

Grozeč prezgodnji porod in zdravljenje Threatened preterm delivery and therapy

Marija Rebolj*, Renata Toff**

Ključne besede
prezgodnje rojstvo
nedonošenost
perinatalna obolevnost in umrljivost
tokoliza

Key words
preterm birth
prematurity
perinatal morbidity and mortality
tocolysis

Izvleček. Prezgodnji porod je eden glavnih dejavnikov, ki v veliki meri prispevajo k perinatalni obolevnosti in umrljivosti. Prezgodnje rojstvo otroka lahko odložimo oz. poskušamo odložiti s tokolizo. Pridobljeni čas podaljšane nosečnosti uporabimo za dajanje kortikosteroidov materi, kar pospeši zorenje plodovih pljuč in nastajanje surfaktanta. S tem se zmanjša obolevnost in umrljivost prezgodaj rojenih otrok. Kot tokolitika se na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Ljubljana najpogosteje uporabljata agonist beta ritodrin in magnezijev sulfat. V članku so obravnavani tudi novejši tokolitiki oz. tisti, ki so se nekaj uporabljali.

Abstract. Preterm delivery is still one of the main causes contributing a great deal to the perinatal morbidity and mortality. Preterm birth of the child can be postponed, or at least we can try to postpone it, with tocolysis. Time gained is used for maternal application of corticosteroids, which enhances maturation of fetal lungs and formation of surfactant. Morbidity and mortality of the preterm newborns are thus lowered. Beta agonist ritodrine and magnesium sulphate are the most commonly used tocolytics in Department of perinatology. In the article threatened preterm delivery and newer tocolytics, as well as those used in the past, are discussed.

Prezgodnji porod

Definicija

O prezgodnjem porodu (PP) govorimo ob porodu med 22⁰/₇ in 36⁶/₇ tedna nosečnosti. Pogosto je združen z nizko porodno težo, kar povzroča večjo perinatalno obolevnost (PO) in perinatalno umrljivost (PU) (1). Posledica je prezgodaj rojeni otrok (2–4). Perinatalna umrljivost je izražena s številom novorojenčkov, težjih od 500 gramov, umrlih do sedmega dneva starosti (zgodnja neonatalna umrljivost), in številom fetalnih smrti na 1000 vseh rojstev (mrtvorojenih in živorojenih) (5).

Pri prezgodaj rojenih otrocih lahko pride do zapletov zaradi nedonošenosti. Pomemben dejavnik njihovega razvoja je gestacijska starost. Čim nižja je ob rojstvu otroka, večji sta PO in PU (6). Pojav želimo zmanjšati s podaljšanjem nosečnosti.

Znani so mnogi dejavniki tveganja za PP, vendar včasih pri nekaterih porodnicah ne najdemo nobenega od že znanih (3, 6, 7). Ločevanje pravega in lažnega grozečega PP je zelo težko (8). To sicer poskušamo s ponavljajočimi kliničnimi pregledi, da ugotovimo,

*Marija Rebolj, dr. med., Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

**Renata Toff, dr. med., Ginekološka klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

kako se maternično ustje v času spreminja (nekateri kliniki temu nasprotujejo in raje delajo ultrazvok materničnega ustja), in s kardiotokografijo. Določanje zgodnjih označevalcev okužbe (9, 10) in fibronektina v cervikalni ali vaginalni sluzi še ni prišlo v vsakodnevno uporabo (6).

O PP govorimo, kadar so med $22^{0/7}$ in $36^{6/7}$ tedna nosečnosti prisotni (2):

- prezgodnji popadki na 5 minut in predčasen razpok mehurja ali
- prezgodnji popadki na 5 minut in odprto maternično ustje za več kot 2 cm, ali
- prezgodnji popadki na 5 minut in skrajšanje porcije za 75 %.

Epidemiologija

Prezgodnjih porodov je bilo v Sloveniji leta 1994 5,87 % (11). V svetu jih je bilo 6–10 % (3, 4, 12–14). Nedonošenost je še vedno glavni vzrok za PO in PU (2, 15, 16). Kljub prizadevanju v zadnjih desetih letih v svetu števila PP ni uspelo zmanjšati, saj se tako v razvitih državah konča 5–9 % vseh nosečnosti (4) oz. je prezgodnjih 5–10 %, (6–8 %) vseh rojstev (3, 6); PO in PU pa padata. V Sloveniji je pogostnost PP v zadnjih letih padla s 6,3 % leta 1988 na 5,3 % leta 1995 (17).

