, Προσοχή σε νεφρική νόσο Υπόταση Αποφυγή συγχρόνως με MgSO ₄	Έξαψη Κεφαλαλγία Ζάλη Ναυτία Παροδική υπόταση- Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών	Αιφνίδιος εμβρυικός Θάνατος Εμβρυική δυσχέρεια

Συνέχεια Πίνακας 1.

Τοκολυτικό σκεύασμα	Δοσολογία - χορήγηση	Αντενδείξεις	Ανεπιθύμητες παρενέργειες επιτόκου	Ανεπιθύμητες ενέργειες εμβρύου-νεογνού
Αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών	Ινδομεθακίνη Δόση εφόδου 50mg PR, ή 50-100mg P.O, έπειτα 25-50 P.O κάθε 6 ώρες x 48 ώρες	Σημαντική νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια		Πρόωρη σύγκλιση βοτάλιου πόρου Πνευμονική υπέρταση Αναστρέψιμη μείωση νεφρικής λειτουργίας και ολιγάμνιο Ενδοκοιλιακή αιμορ- ραγία Νεκρωτική εντεροκο- λίτιδα
	Ketorolac δόση Εφόδου 60mg im, έπειτα 30mg im κάθε 6 ώρες για 48 ώρες	Ενεργό έλκος 12δακτύλου		
	Sulindac, 200 Mg P.O κάθε 12 ώρες για 48 ώρες	Διαταραχές πληκτικότητας ή κυτταροπενία Άσθμα ευαίσθητο σε NSAID Άλλη ευαισθησία σε NSAID	Κεφαλαλγία Υπόταση	
Δότες NO	Νιτρογλυκερίνη 10mg επίθεμα κάθε 12 ώρες μέχρι τη διακοπή των συστολών έως 48 ώρες	Κεφαλαλγία	Ναυτία (μικρής διάρκειας) Αλλεργική Αντίδραση Κεφαλαλγία (μικρής διάρκειας)	Νεογνική υπόταση
Ανταγωνιστές Ωκυτοκίνης	Atosiban Αρχική ένεση Bolus: 6,75mg Σε 1 min, ακολουθούμενη από έγχυση 18 mg/ώρα για 3 ώρες και έπειτα 6mg/ώρα μέχρι 45 ώρες	Καμία		Καμία έως τώρα

γραφο αυτό μπορεί να αναζητηθεί στο www.marchofdimes.com.

Αντιμετώπιση και θεραπεία αυτόματου πρόωρου τοκετού

Τοκολυτική θεραπεία (πίνακας 1)

Διάφορες κατηγορίες τοκολυτικών φαρμάκων έχουν κατά καιρούς προταθεί ως αναστολείς συστολών του μυομητρίου. Στα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνονται οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, οι αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλαδινών, οι απελευθερωτές του μονοξειδίου του αζώτου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ωκυτοκίνης. Αν και η πληροφόρηση γύρω από τη σύγχρονη κλινική πρακτική είναι ελλιπή, πιθανολογείται ότι η υδροχλωρική ριτοδρίνη [Pre-par], ένας β-αδρενεργικός αγωνιστής παραμένει η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη θεραπεία στην Ευρώπη.

Πρωταρχικός σκοπός της τοκολυτικής θεραπείας είναι η καθυστέρηση του τοκετού ώστε να επιτευχθεί η χορήγηση ενός ολοκληρωμένου σχήματος κορτικοστεροειδών, στοχεύοντας στη μείωση του αριθμού και της βαρύτητας των περιστατικών του συνδρόμου ιδιοπαθούς αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε άλλες περιπτώσεις, επιτυγχάνεται η ενδομήτρια μεταφορά σε τριτοβάθμιο κέντρο με δυνατότητες σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνού.

Δεύτερος σκοπός της τοκολυτικής θεραπείας αποτελεί η καθυστέρηση του τοκετού ώστε να μειωθεί η περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα που συσχετίζεται με τη σοβαρή προωρότητα. Η πλήρης σύγκριση του κόστους / όφελους δεν έχει εκτιμηθεί αλλά θα πρέπει κανείς να λαμβάνει υπόψη το κόστος της χορήγησης κάθε φαρμάκου, έναντι του όφελους ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το Atosiban [Tractocil] αντιπροσωπεύει την τελευταία εξέλιξη στα τοκολυτικά φάρμακα, και αποτελεί το πρώτης γραμμής τοκολυτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού.

