

Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka

LIJEČENJE PRIJETEĆEG PRIJEVREMENOG PORODA TREATMENT OF THREATENED PRETERM LABOR

Mirko Prodan, Oleg Petrović

Pregled

Ključne riječi: prijevremeni porod, liječenje, tokolitici

SAŽETAK. Prijevremeni porod je vodeći uzrok neonatalnog mortaliteta i morbiditeta i još uvijek jedan od najvećih problema i izazova suvremene perinatologije. Njegovo sprječavanje i liječenje je otežano zbog postojanja većeg broja uzročnih i rizičnih čimbenika koji su dijelom i nepoznati. U ovom prikazu razmotreni su različiti postupci i lijekovi za sprječavanje i liječenje prijevremena poroda. Posebno su analizirane pojedine skupine tokolitika, njihova učinkovitost i nedostatci. Oni mogu odgoditi porod za najviše 48 sati do sedam dana, ali bitno ne poboljšavaju perinatalni i neonatalni ishod. Taj vremenski period je, međutim, dovoljan za transport u tercijarni perinatološki centar i sprovođenje kortikosteroidne profilakse. Smatra se da je to jedini dokazan učinak tokolitičke terapije. Za sada, dok se ne otkriju bolji i učinkovitiji lijekovi i metode, kvalitetna i pravodobna antenatalna skrb, hospitalizacija pa i preventivna, u odabranim rizičnim slučajevima još uvijek najdjelotvornije smanjuju učestalost prematuriteta i njegovih neželjenih posljedica.

Review

Key words: threatened preterm labor, treatment, tocolytics

SUMMARY. Preterm labor is a leading cause of neonatal mortality and morbidity, and still remains the greatest problem and challenge for modern perinatology. Prevention and treatment of preterm labor is difficult due to multiple risk and ethiological factors, some of them also unknown. In this paper various methods of treatments and pharmacological agents for prevention and inhibition of threatened preterm labor are discussed. Particularly some groups of tocolytic agents, their efficacy, and adverse effects have been analyzed. Tocolytic agents can delay delivery for 48 hours up to seven days, but without improvements on perinatal and neonatal outcome. Prolonging gestation with tocolytic agents allows administration of antenatal glucocorticosteroids to reduce incidence and severity of respiratory distress syndrome and also to allow transport in utero in the tertiary perinatal center with neonatal intensive care unit. It is the only proven effect of tocolytic therapy. Up till now, the best quality of antenatal care, hospitalization sometimes also preventive, in some cases of high risk pregnancies is the most effective strategy in decreasing prematurity and adverse consequences.

Uvod

Prijevremeni porod je prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije i Američke pedijatrijske akademije svršetak trudnoće prije navršenih 37 tjedana, a donja granica gestacijske dobi nije svugdje jednako prihvaćena.^{1,2} Prema MKB od 2001. godine ta je granica ≥ 22 tjedna od datuma zadnje mjesečnice (ili porodna težina ≥ 500 g). Učestalost prijevremenog poroda nije se znakovito smanjila zadnjih 40-ak godina i kreće se od 5–15%, a ovisna je o socijalno ekonomskim varijablama određene populacije. Prijevremeni porod znakovito sudjeluje u ukupnom perinatalnom mortalitetu i morbiditetu. Odgovoran je za oko 75% neonatalnih smrti i 50% trajnih neuroloških posljedica (cerebralna paraliza, sljepoća, gluhoća) te drugih trajnih oštećenja, poput kronične plućne bolesti i premature retinopatije.

Premda su rizični čimbenici za prijevremeni porod djelomice poznati, nažalost, u velikom dijelu (40–50%) oni to nisu.³ Prema najnovijim spoznajama prijevremeni porod je sindrom uzrokovan brojnim uzrocima čije bi poznavanje doprinijelo kako prevenciji tako i pravilnom liječenju.⁴ Uzroci navedenog sindroma se svrstavaju u nekoliko temeljnih skupina: infekcija, prerastegnutost maternice, uteroplacentalna ishemija i insuficijentna

cerviksa. Prijevremeni porod nepoznatog uzroka je tzv. idiopatski prijevremeni porod, čiji udjel u ukupnom broju iznosi čak i do 50%. Brojni čimbenici utječu na početak poroda, kako ročnog tako i prijevremenog, stoga je i dijagnostika prijevremenog poroda vrlo složena. Ona se temelji na kliničkoj procjeni uterine kontraktilnosti i nastalih promjena vrata maternice. Prijevremeni porod se uvjetno dijeli na pravi i prijevremeni porod.⁵

Dijagnoza prijevremenog poroda se postavlja na temelju kliničkog pregleda, ako postoje kontrakcije koje su bolne, palpabilne, traju više od 30 sekundi i javljaju se s učestalošću od najmanje četiri u 20 minutnom razdoblju. Uz to mora postojati i očigledna promjena pozicije, konzistencije i dužine vrata maternice i/ili širine cervikalnog ušća.⁶ Premda se danas smatra da transvaginalni ultrazvučni pregled ima veću osjetljivost za detekciju skraćivanja vrata maternice i predikciju prijevremenog poroda u odnosu na klasični palpatorni pregled,⁷ ima i suprotnih mišljenja.⁸

Svrha nadzora trudnice s prijevremim prijevremenim porodom je rano otkrivanje uzročnih i rizičnih čimbenika za prijevremeni porod, pravovremena dijagnoza, procjena fetalne kondicije, sprovođenje farmakološke

terapije u svrhu produženja trudnoće i smanjenja incidencije respiratornog distres sindroma i intraamnijalne infekcije. Uz to je nužno planiranje daljnjeg nadzora majke i ploda uz edukaciju trudnice sa ciljem poboljšanja neonatalnog ishoda. Najkasnije po prijemu takve trudnice u bolnicu potrebno je vrlo točno odrediti gestacijsku dob, jer o tome ovise daljnji postupci odnosno liječenje. Iz spomenutog je jasno da je temeljni problem pronaći uzrok prijevremenog poroda i da terapija prijetjećeg prijevremenog poroda mora biti prilagođena svakoj trudnici ovisno o eventualnom dijagnostičiranom uzročnom čimbeniku.