S pomočjo Perinatalnega informacijskega sistema Slovenije lahko ugotovimo, da PU pada: leta 1987 je bila 11,53 ‰, leta 1995 pa 7,00 ‰ (18).

Zgodnja neonatalna umrljivost je bila v Sloveniji leta 1987 5,35 ‰, leta 1995 pa 2,40 ‰ (18). Po podatkih iz tuje literature se stopnja PP ni zmanjšala kljub obsežnim raziskavam o preprečevanju PP in zdravljenju grozečega PP oz. razširjeni uporabi tokolitikov (6, 15, 16). V Sloveniji je nakazano padanje deleža PP (17). V letu 1995 je v primerjavi z obdobjem od leta 1987 do 1994 opaženo padanje pojavnosti porodov pred $36^{6/7}$ tedna nosečnosti, saj je PP leta 1995 predstavljal 5,9 % vseh porodov, v omenjenem obdobju pa je bil ta delež 6,2 % (18). Visok pa ostaja delež porodov pred 34. tednom nosečnosti, in sicer 1,7 %.

Vzroki

Porod je večvzročni dogodek. Vzroki se medsebojno krepijo. Za PP obstaja več dejavnikov tveganja (7, 12, 19).

Večji oz. pogostejši dejavniki tveganja so okužba in prezgodnji razpok mehurja, ki je pogosto vzrok ali posledica amnionitisa, prirojene nepravilnosti maternice, večplodne nosečnosti, hidramniona, anomalije plodu, cervikoistmične insuficience ter predhodnih prezgodnjih porodov (1).

Število PP bi se lahko zmanjšalo z odpravo vseh dejavnikov tveganja (9). Okužbe, ki so velik dejavnik tveganja, moramo prepoznati že v subklinični obliki, in sicer z določanjem zgodnjih označevalcev okužbe (9, 10), koncentracije glukoze v plodovnici (20), plazemskih nitratov (1), in jih zdraviti. Prav tako je potrebno preprečevanje okužb, operativna poprava razvojnih nepravilnosti maternice, včasih cerklaža. V postopkih asistirane reprodukcije si je treba prizadevati, da je čim več nosečnosti enoplodnih.

Ostali dejavniki tveganja so starost in stan matere, socialne težave, kajenje, predhodni splavi in prezgodnji porodi, carski rezi, številne predhodne nosečnosti in zaporedni porodi, epilepsija ali hipertenzija pred nosečnostjo ter mnogi drugi (21).

Približno 20–25 % PP je iatrogenih, induciranih zaradi ogroženosti plodu (fetalni distress) ali boleznih matere, kot so ledvične in srčno-žilne bolezni, zvišan krvni tlak, huda anemija, hud hipertiroidizem, miomi, slabo nadzorovana sladkorna bolezen, zloraba različnih snovi (alkohol, narkotiki) (6, 12, 22).

Vzroki za PP večinoma niso lahko prepoznavni; velikokrat je vzrok nemogoče določiti in zdraviti (4, 13, 23).

Klinična slika

Zgodnji znaki PP so prezgodnji popadki, zaznani na kardiotokogramu, krvavitev, prezgodnji razpok mehurja, povečana količina ter spremenjena konsistenca in barva vaginalnega izločka. Zgodnji simptomi za PP pa so stalna ledvena bolečina, stalen pritisk v mali medenici, pogostejše uriniranje (24).

Znaki in simptomi za PP, kot so kontrakcije, krči, podobni menstrualnim, krči, podobni prebavnim, ledvena bolečina, pritisk v mali medenici, količina in barva vaginalnega izločka ter pogostno uriniranje, so visoko specifični in imajo tudi visoko napovedno vrednost med 0,85 in 0,96 (24).

Zdravljenje

Definicija tokolize

Tokoliza (gr. *tokos* porod, *lysis* razkroj) je prekinitiv in odstranitev prezgodnjih popadkov z uporabo tokolitikov.

Kdaj se tokolitik uporabi, je v glavnem odvisno od gestacijske starosti. Uporablja se do 34. tedna nosečnosti. Po tem času razen sladkorne bolezni pri nosečnici (ritodrin je kontraindiciran) ni indikacij za uporabo tokolitikov. Težava nastane, če gestacijska starost ni znana (3, 4).