Το Atosiban είναι φάρμακο εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού ενώ η δοσολογία που συνιστάται και το σχήμα χορήγησης αποτελούν διαδικασία τριών σταδίων (πίνακας 1). Η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 48 ώρες και η συνολικά χορηγούμενη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 330 mg του φαρμάκου. Σε μικρή ηλικία κύησης με ή χωρίς προ του τέλους της εγκυμοσύνης πρόωρη ρήξη υμένων, η χρήση Atosiban μπορεί να παραταθεί για λίγες επιπλέον ημέρες χωρίς σημαντικές παρενέργειες.

Ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με β-αδρενεργικούς αγωνιστές στη αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, απαιτεί στενή παρακολούθηση της μητέρας σε μονάδα υψηλής φροντίδας (πίνακας 2).

Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αγωνιστών, όταν αυτοί συγκρίνονται με placebo ή με απουσία θεραπείας, περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών (68% για τους β-αγωνιστές έναντι 5% για την ομάδα ελέγχου), τρόμο (39% έναντι 4%), ναυτία (20% έναντι 12%), κεφαλαλγία (23% έναντι 6%) και προκάρδιο άλγος (10% έναντι 1%). Σπάνιες, αλλά σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, έχουν αναφερθεί έπειτα από τη χρήση των β-αγωνιστών και υπάρχει μικρός αριθμός θανάτων εγκύων που σχετίζεται με τα φάρμακα αυτά. Το πνευμονικό οίδημα είναι επιπλοκή που σχετίζεται με επιθετική ενδοφλέβια ενυδάτωση. Από συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται μια περίπτωση πνευμονικού οιδήματος σε 850 επίτοκες (1/425 με β-αγωνιστές έναντι 0/427 placebo). Για τα άλλα τοκολυτικά φάρμακα (θειικό μαγνήσιο, ινδομεθακίνη και Atosiban) έχουν αναφερθεί λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και με μικρότερη συχνότητα. Η μόνη καταγεγραμμένη ανεπιθύμητη ενέργεια του Atosiban είναι η ναυτία (11% έναντι 5% με placebo) αλλά είναι μικρής διάρκειας και σχετίζεται μόνο με την έγχυση της δόσης εφόδου σε ένα λεπτό. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται η απουσία αύξησης εμέτου (3% με Atosiban έναντι 4% με placebo), κεφαλαλγίας (5% έναντι 7%), προκάρδιου άλγους (1% έναντι 4%), ή δύσπνοιας (0,4% έναντι 3%).

Τοκολυτική θεραπεία, χωρίς επίσημη ένδειξη, αποτελούν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου όπως η νιφεδιπίνη και η νικαρδιπίνη. Οι ουσίες αυτές αναστέλλουν την είσοδο των ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα του μυομητρίου και μειώνουν το ενδοκυττάριο ασβέστιο με αποτέλεσμα μειωμένη δραστηριότητα του μυομητρίου. Πρόσφατες ανασκοπήσεις που αναφέρονται στη χρήση της νικαρδιπίνης ή της νιφεδιπίνης, υποστηρίζουν ότι το προφίλ ασφάλειας των φαρμάκων αυτών είναι ατελές και άρα απαιτείται σύνεση πριν τη χρήση τους. Σε διάφορες μελέτες έχουν καταγραφεί σοβαρές επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα και τους πνεύμονες. Η χρήση της νικαρδιπίνης συστήνεται μόνο στα πλαίσια κλινικής μελέτης. Στις καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες στην έγκυο περιλαμβάνονται: ζάλη, κεφαλαλγία, έξαψη, ναυτία και παροδική υπόταση. Ο συνδυασμός θειικού μαγνησίου και νιφεδιπίνης θα πρέπει να αποφεύγεται αφού από

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση ενδοφλέβιας χορήγησης β-αδρενεργικών αγωνιστών.**Παρακολούθηση**

- σφύξεις και Α.Π κάθε 15 min
- ακρόαση πνευμόνων κάθε 4 ώρες
- αυστηρή παρακολούθηση – καταγραφή σε πίνακα του ισοζυγίου ύδατος
- έλεγχος ουρίας ηλεκτρολυτών και αιματοκρίτη κάθε 24 ώρες
- γλυκόζη ορού κάθε 4 ώρες