Cilj ovog rada je prikazati suvremene metode liječenja prijetjećeg prijevremenog poroda, usporediti njihovu učinkovitost i eventualne nepovoljne učinke te dati pregled novije literature iz tog područja. Mogućnosti otkrivanja trudnoća s rizikom za prijevremeni porod su relativno velike, dok su mogućnosti njegova sprječavanja i liječenja, nažalost, još uvijek nezadovoljavajuće.⁹

Za otkrivanje trudnoća s rizikom za prijevremeni porod na raspolaganju su nam sljedeće metode: otkrivanje čimbenika rizika za prijevremeni porod, nadzor uterine aktivnosti, određivanje estriola iz sline, probir bakterijske vaginoze (BV) i fetalnog fibronektina (fFN) te transvaginalna cervikometrija i palpacijski (klinički) pregled.¹⁰ Novije, obećavajuće metode su neinvazivna elektromiografija maternice¹¹ i prepoznavanje promjena sadržaja cervikalnog kolagena optičkim i biokemijskim metodama (engl. *cervical light-induced fluorescence*).¹² Klasičnim kliničkim palpacijskim pregledom u kombinaciji s tokodinamometrijom moguće je predvidjeti prijevremeno rađanje u oko 30% slučajeva.¹³ Najvažniji čimbenik rizika je anamnestički podatak o prethodnom prijevremenom porodu.¹⁴ Od značaja su i niski socijalno ekonomski status, životne navike (pušenje i droge), radni uvjeti (težak rad), podaci o pobačajima zbog cervikoistmične inkompetencije, ginekološka anamneza (malformacije uterusa, konizacija cerviksa) ili pak rizičan tijek sadašnje trudnoće (višeplodova trudnoća, polihidramnija, placenta previja). Kratak razmak između trudnoća (manje od 12 mjeseci) u trudnice čiji je prethodni porod bio preuranjen, također povisuje rizik za ponovni prijevremeni porod i u aktualnoj trudnoći. Ovisno o navedenim postojećim ili nepostojećim rizičnim faktorima ustanovljeni su i preporučeni različiti bodovni sustavi.¹⁵

Metode za sprječavanje prijevremenog poroda

Za sprječavanje prijevremenog poroda korišten je velik broj postupaka i lijekova, ali nažalost bez zadovoljavajuće učinkovitosti.¹⁶ Za akutno sprječavanje prijevremenog poroda rabi se »hitna« serklaža i parenteralni tokolitici, a kao profilaktičke metode serklaža, progesteron i antibiotici. Od nefarmakoloških postupaka najčešće se koriste mirovanje i hidracija.

Mirovanje

Mirovanje u krevetu je jedan od najčešće preporučivanih postupaka u slučaju prijetjećeg prijevremenog poroda, u bolnici ili izvan nje, u kući. Klasična preporuka trudnici s prijetjećim prijevremenim porodom bila je najprije hospitalni nadzor uz ležanje u krevetu u cilju produženja trudnoće i povećanja fetalne zrelosti. Nakon 48–72 sata treba izabrati slučajeve koji se mogu nadzirati i u izvanbolničkim uvjetima. Trudnice s dodatnim rizičnim čimbenicima (npr. anhidramnijem i pozitivnim bakteriološkim nalazom) predstavljaju relativnu kontraindikaciju za izvanbolnički nadzor.¹⁷ Na temelju analize dostupne literature Goldenberg i sur.¹⁸ nisu našli ni jedan dokaz koji bi potvrdio, ali ni odbacio korist od hospitalizacije ili ležanja u krevetu u žena s prijetjećim prijevremenim porodom. Nedavno su Sosa i sur.¹⁹ iz Cochranove baze podataka o učinkovitosti mirovanja u krevetu i/ili hospitalizaciji pronašli samo jednu studiju, u kojoj su uspoređene 432 trudnice koje su mirovale, s njih 834 koje to nisu, pri čemu nije potvrđena nikakva prednost mirovanja u krevetu. Slične rezultate su zabilježili i Goulet i sur. te Yost i sur., koji su na temelju podataka iz literature i svog iskustva zaključili da hospitalizacija nije potrebna u trudnica sa zaustavljenim prijetjećim prijevremenim porodom (engl. *arrested preterm labor*), uz uvjet da se radi o jednoplodnoj trudnoći i održanim plodovim ovojnicama.²⁰

Hidracija

Hidracija može teoretski smanjiti uterinu kontraktilnost povećanjem cjelokupnog, pa i uteroplacentarnog krvnog protoka i smanjenjem lučenja antidiuretskog hormona i oksitocina, što je čini prikladnom u liječenju trudnica s prijetjećim prijevremenim porodom. U svom istraživanju hidracije i sedacije u usporedbi s mirovanjem u sprječavanju prijevremenog poroda, Helfgott i sur. (1994) su našli da hidracija nema prednost u odnosu na mirovanje. Premda nema dokaza da hidracija koristi u sprječavanju prijevremenog poroda, ipak može biti korisna u dehidriranih trudnica.²¹

Vođenje i liječenje spontanog prijevremenog poroda

Već je spomenuto da je prijevremeni porod završni klinički događaj u sindromu prijevremenog rađanja. Temeljni problem su uzroci navedenog sindroma pa shodno tomu i terapijski pristup mora biti uzročno usmjeren. Nedostatak pouzdanih i učinkovitih metoda sprječavanja prijevremenog poroda rezultirao je i gotovo nepromijenjenom incidencijom prijevremenog poroda zadnjih 40-ak godina. Kliničari su pri prijevremenom porodu suočeni s dvojbom davanja različitih farmakoloških agensa nedovoljne specifičnosti za miometriju, slabe učinkovitosti i potencijalno štetnih nuzučinaka, kako na majku tako i za plod.²² Pritom se moraju uzeti u obzir sve prednosti, nedostaci, neželjeni efekti, ali i cijena prijevremenog poroda. U liječenju prijetjećeg prijevremenog poroda

i prevenciji njegovih teških posljedica najčešće se koriste tokolitici, kortikosteroidi i antibiotici.