Namen tokolize

Tokoliza ni način za preprečevanje grozečega PP. Uporabi se, ko je do njega že prišlo. Njen namen (4, 13, 25) je podaljšati nosečnost in se izogniti prezgodnjemu porodu ter problemom v zvezi z njim, pridobiti čas za transport *in utero* v porodnišnico, ki je center tretjega nivoja (6, 26). Transport *in utero* pri otrocih, rojenih med 26. in 34. tednom nosečnosti, zmanjša PU v primerjavi z neonatalnim transportom ter zmanjša pogostnost intraventrikularnih krvavitev. Vreden naj bi bil enega dodatnega tedna nosečnosti (6). Pri grozečem PP se plod v okviru transporta *in utero* prenese v maternici, ki je zanj najprimernejše okolje, v center tretjega nivoja, kjer lahko zanj ob rojstvu najbolje poskrbijo. Za nedonošenčke so že najmanjše spremembe v okolju (temperatura, parcialni tlak

kisika) zelo škodljive, tako da bi imel otrok pri kakršnem koli drugem prenosu manjše možnosti za preživetje (6).

Najkrajše želeno podaljšanje gestacije je za 24–48 ur. Ta čas zadošča za dajanje kortikosteroidov nosečnici, ki pospešijo zorenje plodovih pljuč in tvorbo pljučnega surfaktanta, kar dokazano za 40–60 % zmanjša pojavljanje sindroma dihalne stiske, ki je najpogostejši vzrok umrljivosti nedonošenčkov (6, 26–30).

Na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra je bil leta 1992 sindrom dihalne stiske drugi najpogostejši vzrok smrti živorojenih otrok (21 %), za prirojenimi napakami (34 %). Vzrok je veliko število nedonošenčkov, rojenih v tej porodnišnici po transportu *in utero* (31). Približno 150 nosečnic na leto je premeščenih v Ljubljano v okviru transporta *in utero*, kjer v večini primerov rodijo nedonošenčke. V ostalih porodnišnicah Slovenije pa je bila leta 1992 za prirojenimi napakami (28 %) drugi najpogostejši vzrok smrti hipoksija (18 %) (31).

Idealno bi bilo, če bi s tokolizo podaljšali nosečnost do 37. tedna. Vendar tudi podaljšanje za nekaj dni ali tednov, pa čeprav nosečnost traja manj kot 37 tednov, za otroka pomeni zelo veliko (16, 32).

Uspešnost tokolize

Obstajata vsaj dve definiciji uspešnosti tokolize. Tokoliza je uspešna, če preprečimo porod za najmanj 24–48 ur, kar je najkrajši čas, potreben, da se dosežejo najboljši rezultati kortikosteroidnega zdravljenja, oz., če preprečimo porod pred 37. tednom nosečnosti (32).

Ocena uspešnosti tokolitičnega zdravljenja je zapletena. Poleg že navedenega dejstva o zelo težkem ločevanju pravega in lažnega grozečega PP je treba vedeti, da zaustavitev popadkov na kardiokotogramu še ne pomeni, da bo podaljšana nosečnost koristna tudi s kliničnega vidika ter da uspešno podaljšanje nosečnosti vpliva na zmanjšanje PO in PU. Bistveno je, da primerjamo ugodnosti tokolize s tveganjem za mater in otroka in na podlagi tega presodimo o smiselnosti tokolize (8).

Najpogosteje uporabljeni kriteriji za ocenitev uspeha tokolize so običajno začasna prekinitev popadkov, število pridobljenih ur ali dni, število podaljšanih nosečnosti do 37. tedna, število otrok s porodno težo več kot 2500 g in povečanje povprečne gestacijske starosti ob rojstvu ali povprečne porodne teže (8).

Splošne kontraindikacije za tokolizo

So absolutne in relativne (13, 33–35). Absolutne kontraindikacije so prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, smrt ploda v maternici, z življenjem nezdržljive anomalije ploda, eklampsija in horioamnionitis. Relativne kontraindikacije pa so fetalni distress, preeklampsija, prezgodnji predčasn razpok mehurja, krvavitev, hud znotrajmaternični zastoj rasti ploda ter zelo napreduvala dilatacija materničnega ustja.