(Βιβλιογραφία: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour (1B)-Oct 2002. <http://www.rcog.org.uk/guidelines/tocolytics.html>)

αναφορές προκύπτουν περιστατικά συμπτωματικής υπασβεστιαϊμίας, νευρομυϊκού αποκλεισμού και καρδιακής τοξικότητας με θάνατο της μητέρας. Αναφέρεται ακόμη αυξανόμενος αριθμός περιστατικών με ανεπιθύμητα συμπτώματα από τη μητέρα και το έμβryo έπειτα από τη χρήση νιφεδιπίνης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με δίδυμες κυήσεις.

Επιπρόσθετα, υπάρχει αναφορά περιστατικού εμφράγματος του μυοκαρδίου σε 29χρονη γυναίκα που έλαβε νιφεδιπίνη αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ριτοδρίνης. Τα υπάρχοντα δεδομένα της νιφεδιπίνης σχετικά με την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού, βασίζονται σε μικρό αριθμό μελετών, με μικρό δείγμα περιστατικών και λόγω των σοβαρών αμφιβολιών ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, τέτοιες μελέτες δεν πρέπει να καθοδηγούν την κλινική πρακτική.

Το θεικό μαγνήσιο είναι αναποτελεσματικό στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού ή στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού και η χρήση του σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα για το νεογνό. Το θεικό μαγνήσιο, τοκολυτικό ευρείας χρήσης στις ΗΠΑ και σε διάφορα άλλα μέρη στο κόσμο, σπάνια χρησιμοποιείται στην Ευρώπη με αυτή την ένδειξη.

Η ινδομεθακίνη, και άλλοι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών, είναι φάρμακα για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού που βοηθούν στην αύξηση του βάρους γέννησης του νεογνού, με αποτέλεσμα τη μικρότερη παραμονή των νεογνών σε μονάδα εντατικής θεραπείας και μείωση του διαστήματος μηχανικού αερισμού. Σε άλλες μελέτες όμως, η ινδομεθακίνη φαίνεται ότι αποτυγχάνει στο να παρατείνει την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα την πρόωρη γέννηση νεογνών. Δυνητικές εμβρυικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την πρόωμη σύγκλιση του βοττάλιου πόρου, τη νεκρωτική εντεροκολίτιδα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και την βρογχοπνευμονική δυσπλασία καθώς και την αύξηση του κινδύνου περικουιλιακής

λευκομαλάκυνσης (σε ημερήσια δόση 200mg).

Οι απελευθερωτές του μονοξειδίου του αζώτου (νιτρογλυκερίνη ή ισοσορβίτης) έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν τοκολυτική δράση. Στις μείζονες παρενέργειες συμπεριλαμβάνονται η κεφαλαλγία και η υπόταση της επιτόκου. Η χρήση των φαρμάκων αυτών περιορίζεται ακόμη περισσότερο από τη χαμηλή ανταπόκριση των ασθενών.

Συμπερασματικά, η ριτοδρίνη δεν είναι η καλύτερη επιλογή σε περίπτωση χρήσης τοκολυτικού σκευάσματος. Η επιλογή του Atosiban εμφανίζει την ίδια αποτελεσματικότητα με την υδροχλωρική ριτοδρίνη ως προς την παράταση τοκετού έως και 7 ημέρες, ενώ παρουσιάζει σημαντικά λιγότερες παρενέργειες από τη μητέρα και το έμβryo.

Θεραπεία συντήρησης έπειτα από επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό**Η συνέχιση χορήγησης τοκόλυσης δεν συστήνεται στην καθ'ημέρα πράξη**

Δεδομένα από συστηματικές ανασκοπήσεις δεν παρέχουν επαρκείς αποδείξεις για την p.os χορήγηση των β-αγωνιστών ή άλλης θεραπείας για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού. Μελέτη που συνέκρινε την υποδόρια χορήγηση τερβουταλίνης με placebo έδειξε ότι οι β-αγωνιστές καθυστέρησαν το επόμενο επεισόδιο πρόωρου τοκετού, αν και οι αποδείξεις είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τα τελικά συμπεράσματα σε σχέση με άλλες σημαντικότερες παραμέτρους.