Tokoliza

Tokolitici su lijekovi koji relaksiraju uterinu muskulaturu i sprječavaju kontrakcije pa tako, barem u dijelu slučajeva, i prijevremeni porod. Djeluju različitim mehanizmima (inhibicija pukotinskih veza, sprječavanje stvaranja i oslobađanja tvari koje potiču kontrakcije, smanjenje unutarstanične koncentracije iona kalcija, sprječavanje vezivanja oksitocina na receptore) kojima smanjuju intracelularnu koncentraciju kalcija i tako smanjuju interreakciju adenzina i miozina. Tokoliza je uvijek bila jedan od najčešćih terapijskih postupaka, ali je upravo oko nje postojao i veći broj dvojbi i nesuglasica. Zaustavljenjem kontrakcija produžava se trudnoća pa se smatralo da se time smanjuje učestalost prijevremenog poroda i komplikacija vezanih za nedonošenost. Produžavanje trudnoće je opasno u slučajevima kad je početak prijevremenog poroda posljedica nepovoljnih intrauterinih uvjeta (intrauterina infekcija, abrupcija placente) pa je u takvim slučajevima tokolitička terapija kontraindicirana.²³ Osim toga, kod postojanja intrauterine infekcije tokolitici su se u produženju trudnoće pokazali apsolutno nedjelotvornim. Kad se isključi postojanje komplikacija vezanih za nastavak trudnoće, sljedeći korak je procjena potrebe za uvođenjem tokolize. Učinkovitost tokolitika u sprječavanju prijevremenog poroda je dvojbeno, a mnogi od njih imaju i ozbiljne nuspojave.^{23–25} Ovo zahtijeva minucioznu kliničku procjenu i razmatranje kako dobrih tako i loših strana takve terapije. Primarni ciljevi tokolitičke terapije su odgoda poroda čime se omogućava primjena pune doze kortikosteroida u svrhu smanjenja pojavnosti i težine respiratornog distres sindroma i organizacije »transporta in utero« u tercijarni centar (s jedinicom intenzivnog liječenja novorođenčadi). Sekundarni cilj tokolitičke terapije je odgoda poroda radi redukcije perinatalnog mortaliteta i morbiditeta vezanog za teški prematuritet.^{6,17} Činjenica da su se za sprječavanje uterinih kontrakcija koristili i još koriste brojni lijekovi, ukazuje na njihovu nedovoljnu učinkovitost i sigurnost te heterogenost uzroka prijevremenog poroda.¹⁷

Pri interpretaciji rezultata brojnih istraživanja o koristi tokolize treba prvo uzeti u obzir da i povoljni učinci mogu biti ovisni npr. o gestacijskoj dobi (trudnoće s većom dobi imaju veću vjerojatnost za povoljniji ishod nego one s manjom dobi). Drugo, 50% trudnica s prijetjećim prijevremenim porodom, čak i bez ikakve terapije, neće roditi prijevremeno.²⁶ Treće, uzroci prijevremenog poroda su brojni i različiti, zato je i liječenje različito. Naposljetku, posebno su važni pokazatelji ishoda. Radovi u kojima su analizirani, npr. samo podatci o odgodi rađanja, incidenciji prijevremenog poroda i porodnoj težini, ne moraju biti i nisu uvijek točni pokazatelji perinatalnog ishoda (mortaliteta i morbiditeta). Tokolitici se ne preporučuju nakon 34. tjedna gestacije, a trenutno ne postoji jedinstveno mišljenje o donjoj

granici trudnoće u kojoj se mogu početi koristiti.²⁷ Prema Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) Guideline razborito je ne koristiti tokolitike u nedostatku jasnih dokaza da tokoliza poboljšava ishod prijevremenog poroda.²⁸

Kod višeplovdovih trudnoća porast incidencije prijevremenog poroda pripisuje se prerastegnutosti uterine stijenke. Profilaktička tokoliza nema kod višeplovdne trudnoće učinka na produženje gestacije.²⁹

Od tokolitika se trenutno koriste beta-mimetici, blokatori kalcijevih kanala, inhibitori sinteze prostaglandina, donori dušikova oksida i antagonisti oksitocinskih receptora.

Beta-mimetici

Vezivanjem na beta-receptore u staničnoj membrani mišićnih vlakana uterusa oslobađa se adenilat ciklaza, koja aktivira stvaranje cAMP, a on veže kalcij u sarkoplazmatski retikulum. Time se smanjuje količina slobodnog kalcija u stanici što uzrokuje relaksaciju mišićnih vlakana. Najčešće korišteni su ritodrin, terbutalin i salbutamol. Beta-mimetik ritodrin hidroklorid je najuporabljiviji tokolitik u Europi, ali u nas više nije registriran. Premda je on selektivni beta-2 agonist, ipak ima i beta 1 stimulirajući učinak, zbog čega ima i neugodne učinke na srce, djelujući kronotropno, batmotropno i inotropno. Djelovanjem na glatke mišićne krvnih žila nastaje vazodilatacija, a posljedično tome i hipotenzija koja pak refleksno pojačava tahikardiju. Nuspojava beta mimetika je i bol u prsištu, edem pluća, srčana insuficijencija i ishemija miokarda, a opisano je i nekoliko smrtnih slučajeva trudnice.³⁰ Plućni edem vezan za beta mimetike povezan je s retencijom tekućine te smanjenjem koloidno osmotskog tlaka; zato je potreban pažljiv nadzor unosa i izlučivanja tekućine. Metabolički učinak sastoji se od stimulacije beta-receptora u jetri, kojom se inducira glikogenoliza, što dovodi do poremećene tolerancije ugljikohidrata, hipokalijemije i oštećenja jetre. Neugodne nuspojave su i glavobolja, mučnina, povraćanje, uznemirenost i tremor. Sve su to razlozi prekida terapije u oko 20% trudnica.²⁴

Zbog svega navedenog može se zaključiti da liječenje prijetjećeg prijevremenog poroda primjenom beta-mimetika zahtijeva vrlo pažljivo praćenje majke u visoko specijaliziranoj jedinici: kod iv. davanja preporuka je da se frekvencija majčina pulsa i krvni tlak moraju mjeriti svakih 15 minuta, auskultacija pluća svaka 4 sata, strogo kontrolirati unos i izlučivanje tekućine, vrijednosti ureje, elektrolita i hematokrita svaka 24 sata te glukoze u serumu svaka 4 sata.²⁸ Navedene nuspojave beta mimetika razlog su za preporuku RCOG iz 2002. godine da beta mimetici više ne mogu biti lijekovi izbora za liječenje prijetjećeg prijevremenog poroda.²⁸ Zato je i kontraindicirano davanje beta mimetika ženama s bolestima srca, onima sa slabo kontroliranim hipertireoidizmom ili dijabetesom. Otkriće agonista beta 3 adrenergičkih receptora (npr. BRL 37344) i njihove uloge u regulaciji kontraktiliteta humanog miometrija, u skorij

budućnosti otvara nove mogućnosti sprječavanja kontrakcija kod prijetućeg prijevremenog poroda.³¹