Tokolitiki

Definicija

Tokolitiki so zdravila, ki se uporabljajo za prekinitev prezgodnjih popadkov. Kot tokolitiki se uporabljajo (3, 4, 13, 32–34):

- agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (ritodrin, terbutalin, izoksuprin (32), hekso-prenalin, salbutamol, fenoterol (26)),
- magnezijev sulfat (MgSO₄),
- dušikov monoksid (NO) (36),
- zaviralci ciklooksigenaze (nesteroidni antirevmatiki: acetilsalicilna kislina, indometacin, naproksen, ibuprofen, fenoprofen),
- zaviralci kalcijevih kanalov (nifedipin),
- antagonisti oksitocina (jih še raziskujejo) (6, 16, 26),
- interleukin-10 ali inhibitorji sinteze citokinov (6),
- etanol (opuščen zaradi stranskih učinkov).

Antagonisti oksitocina in interleukin-10 ali inhibitorji sinteze citokinov so teoretično zanimivi, pri vsakdanjem delu jih še ne uporabljamo. Raziskujejo jih klinično.

Uporabljata se zlasti adrenergični agonist beta (ritodrin-hidroklorid) in MgSO₄. Njuna uporaba je večinoma intravenozna.

Uporaba dušikovega monoksida kot tokolitika, v obliki nitroglicerinskega obliža, je bila prvič objavljena leta 1994 (37). Kot učinkovit se je izkazal tudi v raziskavi, izvedeni leta 1995–96 na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra (36).

Ritodrin-hidroklorid

Sodi v skupino adrenergičnih agonistov beta, ki delujejo predvsem na receptorje beta₂, ki so prisotni zlasti v maternici, krvnih žilah, diafragmi in bronhiolah. Ni pa se mogoče izogniti tudi delovanju na receptorje beta₁, ki so predvsem v srcu, tankem črevesju, maščevju (16). Posledica tega so stranski učinki, ki pogosto omejujejo učinkovito in varno uporabo (4, 12, 23, 34).

Po dolgotrajni uporabi adrenergičnih agonistov beta pride do tahifilaksije (zmanjšane občutljivosti) in slabšega učinka zdravila zaradi zmanjšanja števila adrenergičnih receptorjev beta (3, 6, 12, 16, 26).

Relativne kontraindikacije za uporabo ritodrina so srčno-žilne bolezni matere, tako prirojene kot pridobljene, huda anemija, hipertiroza, sladkorna bolezen, volumenska preobremenitev, hipokaliemija, hujša hipertenzija in pljučne bolezni matere (2, 26, 33, 34).

Stranski učinki so glavna težava pri uporabi agonistov beta (3, 16, 33, 34, 38, 39). Najpogostejši so tam, kjer materine bolezni nismo prepoznali. Pogostejši so po i. v. dajanju in vključujejo resnejše srčno-žilne in dihalne težave, kot so srčne aritmije, ishemija srčne mišice, srčni infarkt (7, 40–43), pljučni edem (3, 4, 12, 44, 45). Stranski učinki so

pogostejši pri visokih odmerkih ter pri dolgotrajnem dajanju (2–4, 12). Oralno dajanje ponavadi ni povezano z resnimi stranskimi učinki (4, 46).

Ritodrin prehaja skozi posteljico, zato povzroča pri plodu podobne stranske učinke kot pri materi. Izgleda, da je pri tokolizi z agonisti beta pojavnost intraventrikularne krvavitve povečana (7, 38, 47, 48). Še posebej je veliko tveganje pri trojčkih ali četverčkih (38).

Magnezijev sulfat

Je magnezijeva sol, ki jo uporabljamo v tokolizi predvsem intravenozno (49). S poskusi so potrdili zaviralni učinek $MgSO_4$ na kontraktilnost noseče in nenoseče človeške maternice (50, 51).

Mehanizem, s katerim $MgSO_4$ zmanjša maternične kontrakcije, ni dobro poznan. Obstaja več hipotez o sproščujočem delovanju Mg^{2+} na ravni mišičnih celic (16, 52).

Magnezijev sulfat je kontraindiciran pri miasteniji gravis, hudi ledvični okvari in pri okvarah srčne mišice, zlasti pri motnjah prevajanja (6, 34, 53).

Normalne serumske vrednosti Mg^{2+} so 1,5–2,0 mEq/L. Terapevtska raven Mg^{2+} , pri kateri se kontrakcije maternice inhibirajo, je 4,0–8,0 mEq/L (16, 54, 55).