Συμπερασματικά, οι αποδείξεις για τη συνέχιση ή όχι της τοκολυτικής θεραπείας έπειτα από αυτόματο πρόωρο τοκετό, είναι ανεπαρκείς και επομένως, δεν μπορεί να γίνεται σύσταση για συνέχιση θεραπείας στην καθημερινή πράξη.

Χορήγηση κορτικοστεροειδών

Η παράταση της κύησης με τη τοκολυτική θεραπεία επιτρέπει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών με σκο-

Βασικές κατευθυντήριες οδηγίες

- Η χορήγηση ενός σχήματος κορτικοστεροειδών είναι η πιο σημαντική θεραπεία πρόληψης της νεογνικής εγκεφαλικής βλάβης και αυξάνει την επιβίωση που μπορεί να προσφέρει ο μαιευτήρας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για πρόωρο τοκετό μεταξύ 24ης -34ης εβδομάδας κύησης.
- Αποτελέσματα κλινικών μελετών έδειξαν ότι η βηταμεθαζόνη έχει καλύτερα αποτελέσματα της δεξαμεθαζόνης.
- Τα επαναλαμβανόμενα σχήματα κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αποφεύγονται.
- Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η τοκολυτική θεραπεία εξ ορισμού μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο περιγεννητικής εγκεφαλικής βλάβης ή ανεπιθύμητου νευρολογικού αποτελέσματος.

πό τη μείωση του αριθμού και της βαρύτητας των περιστατικών του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας με αποτέλεσμα τη μείωση της νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Θεραπεία με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγείται μεταξύ της 24ης - 34ης εβδομάδας κύησης σε επίτοκες υψηλού κινδύνου για πρόωρο τοκετό.

Μετά-ανάλυση 18 τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε σημαντική μείωση των περιπτώσεων συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (O.R 0.53, 95% C.I 0.44-0.63) και νεογνικού θανάτου (0.6, 95% C.I 0.48-0.75). Επιπλέον, υπήρξε σημαντική μείωση της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο (0.48, 95% C.I 0.32-0.72). Η χορήγηση κορτικοστεροειδών μπορεί επίσης να μειώσει την περικοιλιακή λευκομαλακία και την εγκεφαλική παράλυση.

Η βηταμεθαζόνη και η δεξαμεθαζόνη είναι τα δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή αν και δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα αυτών των σκευασμάτων. Παρόλο που η χορήγηση βηταμεθαζόνης μοιάζει να επηρεάζει την εμβρυϊκή καρδιακή μεταβλητότητα και τις εμβρυϊκές κινήσεις περισσότερο από την δεξαμεθαζόνη, η βηταμεθαζόνη φαίνεται ότι έχει αρκετά πλεονεκτήματα.

Η θεραπεία συνίσταται σε δύο δόσεις των 12 mg βηταμεθαζόνης ενδομυϊκά με διαφορά 24 ωρών ή τέσσερις δόσεις των 6 mg δεξαμεθαζόνης ενδομυϊκά με διαφορά 12 ωρών. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι βιοφυσικές παράμετροι του εμβρύου, όπως καταγράφονται από τον καρδιοτοκογράφο ή τους υπερήχους, είναι δυνατόν να μεταβληθούν σημαντικά από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών, ιδιαίτερα τη χορήγηση της βηταμεθαζόνης. Οι επίτοκες πρέπει να ενημερώνονται για την μείωση των εμβρυϊκών κινήσεων τις επόμενες 48 ώρες από την χορήγηση του φαρμάκου. Σε επι-

κείμενο πρόωρο τοκετό χορηγούνται 12 mg βηταμεθαζόνη, με διαφορά 12 ωρών με το ίδιο όφελος.

Ο ρόλος της λοίμωξης και της χρήσης αντιβιοτικών στον πρόωρο τοκετό

Πρέπει να πραγματοποιούνται οι κάτωθι εξετάσεις:

1. Γενική αίματος και καθορισμός της ομάδας αίματος της ασθενούς
2. Γενική ούρων για έλεγχο βακτηριουρίας
3. Καλλιέργεια κολπικού υγρού και καθορισμός ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.
4. Καλλιέργειες από την πρωκτογεννητική χώρα για έλεγχο στρεπτόκοκκου ομάδας B (GBS).