Zbog prolaska kroz placentu beta-mimetici izazivaju fetalnu tahikardiju i u fetalnom miokardu povećavaju potrebu za kisikom, rijetko uzrokuju i miokardijalnu ishemiju,³² a u nekim istraživanjima zabilježen je i povišen rizik od fetalne intraventrikularne hemoragije, pojave metaboličke acidoze i fetalne hiperglikemije i hiperinzulinemije.²³ Važno obilježje adrenergičkih receptora je i njihova desenzitizacija, tj. tahifilaksija, pojava da jača i produžena stimulacija receptora vrlo brzo uzrokuje sve manji biološki učinak. Brzina desenzitizacije receptora je različita, tako da, nažalost, neželjeni srčani i metabolički učinci beta agonista ostaju nepromijenjeni, dok se željeni učinci smanjuju.³³ Velika randomizirana studija o tokoliticima *Canadian Preterm Labor Study* pokazala je da intravenozna terapija ritodrinom u znakovitog broja trudnica s prijetućim prijevremenim porodom i očuvanim plodovim ovojnicama produžava trajanje trudnoće 48 sati u usporedbi s onima kojima je davan placebo. Na taj se način, međutim, nije smanjila učestalost prijevremenih poroda i morbiditeta, a nije se primijetio ni utjecaj na plodovu tjelesnu težinu. Jedina korist u liječenih ritodrinom, u smislu smanjenja perinatalnog mortaliteta zabilježena je u trudnica od 24 do 27 tjedna.³⁴ S druge strane meta-analiza Kinga i sur.²⁴ pokazala je smanjenje broja prijevremenih poroda i novorođenčadi niske porodne težine liječenih ritodrinom u usporedbi s placebo. Meta analiza Gyetvai-a i sur.³⁵ pokazala je statistički znakovito produženje gestacije u trajanju od sedam dana, ali bez smanjenja perinatalnog morbiditeta u trudnica liječenih ritodrinom u odnosu na placebo.

Nakon prijevremenog prsnuća vodenjaka neke su studije pokazale kratkotrajno, ali znakovito produženje trudnoće u trajanju od 24 do 58 sati nakon intravenozne primjene ritodrina,³⁶ što omogućuje primjenu kortikosteroidne profilakse i pri subkliničkoj infekciji početak antibiotske terapije. Dugotrajna primjena beta-mimetika nije opravdana, jer nema učinka na poboljšanje perinatalnog ishoda. Stoga se, ako je indicirana, može primijeniti samo kratkotrajna iv. tokoliza tijekom 24 sata.¹⁷ Prema mnogim autorima jedini opravdani učinak tokolitičke terapije je sprječavanje kontrakcija i odgađanje poroda za najviše 48 do 72 sata, što omogućuje da se kroz to vrijeme provede kortikosteroidna profilaksa, započne antibiotska terapija i osigura »transport in utero«.^{23,35,37} S takvim stavovima se ne slaže Di Renzo,⁶ koji smatra da je tvrdnja da tokolitics djeluju samo 48 sati zabluda koja proizlazi iz netočne interpretacije meta-analize o beta-mimeticima. Autori jedne meta-analize su našli da je jedini konzistentan nalaz među 16 relevantnih radova koji se mogu usporediti, produženje trudnoće za 48 sati. Uvažavajući zaključak da tokolitics nisu pokazali smanjenje incidencije perinatalnog mortaliteta i morbiditeta, iako neki djeluju i duže od 48 sati, isti autor naglašava da nikad nije sprovedeno istraživanje s dovoljnim brojem uzoraka, koje bi pribavilo statističku znakovitost.⁶

Blokatori kalcijevih kanala

Blokatori kalcijevih kanala (npr. nifedipin) smanjuju ulazak iona kalcija u miometralne stanice, a njegova smanjena koncentracija relaksira mišićne stanice. Brojni radovi kao i sistematski pregled 12 randomiziranih studija su pokazali da su blokatori kalcijevih kanala sigurniji i učinkovitiji od beta mimetika, uz manje neželjenih pojava u trudnica i njihove djece i s manje prijevremenog poroda u jedinicu neonatalne skrbi.^{38,39} Tako RCOG preporuča nifedipin kao tokolitik izbora (uz atosiban), ali uz napomenu kako on nije registriran kao tokolitik, stoga odgovornost za njegovu uporabu preuzima liječnik koji ga je ordinirao.²⁸ U nedavno provedenoj meta analizi pokazalo se da je nifedipin učinkovitiji i od atosibana.⁴⁰ Nuspojave koje se vezuju za nifedipin su: vrtoglavica, hipotenzija, glavobolja, crvenilo, mučnina i palpitacije.³⁷ Nedavna istraživanja koja se odnose na uporabu nifedipina ukazala su na, premda rijetke, ozbiljne učinke na kardiovaskularni sustav i pluća, a objavljena su i druga neželjena djelovanja na majku i plod, osobito u blizanačkim trudnoćama te se stoga preporuča oprez tijekom njihove uporabe.⁴¹ Kombinaciju magnezijeva sulfata i nifedipina bi trebalo izbjegavati, jer nifedipin pojačava učinak magnezijeva sulfata, što može dovesti do hipokalcemije, neuromuskularnog bloka i hipotenzije. Di Renzo⁶ smatra da se dokazi koji se pripisuju nifedipinu kao tokoliticu temelje na malom broju slučajeva i malom broju nekvalitetno vođenih istraživanja, stoga navodi potrebu za daljnjim kliničkim istraživanjima.

Magnezijev sulfat

Magnezij kompetitivno smanjuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija. Donedavno se smatralo da je u kratkotrajnom produženju trudnoće jednako djelotvoran kao i ritodrin. Magnezijev sulfat je najčešće rabljeni tokolitik u Americi i nekim drugim dijelovima svijeta, a u Europi se kao tokolitik vrlo rijetko koristi. Nedavno objavljena Cochranova baza podataka potvrdila je kako je neučinkovit u odgađanju rađanja i sprječavanju prijevremenog poroda nakon pojave trudova, a njegova uporaba je uz to povezana s porastom mortaliteta djece;⁴² u Europi se ne preporučuje kao tokolitik. Slični se zahtjevi javljaju i u SAD pa npr. u svom radu Grimes i Nanda⁴³ zaključuju da je magnezijev sulfat neučinkovit kao tokolitik, potencijalno opasan za djecu i neugodan za trudnice pa ga se mora prestati koristiti.