Pri netoksičnih serumskih vrednostih Mg^{2+} so stranski učinki pri materah maloštevilni (16). Najpogostejši so glavobol in slabost (7, 16, 32, 35, 50, 53, 55), bruhanje (7, 16, 53, 55), potenje, občutek vročine, generalizirana rdečica (32, 50, 55) (pri nagli infuziji zaradi periferne vazodilatacije in prehodnega znižanja krvnega tlaka) (7).

Pri toksičnih serumskih vrednostih Mg^{2+} (hipermagnezemija) pride pri 10 mEq/L do depresije globokih kitnih refleksov (7, 55), depresije dihanja (56), sinoatrialnega in atrioventrikularnega bloka. Pri 15 mEq/l pride do paralize (7, 16), subendokardne ishemije (16) in pri 25 mEq/l do srčnega zastoja (7, 55) in smrti.

Da bi preprečili škodljive stranske učinke, je pri uporabi $MgSO_4$ treba nadzorovati globoke kitne reflekse, frekvenco dihanja, količino izločenega urina ter serumsko koncentracijo Mg^{2+} (4, 7, 14, 32, 34, 57, 58).

Pri plodu povzroči $MgSO_4$ najpogosteje znižanje osnovne srčne frekvence (55) za 10 ali več udarcev minuto (48, 58). Pri višjih serumskih vrednostih lahko nastopi depresija osrednjega živčevja, pride lahko do sprememb plodovega biofizičnega profila, predvsem je manj reaktivnih nonstres testov in dihalnih gibov ploda (48, 58, 59).

Dušikov monoksid

Je biološki mediator številnih homeostatskih procesov in obrambnih mehanizmov (1, 37, 60–65). Dušikov monoksid naj bi bil vpleten pri patogenezi septičnega šoka (citokini mikroorganizmov inducirajo sintezo NO v makrofagih, kar preko vazodilatacije privede do hipotenzije) (1, 62, 63). Sodeluje tudi pri nastanku preeklampsije, gestacijske hipertenzije in vazospazma ob subarahnoidalni krvavitvi (60, 62, 66).

Način delovanja NO v gladkih mišicah maternice je podoben delovanju v žilah, kar je opisano v nadaljevanju (60, 62, 66).

Kontraksije gladkega mišičja žil v različnih organih nadzira iz endotelija izvirajoč sproščujoči faktor, ki je identičen NO. Dušikov monoksid inhibira kontrakcije tudi drugega gladkega mišičja in ne samo žilnega (67).

Dušikov monoksid nastaja iz L-arginina pod vplivom dušikove monoksidne sintaze (NOS) v različnih tkivih. Endotelij venoznega dela krvnih obtočil pri človeku ima nižje bazalno sproščanje NO in večjo občutljivost za dušikove vazodilatatorje kot arterijski del. Nastaja tudi v makrofagih, v malih možganih, frontalnem lobusu velikih možganov, trombocitih, nevtrofilcih, mononuklearnih celicah, epitelnih celicah ledvic, celicah sredice nadledvične žleze, maščobnih celicah, lahko tudi v neadrenergičnih neholinergičnih avtonomnih živčnih končičih (63, 67).

Obstajata konstitutivna in inducibilna oblika NOS (64, 67). Konstitutivna oblika je odvisna od prisotnosti kalcijevega iona (Ca^{2+}) in/ali kalmomodulina. Aktivna je v endotelijskih in možganskih tkivih ter v maternici – na to kaže nagla indukcija relaksacije miometrija z L-argininom (67). Najdemo jo tudi pri podganah v osrednjem in perifernem živčevju, mastocitih ter skorji in sredici nadledvične žleze (62). Inducibilna oblika je neodvisna od Ca^{2+} . Inducirajo jo različni citokini in bakterijski lipopolisaharidi. Prisotna je v številnih celicah, vključno v makrofagih, endotelijskih celicah, jetrnih celicah (1, 61, 64).

V maternici je NOS aktivna v miometriju, endometriju, krvnih žilah in živcih (1, 64).

Vsaj eno obliko NOS uravnavajo steroidni hormoni, saj estradiol poveča sintezo NO. Pri sintezi NO morajo sodelovati še kofaktorji, in sicer reducirana oblika nikotinamid-dinukleotid-fosfata v endotelijskih celicah, tetrahidbiopterin v makrofagih oz. kalmomodulin v možganskih celicah. V endotelijskih celicah obstaja mehanizem za vzdrževanje stalne koncentracije prostega arginina, kamor je vključena njegova znotrajcelična sinteza (63).