Στην προ του τέλους της εγκυμοσύνης πρόωρη ρήξη υμένων η μελέτη ORACLE έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση ερυθρομυκίνης και όχι ο συνδυασμός Αμοξυκιλλίνης - Κλαβουλανικού οξέος παρουσίασε οφέλη. Στη μελέτη ORACLE δεν δοκιμάστηκε άλλο αντιβιοτικό.

Η ερυθρομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι αναερόβιων μικροβίων, GBS ή πολλών οργανισμών που σχετίζονται με βακτηριακή κολπίτιδα. Παράλληλα, αν και ο συνδυασμός Αμοξυκιλλίνης - Κλαβουλανικού οξέως είναι δραστικός έναντι των αναερόβιων και με ευρύ φάσμα, δεν είναι δραστικός έναντι μικροοργανισμών όπως το *Mycoplasma hominis* που συνδέεται με βακτηριακή κολπίτιδα. Η ενδοφλέβια πενικιλίνη, χορηγούμενη ανά 4 ώρες, αποτελεί τη χημειοπροφύλαξη κατά τον τοκετό για GBS. Εάν η επίτοκος είναι αλλεργική στην πενικιλίνη προτείνεται συνδυασμός ερυθρομυκίνης και κλαρυθρομυκίνης ή κλινδαμυκίνης. Στη μελέτη ORACLE η κλαρυθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη δεν εξετάστηκαν. Ως έγκυρη εναλλακτική στα παρεντερικά αντιβιοτικά για την προφύλαξη ή τη θεραπεία του GBS έχει προταθεί η τοπική χρήση κολπικής κλορεξιδίνης (0,5%) σε τζέλ. Η χρήση αντι-

βιοτικών σε επίτοκες με προ του τέλους της εγκυμοσύνης πρόωρη ρήξη υμένων συνδέεται με στατιστικά σημαντική μείωση της χοριοαμνιονίτιδας κατά τον τοκετό (0.57, 95% CI 0.37-0.86). Ο αριθμός νεογνών που γεννήθηκαν εντός 48 ωρών (OR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) και 7 ημερών από την τυχαιοποίηση (OR 0.80, 95% CI 0.71-0.90) ήταν μειωμένος, όπως και οι παρακάτω δείκτες νεογνικής νοσηρότητας: η νεογνική λοίμωξη (OR 0.68, 95% CI 0.53-0.87), η χρήση επιφανειοδραστικού παράγοντα (OR 0.83, 95% CI 0.72-0.96), η οξυγονοθεραπεία (OR 0.88, 95% CI 0.81-0.96) και τα παθολογικά υπερηχογραφήματα εγκεφάλου πριν την έξοδο από το νοσοκομείο (OR 0.82, 95% CI 0.68-0.98) (αυτή η μετά-ανάλυση εμπεριείχε 12 μελέτες και 6294 νεογνά). Η μείωση των εγκεφαλικών ευρημάτων κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο αποδεικνύει το προστατευτικό αποτέλεσμα της χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων.

Συνολική αντιμετώπιση

Από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση συνιστάται η ενεργός συμμετοχή νεογνολόγων στη λήψη αποφάσεων, η διασφάλιση διαθέσιμης θερμοκοιτίδας στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, ή η ενδομήτρια διακομιδή σε κέντρο με τέτοια δυνατότητα. Η απουσία αποδείξεων της αποτελεσματικότητας των τοκολυτικών φαρμάκων στο πρόωρο τοκετό, καθιστά λογική την αποφυγή της χρήσης τους.

Οι γυναίκες που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από την τοκολυτική θεραπεία είναι εκείνες σε πολύ μικρή ηλικία κύησης, εκείνες που θα απαιτηθεί μεταφορά σε νοσοκομείο με μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών ή τέλος, εκείνες που δεν έχουν συμπληρώσει ένα πλήρες σχήμα κορτικοστεροειδών που θα προάγει την εμβρυϊκή πνευμονική ωρίμανση. Σε αυτές τις επίτοκες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα τοκολυτικά φάρμακα.