Inhibitori sinteze prostaglandina

U sprječavanju prijevremenog poroda koriste se najčešće indometacin, sulindak i ketoprofen. Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova je inhibicija enzima ciklooksigenaze u procesu sinteze prostaglandina iz arahidonske kiseline. Brojne placebo kontrolirane studije su pokazale učinkovitost u produljenju trudnoće³⁵, iako postoje i kontradiktorna izvješća u kojima se navodi neučinkovitost.⁶ Mogući neželjeni učinci na fetus su prerano zatvaranje duktusa arteriozusa, nekrotizirajući enterokolitis, respiratorni distres sindrom,

bronhopulmonalna displazija, razvoj periventrikularne leukomalacije (kod dnevne doze od 200 mg) te dugotrajna renalna disfunkcija i oligohidramniji, što ograničava i njihovu primjenu kao tokolitik. ^{44,45} Zato se i preporučuju kao tokolitici drugog reda (ROCG 2002), ²⁸ osim u slučajevima s polihidramnijem. Očekivanja da će se selektivnim COX-2 inhibitorima smanjiti fetalne nuspojave nisu u novijim istraživanjima potvrđena. ⁴⁶ U nedavnom prospektivnom istraživanju selektivni COX 2 inhibitor, *celecoxib*, u usporedbi s indometacinom je pokazao veću sigurnost, ali ne i smanjenje stope prijevremenog poroda u odnosu na placebo, pa prije uvođenja u rutinsku kliničku praksu autori preporučuju daljnja istraživanja. ⁴⁷

Dušikov oksid

Donatori dušikova oksida (nitroglicerina) djeluju na porast nivoa cGMP, što izaziva brzu relaksaciju glatke mišićne stanice. Naročito djelotvornim se pokazao kao tokolitik za akutno i brzo zaustavljanje trudova. ⁴⁸ Nedavno objavljena Cochranova baza podataka u kojoj je bilo uključeno pet randomiziranih studija o donatorima dušikova oksida, pokazala je da oni zapravo nemaju nikakva učinka na produženje trudnoće ili poboljšanje neonatalna ishoda, u usporedbi s drugim tokoliticima, placebo i trudnicama koje su bile bez ikakve terapije. ⁴⁹ Premda su nuspojave u majke manje nego kod uporabe drugih tokolitika, opisane su glavobolja i hipotenzija. Iz navedenog autori zaključuju da se u liječenju prijetjećeg prijevremenog poroda ne preporuča primjena donatora dušikova oksida.

Antagonisti oksitocinskih receptora

Atosiban je u miometriju i decidui kompetitivni antagonist oksitocinskih receptora. Od svih poznatih analoga koji su u kliničkoj uporabi on je najpotentniji i najfiziološkiji inhibitor oksitocinom izazvanih kontrakcija. U placebo kontroliranim studijama atosiban je značajno produžio trajanje trudnoće od 24 sata do sedam dana, ali poput drugih tokolitika nije smanjio broj prijevremenih poroda. U usporedbi s ritodrinom zabilježeno je znakovito manje nuspojava. ^{50–53} Trajanje liječenja ne bi trebalo prijeći 48 sati, a ukupna doza ne bi trebala biti viša od 330 mg. U ranoj trudnoći s ili bez prsnuća plodovih ovojnica, uporaba atosibana može se bez znakovitih nuspojava produžiti na nekoliko sljedećih dana. Njegova uporaba je ograničena zbog visoke cijene, iako je uz nifedipin, po preporuci RCOG, tokolitik prvog reda.

U jednom istraživanju zabilježen je lošiji neonatalni ishod u trudnoća manjih od 28 tjedana liječenih atosibanom, u usporedbi s kontrolnom placebo skupinom, te zbog dvojbenih rezultata FDA nije odobrio njegovu uporabu. ⁵⁴ Čini se da atosiban i nifedipin u odgađanju poroda do sedam dana imaju sličnu učinkovitost, uz znatno manje nuspojave u odnosu na druge tokolitike. ²⁸ Nova generacija antagonista oksitocinskih receptora poput npr. *barusibana* ima na humani gravidni uterus u usporedbi s atosibanom veću učinkovitost i specifičnost. ⁵⁵

Sada su dostupni i oralno aktivni antagonisti s jakim, selektivnim, kratkotrajnim, ali i dugotrajnim učinkom. ⁵⁶

Progesteron

Progesteron djeluje na miometriju višestruko. Smanjuje provođenje i povećava prag za stimulaciju kontrakcije, smanjuje spontanu aktivnost, smanjuje broj oksitocinskih receptora te sprječava stvaranje pukotinskih veza. Nedavne randomizirane placebo kontrolirane studije pokazale su da profilaktična primjena 17-hidroksiprogesterona kaproata znakovito smanjuje pojavnost prijevremenog poroda, ⁵⁶ osobito u onih trudnica koje su i u prethodnoj trudnoći rodile prijevremeno, ali nije učinkovit u sprječavanju aktivnog prijevremenog poroda. Autori zaključuju da su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se potvrdili takvi rezultati, ali i odredila doza, vrijeme početka i trajanje liječenja progesteronom. ⁵⁷

Kombinirana terapija

Uporaba kombinacije više lijekova za inhibiciju prijevremenog poroda potvrđuje da su rezultati davanja samo jednog tokolitika nezadovoljavajući. ⁵⁸ Bolji učinak je postignut npr. kombiniranim davanjem beta mimetika i inhibitora prostaglandina. ³⁷ Različiti tokolitički agensi djeluju različitim mehanizmima na ulazak kalcija u stanice pa je veća vjerojatnost da će njihova kombinacija biti učinkovitija. Poznato je da je u izrazito niskoj gestacijskoj dobi (<28 tjedana) infekcija kao etiološki čimbenik zastupljena u gotovo 40% slučajeva. Zbog toga je Ingemarsson ⁵⁹ napravio postupnik za sprječavanje prijevremenog poroda, koji uključuje primjenu antibiotika uz infuziju atosibana, intermitentno iv. davanje terbutalina i popratnu kratkotrajnu terapiju inhibitorima sinteze prostaglandina ili blokatorima kalcijevih kanala. Ovakvim agresivnim postupkom uspio je znakovito sniziti stopu prijevremenih poroda izrazito niske gestacijske dobi (od 23–24 tjedna). ⁵⁹

Postupak održavanja tokolize nakon prijetjećeg prijevremenog poroda

Podatci iz sistematskih studija ne pružaju dovoljno dokaza da bi tokolitici (beta-mimetici, magnezijev sulfat ili neka druga terapija održavanja) nakon smirenja simptoma spriječili prijevremeni porod i njegove posljedice. U jednom istraživanju gdje je uspoređena supkutana primjena atosibana s placebo (513 trudnica), premda je produženo vrijeme do sljedeće epizode prijetjećeg prijevremenog poroda, nije bilo dokaza za poboljšanje drugih bitnih parametara ishoda. Naknadno produženo davanje tokolitika nije se pokazalo učinkovitim nakon zaustavljanja prijetjećeg prijevremenog poroda. Zbog toga terapija održavanja tokoliticima za rutinsku praksu nije preporučljiva. ^{60,61}