Aktivacija receptorjev na endoteliju žil z acetilholinom, bradikininom ali z neposredno poškodbo povzroči vdor Ca^{2+} v endotelijsko celico. Prav tako fiziološko spodbuja sintezo NO lokalno povečanje pretoka v žilah. Povišana znotrajcelična koncentracija Ca^{2+} spodbudi konstitutivno obliko NOS in z oksidativno deaminacijo gvanidinskega dušika iz L-arginina povzroči sintezo NO (64). Nastali NO difundira v gladke mišične celice in po vezavi na hem (64, 65) spodbudi topno gvanilat-ciklazo (65), kar omogoči sintezo cGMP iz gvanozin-trifosfata. Ciklični GMP aktivira protein-kinazo, ki sodeluje pri fosforilaciji miozinske kinaze. Sledi zmanjšanje afinitete za kalmomodulin. Hkrati pa povišana koncentracija cGMP vpliva na zmanjšanje količine znotrajceličnega Ca^{2+} (67). Posledica vseh teh dogodkov je sprostitvev gladkih mišic.

Podoben učinek imajo dajalci NO, gliceriltrinitrat oz. nitroglicerol, Na-nitroprusid (65). Delujejo lahko neposredno ali posredno. Dušikov monoksid je končni skupni učinkovalec vseh donorjev NO in aktivacije topne gvanilat-ciklaze. Sprostitvev NO iz Na-nitroprusida ni spontana, NO se sprosti šele po predhodni membranski presnovni aktivaciji (68).

Na sistem inducibilne oblike NOS lahko zaviralno vplivajo kortikosteroidi (62). Citokini pa NOS inducirajo. Pri posrednem delovanju se donorji NO vežejo s skupinami SH receptorskih aminokislin in tvorijo nestabilne S-nitrozotiole, ki nato sproščajo NO. Pri neposrednem delovanju pa se NO sprosti že v krvi iz donorjev NO in prehaja v endotelijske

celice. Nato difundira v gladke mišične celice tako pri posrednem kot pri neposrednem načinu in deluje na sistem topne gvanilat-ciklaze in nastanek cGMP. Možna je toleranca zaradi zasedenosti skupin SH receptorskih aminokislin ali zaradi desenzitizacije mišične topne gvanilat-ciklaze (60, 62, 66).

Z več študijami so želeli dokazati obstoj relaksacijskega sistema L-arginin-NO-cGMP v maternici ter razjasniti mehanizem delovanja NO na miometrijo v času nosečnosti. Yal-lampalli s sodelavci je obstoj tega sistema potrdil s poskusom na podganah (65).

Relaksacijski sistem L-arginin-NO-cGMP je pomemben pri vzdrževanju mirovanja maternice med nosečnostjo. Možno je, da je ob času poroda zmanjšana sinteza NO in zmanjšan relaksacijski odziv, kar povzroča povečano kontraktilno aktivnost in začetek poroda. Ta sistem je glavni regulator materničnih kontrakcij (65, 67). Do podobnih ugotovitev je prišel Garfield s sodelavci (69) pri poskusih na podganah ter Sladek s sodelavci (61) pri poskusih na zajcih.

Dušikov monoksid ima malo znanih stranskih učinkov: ortostatska hipotenzija, tahikardija in glavobol (60, 70). Redko se pojavi rdečica na obrazu, vrtoglavica, slabost in bruhanje (71).

Zaviralci ciklooksigenaze

Prostaglandini povečajo maternično aktivnost s povečanjem tvorbe tesnih stikov med miometrijskimi celicami. Pri tesnih stikih je vzdražnost mišičja večja (69). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ pospešuje tudi prehajanje Ca^{2+} v celice in njegovo sproščanje iz endoplazemskega retikuluma.

Med porodom so v serumu in plazmi povišane vrednosti prostaglandinov. Vrednosti njihovih presnovkov so precej večje pri ženskah s prezgodnjim porodom, kot pri tistih z nosečnostjo preko pričakovanega dneva poroda (16).

Obstajata dve obliki ciklooksigenaze:

- konstitutivna oblika (ciklooksigenaza-1) in
- inducibilna oblika (ciklooksigenaza-2).