Εάν ο χρόνος το επιτρέπει θα πρέπει να προγραμματίζεται ο υπερηχογραφικός έλεγχος της εμβρυϊκής βιωσιμότητας, της εμβρυϊκής μορφολογίας, του αριθμού των εμβρύων, της εμβρυϊκής προβολής, της θέσης του πλακούντα, του υπολογισμού του εμβρυϊκού βάρους και του δείκτη αμνιακού υγρού (AFI). Όλα τα παραπάνω πιθανώς να επηρεάσουν την αντιμετώπιση. Κατόπιν συζήτησης με τον αναισθησιολόγο πρέπει να προγραμματιστεί κατάλληλη αναλγησία ενώ τα οπιοειδή σκευάσματα θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατό, για την αποφυγή της καταστολής του νεογνικού αναπνευστικού συστήματος.

Σε περίπτωση όπου αντενδείκνυται παρέμβαση, ή

αν αυτή αποτύχει, τότε η μέθοδος τοκετού του πρόωρου νεογνού πρέπει να εξατομικευθεί σύμφωνα με την ηλικία κύησης, την προβάλλουσα μοίρα, τον αριθμό των εμβρύων και την παρουσία ή απουσία μη καθησυχαστικού εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού κατά την καρδιοτοκογραφία.

Αντενδείξεις παρέμβασης στην αντιμετώπιση του αυτόματου πρόωρου τοκετού

Ο σχεδιασμός παρεμβάσεων για παράταση της κύησης πρέπει να λαμβάνει υπόψη του συγκεκριμένες αντενδείξεις ώστε να ελαχιστοποιηθεί η μητρική και η εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι απόλυτες αντενδείξεις παράτασης της κύησης είναι: η κλινικά εμφανής ενδομήτρια λοίμωξη, η γνωστή θανατηφόρα εμβρυϊκή δυσπλασία, η κεραινοβόλος πρωτεϊνουρική προεκλαμψία και κάθε άλλη επείγουσα εμβρυομητρική ένδειξη τοκετού. Οι σχετικές αντενδείξεις είναι εκείνες στις οποίες υπάρχει διαμάχη απόψεων ως προς τους κινδύνους και τα οφέλη της παρέμβασης, όπως η αιμορραγία προ του τοκετού, η ρήξη υμένων, ο μη καθησυχαστικός καρδιακός ρυθμός στη καρδιοτοκογραφία, η υπολειπόμενη ανάπτυξη, ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης και η πολύδυμη κύηση. Τα τοκολυτικά φάρμακα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε σημαντική αιμορραγία προ του τοκετού, ειδικά εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα πρόωρης αποκόλλησης πλακούντα. Κατά την παρακολούθηση ήπιας αιμόρροιας λόγω προδρομικού πλακούντα είναι αποδεκτή η χρήση τοκολυτικών φαρμάκων αφού έτσι ίσως σταματήσουν οι συστολές του μυομητρίου που οδηγούν σε περαιτέρω αποκόλληση του πλακούντα και αιμορραγία.

Στη ρήξη υμένων τα τοκολυτικά φάρμακα σπάνια ενδείκνυνται μετά την 36η /37η εβδομάδα της κύησης. Μπορούν να χορηγηθούν σε μικρότερη ηλικία κύησης όταν η ανάλυση κόστους - όφελους είναι υπέρ της καθυστέρησης του τοκετού ώστε τα κορτικοστεροειδή να χορηγηθούν ή να διευθετηθεί η μεταφορά της επιτόκου σε κέντρο με δυνατότητα εντατικής θεραπείας νεογνών. Τα τοκολυτικά φάρμακα αντενδείκνυνται επί απουσίας καθησυχαστικού εμβρυϊκού ρυθμού σε συνδυασμό με σημαντική αιμορραγία ή με σημεία λοίμωξης εμβρύου – μητέρας κατά την καρδιοτοκογραφία.

Το Atosiban μπορεί να χορηγηθεί σε αυτόματο πρόωρο τοκετό επιτόκου με καλά ρυθμιζόμενο ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Σε περίπτωση που

χρησιμοποιηθούν άλλα τοκολυτικά φάρμακα απαιτείται στενή παρακολούθηση καθώς τα κορτικοστεροειδή και τα τοκολυτικά σκευάσματα είναι πιθανό να επηρεάσουν το γλυκαιμικό έλεγχο.