Antepartalna primjena kortikosteroida

Napori za prevenciju prijevremenog poroda i dan danas su uglavnom neuspješni. Neki postupci znakovito

smanjuju rizik od poboljšavanja, a jedan od najvažnijih je otkriće da primjena kortikosteroida može ubrzati zrelost fetalnih pluća. Produžavanje trudnoće tokoliticima omogućuje u određenom broju slučajeva prijetućeg prijevremenog poroda primjenu kortikosteroida, u svrhu smanjenja incidencije i težine respiratornog distres sindroma i shodno tome smanjenja neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. Jednokratna doza kortikosteroida u trudnice s rizikom prijevremenog poroda unutar sedam dana daje se između 24 i 34 tjedna trudnoće.⁶² Nedavno objavljena Cochranova studija o antenatalnoj primjeni kortikosteroida iz 2006. godine pokazala je znakovito smanjenje respiratornog distres sindroma kao i neonatalne smrti. Uz to je zabilježeno i znakovito smanjenje intraventrikularne hemoragije. Isto tako potvrđena je korist i za djecu čije su majke rodile nakon preranog prijevremenog prsnuća vodenjaka, tj. zabilježeno je smanjenje neonatalne smrti, respiratornog distres sindroma, intraventrikularne hemoragije, nekrotizirajućeg enterokolitisa i potrebe za respiratornom potporom.⁶³ Za antenatalnu profilaksu koriste se betametazon i deksametazon, no nema randomiziranih kontrolnih istraživanja usporedbe njihove učinkovitosti. Betametazon ima više prednosti, jer je njegovom primjenom zabilježena manja učestalost periventrikularne leukomalacije i manji rizik od neonatalne smrti. Liječenje se sastoji od dvije intramuskularne doze po 12 mg betametazona ili deksametazona u razmaku od 24 sata (ili 4 doze po 6 mg deksametazona im. svakih 12 sati).⁶⁴

Prema sadašnjim spoznajama, prevladava mišljenje da višekratnu primjenu kortikosteroida treba izbjeći. Nedavno su dovršene dvije velike randomizirane studije o ponovljenoj dozi kortikosteroida i uvrštene u Cochranovu bazu podataka.⁶⁵ U Kanadi je u tijeku najveća studija o višekratnim dozama kortikosteroida kod prijevremenog poroda (*Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study*), koja će biti objavljena ove godine.⁶⁶

Uloga infekcije i uporaba antibiotika u prijevremenom porodu

Povezanost infekcije i prijevremenog poroda je nedvojben. Danas se zna da je infekcija (tzv. koriodecidualni inflamacijski sindrom) rjeđe uzrok prijevremenog rađanja nego što se prije mislilo i dokazuje se u svega oko 15% slučajeva. Odgađanje prijevremenog poroda je u opisanim situacijama kontraindicirano, odnosno štetno. Uloga antibiotika u liječenju prijevremenog poroda i kod preranog prijevremenog prsnuća vodenjaka (PPROM) je donedavno bila kontroverzna. U velikoj ORACLE studiji je ispitano 4826 trudnica s prijevremenim porodom i 6295 trudnica s prijetućim prijevremenim porodom (bez prsnuća vodenjaka). Ona je pokazala da u trudnica s prijevremenim porodom uporaba antibiotika smanjuje neonatalni morbiditet, ali ne i incidenciju prijevremenog poroda.⁶⁷ Studija je pokazala da se kod PPROM-a profilaktičkom primjenom eritromicina može uspješno odgoditi porod za sedam dana

te postići povoljniji neonatalni ishod. Amoksiklavom se također može odgoditi porod za jednako dugi period, ali je nepovoljno što je njegova primjena povezana s nekrotizirajućim enterokolitisom. Suprotno tomu, u trudnica s očuvanim plodovim ovojnicama, ni eritromicin ni amoksiklav, niti oba zajedno, nisu se pokazali boljim u odnosu na placebo glede odgađanja poroda, stope prijevremenog poroda i neonatalnog ishoda.⁶⁷ Eritromicin nije djelotvoran protiv anaeroba, beta hemolitičkog streptokoka grupe B (GBS) i drugih mikroorganizama koji čine bakterijsku vaginozu. Slično tome amoksiklav nije djelotvoran na mnoge osjetljivije organizme poput *Mikoplazme hominis* povezane s bakterijskom vaginomom. Lokalna primjena klorheksidina u gelu kao vaginalna otopina pokazala se kao valjana alternativa za GBS profilaksu ili liječenje. U trudnica s PPROM preporučuje se primjena antibiotika. Jedna druga Cochranova studija također zaključuje da nema dokaza za korisnost profilaktičke primjene antibiotika na neonatalni ishod u prijevremenom porodu s očuvanim vodenjakom.⁶⁸

Cerclage

Serklaža cerviksa je u prošlosti bila široko korištena u trudnica u kojih je postojao rizik od prijevremenog poroda. Novije meta-analize su pokazale njenu upotrebljivost samo u odabranim slučajevima.

Najnovije multicentrično randomizirano istraživanje, koristeći kao graničnu vrijednost dužine vrata maternice od 15 mm, pokazalo je da postavljanje šava cerclage ne smanjuje rizik od ranog prijevremenog poroda.⁶⁹ Istodobno je pokazalo da rutinsko ultrazvučno mjerenje dužine vrata maternice između 22. i 24. tjedna otkriva trudnice s visokim rizikom (22% sa serklažom i 26% u kontrolnoj skupini) za rani prijevremeni porod (prije 33 tjedna). Učinkovitost hitne serklaže u trudnica s prolaboranim vodenjakom za sprječavanje prijetućeg prijevremenog poroda je još kontroverznija. Zabilježene su, međutim, stope preživljavanja od čak 89%.⁷⁰ Srednje vrijeme produženja trudnoće nakon zahvata je 4,5 tjedana (raspon od 1 dana do 18 tjedana).⁷¹ Nedavno sprovedeno istraživanje (*Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial*) je pokazalo da hitna serklaža, indometacin, antibiotici i ležanje u krevetu smanjuje stopu prijevremenog poroda prije 34. tjedna, u usporedbi sa samim ležanjem i antibioticima.⁷² Preventivna serklaža za sprječavanje prijevremenog poroda u rutinskoj opstetričkoj praksi nije preporučljiva, s obzirom da je njena učinkovitost u nedavno sprovedenom randomiziranom istraživanju dovedena u pitanje.⁶⁹ S obzirom da postoje i druga mišljenja koja ne podupiru serklažu kod prolaboranog vodenjaka, takve trudnice moraju biti dobro upoznate sa zahvatom i rizicima, uključujući i moguće jatrogeno prsnuće vodenjaka i infekciju. U trudnica nakon konizacije ili LLETZ-a sa spontanom pobačajem u drugom tromjesečju, može se razmotriti mogućnost serklaže, ali svakako uz konzultaciju sa specijalistom fetalne i maternelne medicine, zbog mogućih rizika i upitne koristi.⁶⁹

Prije samog elektivnog zahvata cerclage treba uzeti cervikalni bris na BV, gonoroičnu, klamidijsku i trihomonadnu infekciju, a u slučaju da ih se dokaže i primjerenost liječiti. Učinkovitost profilaktičke uporabe antibiotika kod svih slučajeva serklaže do sada nije potvrđena.