Verjetno ciklooksigenaza-2 sodeluje pri začetku popadkov in poroda. Zaviralci, značilni za to obliko encima, bi tako lahko imeli tokolitični učinek z najmanjšim tveganjem za učinke na plod (6).

Indometacin prosto prehaja skozi posteljico. Pri nosečnicah so kontraindikacije za uporabo indometacina razjede v prebavilih, alergija na salicilate, motnje strjevanja krvi, okvare jeter. Pri plodu povzroča ob dolgotrajnem zdravljenju zožitev arterioznega duktusa, primarno pljučno hipertenzijo in trikuspidalno insuficienco, prehodno zmanjšanje ledvične funkcije in oligohidramnion, renalno disgenezo (16), hematološke zaplete, nekrotizirajoči enterokolitis ter intraventrikularne krvavitve (7, 16, 54). Zato se ne sme uporabljati po 32. tednu nosečnosti. Uporabljati se sme le kot kratkotrajno zdravljenje, saj lahko pri zdravljenju, ki traja več kot 48 ur, pride do razvoja perzistentnega fetalnega obtoka, spremenjenega pretoka krvi skozi možgane in intraventrikularne krvavitve (6). Pri plodu so

kontraindikacije za uporabo indometacina oligohidramnij, motnje strjevanja krvi in gestacijska starost več kot 32 tednov (7).

Zaviralci ciklooksigenaze imajo različno kemično zgradbo, mehanizem delovanja in stranske učinke. Običajni stranski učinki pri materah so slabost, bruhanje, driska, zgaga, glavobol, vrtoglavica in alergični izpuščaji. Resnejši so zmanjšano število trombocitov, peptične razjede, krvavitve, resne alergične reakcije. Poleg tega lahko prikrijejo okužbo (16).

Zaviralci kalcijevih kanalov

Inhibirajo spontane kontrakcije miometrija ter zavirajo s prostaglandini in oksitocinom sprožene maternične kontrakcije *in vitro* ter *in vivo* (16).

Z blokiranjem napetostno odvisnih Ca^{2+} kanalov neposredno preprečijo vstop Ca^{2+} v celice. Povzročijo vazodilatacijo in zmanjšanje perifernega žilnega upora (16). Zaradi padca srednjega arterijskega tlaka nosečnice, ki nastane zaradi delovanja antagonistov Ca^{2+} , se precej zmanjša pretok krvi skozi maternico (16) in zato se zmanjša nasičenost plodove krvi s kisikom (72). Pri preeklampsiji zaviralci Ca^{2+} kanalov uspešno znižajo krvni tlak nosečnice, medtem ko izboljšajo krvni pretok skozi posteljico, možgane in ledvice. Stranski učinki pri nosečnicah so zardevanje, glavobol, slabost. Pri sindromu HELLP (angl. *haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) povzročijo prehodno zmanjšanje števila trombocitov (55). Nifedipin lahko okrepi živčnomišični blok, ki so ga opazili pri uporabi $MgSO_4$ (7, 16).

Ugotovili so, da v primerjavi z ostalimi tokolitiki nifedipin sam ali v kombinaciji z drugim tokolitikom povzroči večjo sprostitev mišic miometrijskih trakov nosečih in nenosečih žensk, ki so jih dobili med kirurškim posegom iz sprednjega obistmičnega predela maternice pri nenosečih ženskah oz. z ekscizijo spodnjega materničnega predela pri nosečnicah (26).

Antagonisti oksitocina

Oksitocinski receptorji so zlasti v miometriju, tako da so oksitocinski antagonisti bolj specifični za maternico in imajo manj stranskih učinkov. V času poroda ob pričakovanem dnevu ali ob prezgodnjem porodu je v miometriju povečano število oksitocinskih receptorjev (16). Oksitocin deluje na maternično krčljivost neposredno s stimulacijo miometrija ter posredno preko stimulacije receptorjev v decidui, kar povzroči povečano sintezo prostaglandinov. Tako imajo antagonisti oksitocina dvojno delovanje (6).

Naredili so nekaj študij o delovanju antagonistov oksitocina *in vitro* pri podganah, budrah ter ljudeh. Te študije so pokazale, da antagonisti oksitocina zavirajo krčljivost maternice. Vendar pa so za določitev njihove učinkovitosti in varnosti potrebne dodatne kontrolirane klinične raziskave (16).