Σε σύγκριση με τις μονήρεις κηήσεις οι πολύδυμες κηήσεις σχετίζονται με μεγαλύτερη αύξηση του όγκου πλάσματος και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Γνωρίζουμε ότι οι β-αγωνιστές αυξάνουν τα επίπεδα της αλδοστερόνης και της ρενίνης σε δίδυμες κηήσεις, άρα αυξάνεται ο κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος. Συνεπώς, οι β-αγωνιστές αντενδείκνυνται σε πολύδυμες κηήσεις και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εναλλακτική τοκολυτική θεραπεία. Τέλος, επειδή οι αναστολείς των διαύλων του ασβεστίου αυξάνουν τις αρνητικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ισορροπία της επιτόκου, ιδιαίτερα στις πολύδυμες κηήσεις, αντενδείκνυνται σε τέτοιες κηήσεις η χρήση τους.

Βιβλιογραφία

1. Abenhaim HA, Morin L, Benjamin A. Does availability of fetal fibronectin testing in the management of threatened preterm labour affect the utilization resources? *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(7):689-94.
2. Ables AZ, Romero AM, Chauhan SP. Use of calcium channel antagonists for preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32 (3):519-25
3. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical Incompetence Prevention Randomised Cerclage Trial: study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (4):823-829
4. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18 (4):CD004352.
5. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consensus Statement* 2000; 17(2):1-10.
6. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4):723-30.
7. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomised trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173 (1):322-35.
8. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Review*, The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
9. Crowther CA, Moore V. Magnesium for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1).
10. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahado-Singh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2001;(1):99:72-76.
11. Di Renzo, GC : Safety and efficacy of new drugs in preterm labour. *Expert Review Of Obstetrics and Gynecology*, submitted, 2006.
12. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3).
13. Edwards A, Baker LS, Wallace EM. Changes in fetoplacental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:240-244.
14. Finnstrom O, Berg G, Norman A, Otterblad Olausson P. Size of delivery unit and neonatal outcome in Sweden. A catchment area analysis. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2006; 85 (1):63-7.
15. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Thom E, VanDorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Dombrowski M, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183 (6):1480-3.
16. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;18: 342 (20):1500-7.
17. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolysis for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.
18. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995;28:333 (26):1732-6.
19. Hagberg H, Jacobsson B. Brain injury in preterm infants - what can the obstetrician do? *Early Hum Dev* 2005; 81 (3):231-5.
20. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699-700.
21. Jannet D, Abankwa A, Guyard B, Carbonne B, Marpeau L, Milliez J. Nicardipine versus salbutamol in the treatment of premature labor. A prospective randomised study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73 (1):11-6.
22. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2002.
23. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3).
24. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD001058.
25. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4):CD000246. Review.
26. Lamont RF, International Preterm Labour Council. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J Obstet Gynaecol* 2003;23 (5):469-78.
27. Lamont RF, Jones BM, Mandal D, Hay PE, Sheehan

- M. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11 (4):181-9.
28. Lamont RF, Khan KS, Beattie B, Cabero Roura L, Di Renzo GC, Dudenhausen JW, Helmer H, Svare J, van Geijn HP; Steering Group of the International Preterm Labour Council. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med* 2005;33 (4):287-95.
 29. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181 (6):1465-72.
 30. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, MHide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, Liston RM, Dansereau J, Mazor M, Shalev E, Boucher M, Glezerman M, Zimmer EZ, Rabinovici J. Double-blind, randomised, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182 (5):1191-9.
 31. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104 (11):1239-47.
 32. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. *Brain Dev* 2005;27 (1):17-21.
 33. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomised multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (2):230-4.
 34. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, Coultrip L, Eriksen N, Holbrook RH, Elliott J, Ingardia C, Pietrantonio M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177 (1):13-8.
 35. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Greasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5):1173-83.
 36. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Green Top Guidelines. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome. <http://www.rcog.org.uk/guidelines/corticosteroids.html>.
 37. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour (1B) – Oct 2002. <http://www.rcog.org.uk/guidelines/tocolytics.html>.
 38. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynaecol* 1999;181:484-90.
 39. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736-9.
 40. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Garbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists :a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840-7.
 41. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;22:361(9362):983-8.
 42. Ultrasound cervical assessment in predicting preterm birth. SOGC Clinical Practice Guidelines 102. *J SOGC* 2001;23:418-421.
 43. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC: Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1:79-83.
 44. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133-42.