Rasprava

Fetalni i neonatalni ishod ovisi o brojnim čimbenicima, no najvažniji među njima su dob trudnoće i fetalna odnosno neonatalna zrelost. Prijevremeni porod zbog visokog udjela u ukupnoj smrtnosti i pobolijevanju novorođenčadi jedan je od najvećih problema suvremene perinatologije. Jedno od rješenja bilo bi zapravo smanjenje njegove učestalosti. Čak do 50% prijevremenih poroda su nepoznatog uzroka (idiopatski), a među njima je dio onih koji su prikladni za farmakološko liječenje u smislu sprječavanja trudova, tj. tokolize.

Pokušaji otkrivanja idealnog tokolitika traju već skoro pola stoljeća. Od 1960. godine rabljeni su brojni lijekovi u pokušajima sprječavanja i/ili zaustavljanja prijevremenog poroda. Učinkovitost lijekova se provjeravala u randomiziranim kontroliranim istraživanjima različita opsega i kvalitete, mnogi od njih uspoređeni su s placebom i skoro svi uspoređeni jedni s drugima. Pažljivom analizom literature nalazimo prikaze pojedinih slučajeva, manje ili više serije ispitanica, randomizirane kontrolirane studije te kombinacije potonjih u obliku meta-analiza. Međutim, ova ekspanzija informacija o vođenju prijevremenog poroda nije rezultirala definitivnim odgovorom na ključno pitanje kakvu ulogu imaju tokolitici, koji je od njih najučinkovitiji, a koji najsigurniji s fetalnog odnosno majčinog aspekta. Zbog toga klinička uporaba tokolitika varira od jedne bolnice do druge, jedne regije i države do druge. Postoji također nejedinstvo među stručnjacima glede indikacija, izbora lijeka, doziranja i trajanja tokolitičke terapije.⁷³

Učinkovitost placebo priprema za odgađanje rađanja, u mnogim radovima u kojima se testira učinkovitost pojedinih tokolitika, vjerojatno je odraz naše nemogućnosti pouzdanog prepoznavanja pravog prijevremenog poroda. Već je prethodno spomenuto da više od 50% trudnica primljenih pod dijagnozom prijetjećeg prijevremenog poroda neće prijevremeno roditi.²⁶ Mnoge studije su se usredotočile na period odgađanja prijevremenog rađanja, od pojave prvih simptoma do konačnog poroda, uporabom određenog tokolitika, ali pri tome nisu uspjele potvrditi njihovu korist za perinatalni ishod.³⁴ Drugim riječima, odgađanje rađanja ovim lijekovima, tj. prebacivanje u višu težinsku odnosno gestacijsku skupinu, ne može se samo po sebi prihvatiti kao povoljan perinatalni ishod.^{35,48,73} Općenito se za tokolitike može reći da mogu djelotvornije odgoditi porod s već postojećim kontrakcijama za više od 24 sata do sedam dana, u uspoređi s placebom. Međutim, brojni podatci koji se odnose na neonatalne ishode, npr. perinatalnu smrt, respiratorni distres sindrom, porodnu težinu, nekrotizirajući enterokolitis, intraventrikularnu hemoragiju, konvulzije, hipoglikemiju, otvoreni duktus arte-

riozus i neonatalnu sepsu, pokazuju da nema razlike u pobolu između novorođenčadi čije su majke primale tokolitike, placebo ili su bile bez ikakve terapije. Zbog toga se nameće pitanje o uporabi tokolitika u svakodnevnoj opstetričkoj praksi. Odgovor na to pitanje može se naći u preporuci RCOG prema kojoj nije razborito koristiti tokolitike, jer nema jasnih dokaza da poboljšavaju neonatalni ishod, no njihovu uporabu treba razmotriti sa svrhom da omoguće pravovremenu primjenu kortikosteroida i »transport in utero« u terciarnu ustanovu.

Zaključak

Individualnim pristupom svakoj trudnici sa simptomima i znakovima prijetjećeg prijevremenog poroda te primjenom pravovremenih i prikladnih postupaka liječenja (mirovanje, hospitalizacija, tokoliza, cerclage, ...) moguće je u određenom broju slučajeva spriječiti ili odgoditi prijevremeni porod i tako smanjiti perinatalni mortalitet i morbiditet.

Literatura

1. World Health Organisation: Prevention of perinatal mortality. Public Health Papers 42, Geneva WHO, 1969.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Nomenclature for duration of gestation, birthweight, and intrauterine growth. Pediatrics 1967;39:935–9.
3. Anonymus. Preterm birth. In: Williams Obstetrics, 20-th edition. Appleton and Lange, 1997;34:797–826.
4. Romero R, Mazon M, Munoz H et al. The preterm labor syndrome. Ann NY Acad Sci 1994;734:414–21.
5. Newman RB, Richmond GS, Winston YE, Hamer C, Katz M. Antepartum uterine activity characteristics differentiating true from threatened preterm labour. Obstet Gynecol 1990;76: S39–S41.
6. Di Renzo GC, Cabero Roura L and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on »Preterm birth«. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med 2006;34:359–66.
7. Leitich H, Brunbauer M, Kaider A et al. 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;181:1465–72.
8. Volumentie JL, Luton D, De Spirlet M, Sibony O, Blot P, Oury JF. Ultrasonographic cervical length measurement is not a better predictor of preterm delivery than digital examination in a population of patients with idiopathic preterm labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;117(1):33–7.
9. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. Current Opinion Obstet Gynecol 2006;18:618–24.
10. Leitich H. Secondary predictors of preterm labor. Br J Obstet Gynaecol 2005;112(51):48–50.
11. Škrablin S, Kuvačić I, Čanić T. Abdominal surface recordings of uterine muscle electromyographic activity in normal human pregnancy and in idiopathic spontaneous preterm labor. Gynecol Perinatol 1997;6:25–9.
12. Maul H, Olsen G, Fittkow CT, Saade GR, Garfield RE. Cervical light-induced fluorescence in humans decreases

throughout gestation and before delivery. Preliminary observations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):537–41.

13. Škrablin S. Električna aktivnost maternice u normalnim i poremećenim trudnoćama (disertacija). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb 1994.

14. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112(51):38–47.

15. Shiono PH, Klebanoff MA. A review of risk scoring system for prediction of preterm births. *Clin Perinatol* 1983;10:107.

16. Tara PN, Thornton S. Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9(6):481–9.

17. Vatis M, Groom K, Bennett P, Thornton S. Management of threatened preterm labour. U: Norman J, Greer I. (eds.). *Preterm labour, Managing risk in clinical practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005:191–209.

18. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:131–6.

19. Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. (Systematic Review). *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2,2008.

20. Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor. A randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:14–18.

21. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003096. DOI:10.1002/14651858.CD003096.

22. Chandraran E, Arulkumaran S. Recent advances in management of preterm labor. *J Obstet Gynecol India* 2005; 55:118–24.

23. Katz LV, Farmer RM. Controversis in tocolytic therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:802–19.

24. King JF et al. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:211–22.

25. Di Renzo GC. Safety and efficacy of new drugs in preterm labor. *Expert review of Obstetrics & Gynecology* 2007;2:19–24.

26. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669–74.

27. Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020–37.

28. RCOG. *Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labor*. Clinical Guideline No (1B)-October 2002. RCOG Press.

29. Kierse MJNC, Grant A, King JF. Preterm labour. In: Chalmers I, Enkin M and Keirse M J N C, (eds.). *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:694–749.

30. MacLennan FM, Thomson MA, Rankin R, Terry PB, Adey GD. Fatal pulmonary oedema associated with the use of ritodrine in pregnancy. A case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:703–5.

31. Denny MC, Friel AM, Gardeil F et al. Beta-3 versus beta-2 adrenergic agonists and preterm labour: in vitro uterine relaxation effects. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108(6):605–9.

32. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al. Neonatal periventricular-intraventricular haemorrhage after maternal β

sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 873–9.

33. Hausdorff WP et al. Turning of the signal: desensitization of beta adrenergic function. *FASEB J* 1990;4:2881–9.

34. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992;327:308–12.

35. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869–77.

36. Weiner CP et al. The therapeutic efficacy and cost effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:216–22.

37. Thorp JM, Berkman ND, Gavin NI et al. Acute tocolysis for treatment of preterm labor: review and meta analysis. *Obstet Gynecol* 2001;95:80–1.

38. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):484–90.

39. King FL, Flenady VJ, Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: a systematic review of the evidence and protocol of administration of nifedipine. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2003;43:192–8.

40. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomized trials. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:1045–9.

41. Oei SK, Brolman HAM. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 1999; 340:154.

42. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor (Cochrane Review). *The Cochrane Library*: Issue 3, 2004.

43. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis. Time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:986–9.

44. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: Cd001992.

45. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labour. *N Engl J Med* 1993;329:1602–7.

46. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1046–51.

47. Stika CS, Gross GA, Leguizamón G et al. A prospective randomised safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:653–60.

48. Lees CC, Lojaco A, Thompson C et al. Glyceryl trinitrate and ritodrin in tocolysis: an international multicentric randomised study. GTN preterm investigation group. *Obstet Gynecol* 1999;94:403–8.

49. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour (Cochrane Review). In *The Cochrane Library* 2003 Issue 1. Oxford: Update Software.

50. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L 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.

51. Husslein P, Roura LC, Dudenhausen J, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, Schneider D. TREASURE study group: Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; 113(3):105–10.
52. Shim JY, Park YW, Yoon BH, Cho YK, Yang JH, Lee Y, Kim A. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *Br J Obstet Gynaecol* 2006 113(11):1228–34.
53. Goodwin TM, Zagrabyan A. An oxytocin receptor antagonists. *Clin Perinatol* 1998;25:859–71.
54. Nilsson L, Reinheimer T, Steinwall M, Akerlund M. FE 200440: A selective oxytocin antagonist on the term-pregnant human uterus. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;110:1025–8.
55. Quattropani A, Dorbais J, Covini D et al. Discovery and development of a new class of potent, selective, orally active oxytocin receptor antagonists. *J Med Chem* 2005;48:7882–905.
56. Petrini JR, Callaghan WM, Klebanoff M et al. Estimated effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in the United States. *Obstet Gynecol* 2005;105:267–72.
57. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005;105:273–9.
58. Grignaffini A, Soncini E, Ronzoni E, Lo Cane F, Anfuso S, Nardelli GB. Clinical practice evaluation of combination of atosiban, ritodrine and ketoprofen for inhibiting preterm labour. *Minerva Gynecol* 2007;59(5):481–9.
59. Ingemarson I. Combination therapy – which tocolytics to use? The third International Preterm Labour Congress. Montreux: Switzerland 2008.
60. Matijević R, Grgić O, Vasilj O. Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: Randomized controlled trial. *Croat Med J* 2006;47:25–31.
61. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):484–90.
62. RCOG. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Green Top Guideline No 7, Feb 2004, RCOG Press.
63. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. Issue 3. No.: CD004454.
64. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X and Saling E. (Coordinators of WAPM Prematurity working group). Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191–6.
65. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 3. No.: Art.CD003935.
66. MACS (Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for preterm birth Study). University of Toronto. www.utoronto.ca/macs
67. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE randomized trial. *Lancet* 2001;357:979–88.
68. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labor with intact membranes. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2002;(4):CD000246.
69. To MS, Alfirevic Z, Heath VC et al. Cervical cerclage for the prevention of preterm delivery in woman with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363;1849–53.
70. Novy MJ, Haymond J, Nichols M. Shirodkar cerclage in a multifactorial approach to the patient with advanced cervical changes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1412–9.
71. Hordnes K, Askvik K, Dalaker K. Emergency McDonald cerclage with application of stay sutures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64:43–9.
72. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:907–10.
73. Morrison J, Cooley S. Calcium-channel blockers and beta-mimetics. U: Petraglia F et al. *Preterm Birth, Mechanisms, Mediators, Prediction, Prevention and Interventions*. London: Informa Healthcare, 2007:159–66.

Članak primljen: 26. 09. 2008; prihvaćen: 27. 10. 2008.

Adresa autora: Mr. sc. Mirko Prodan, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinički bolnički centar Rijeka, 51 000 Rijeka, Cambierieva 17.