Zaključek

Na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra za tokolizo najpogosteje uporabljamo $MgSO_4$ in ritodrin-hidroklorid. V zadnjem času uporabljamo tudi NO. Njegovo uvajanje v klinično uporabo je odraz želje, da bi našli čim boljši

tokolitik. To pomeni, da bi imel hitro in učinkovito tokolično delovanje ob zmanjšanju števila in resnosti stranskih učinkov pri nosečnici in plodu.

Naredili smo primerjalno raziskovalno študijo učinkovitosti in subjektivnih stranskih učinkov pri nosečnicah, ki so prejemale NO ali $MgSO_4$ ali ritodrin-hidroklorid. Dušikov monoksid se je kot tokolitik izkazal vsaj tako učinkovit kot $MgSO_4$ in ritodrin-hidroklorid, po uspešni zaustavitvi prezgodnjih popadkov do njihovih ponovitev ni prišlo, število dni podaljšanja nosečnosti je bilo največje. Subjektivni stranski učinki pri nosečnicah niso bili resni (36).

Zaradi majhnih skupin, ki so bile vključene v študijo, je potrebna kritičnost pri interpretaciji rezultatov in ponovitev študije na večjem številu nosečnic z grozečim prezgodnjim porodom.

Zahvala

Za pomoč se zahvaljujemo mentorici prof. dr. Živi Novak Antolič, dr. med., ki nama je vedno pomagala s svojimi napotki in spodbudo. Hvala tudi prim. dr. Vasiliju Cerarju, dr. med.

Literatura

1. Jaekle RK, Lutz PD, Rosenn B, Siddiqi TA, Myatt L. Nitric oxide metabolites and preterm pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1115–9.
2. Novak - Antolič Ž. Grozeči prezgodnji porod. In: Pajntar M, Novak - Antolič Ž, eds. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994: 81–6.
3. McCombs J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 515–22.
4. Johnson P. Suppression of preterm labour. *Drugs* 1993; 45: 684–92.
5. Novak - Antolič Ž. Vitalna statistika. In: Pajntar M, Novak - Antolič Ž, eds. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Cankarjeva založba, 1994: 19–21.
6. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618–28.
7. Sullivan CA, Morrison JC. Emergent management of the patient in preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 197–214.
8. Keirse MJNC, Grant A, King JF. Preterm labour. V: *Effective care in pregnancy and childbirth*. Volume 1. Chalmers L, Enkin M, Keirse MJNC, eds. Oxford: Oxford U Pr, 1989: 694–745.
9. Sison AV. Maternal and fetal infections. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 48–54.
10. Ismail MA, Salti GI, Moawad AH. Effect of amniotic fluid on bacterial recovery and growth: Clinical implications. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 571–7.
11. Pajntar M, Verdenik I. Perinatologia Slovenica 1994. Research Unit; Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
12. Leonardi MR, Hankins GDV. What's new in tocolytics. *Clin Perinatol* 1992; 367–84.
13. Lamont RF. The management of preterm labour. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13: 231–46.
14. Spisso KR, Harbert GM, Thiagarajah S. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 840–5.
15. Lewis DF, Grimshaw A, Brooks G, Dunnihoo DR, Otterson WN. A comparison of magnesium sulfate and indomethacin to magnesium sulfate only for tocolysis in preterm labor with advanced cervical dilatation. *South Med J* 1995; 88: 737–40.
16. Higby K, Xenakis EM-J, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1247–59.

17. Toplak Ostan M, Obersnel Kveder D, Rudolf A. Poročilo o delu komisije za znižanje umrljivosti dojenčkov. *Zdrav Var* 1997; 36 (1–2): 22–29
18. Pajntar M, Verdenik I. Perinatologia Slovenica 1995. Research Unit; Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia.
19. Schoofs P, Defoort P, Thiery M, Claeys G, Vanhaesebrouck P, Vanluchene E, Verschraegen G. Preterm labor: The role of amnionitis. *Z Geburtsh u Perinat* 1988; 192: 111–3.
20. Romero J, Jimenez C, Lohda AK, Nores J, Hanaoka S, Avila C, Callahan R, Mazor M, Hobbins JC, Diamond MP. Amniotic fluid glucose concentration: A rapid and simple method for the detection of intraamniotic infection in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 968–74.
21. Zaletel - Kragelj L. *Analiza učinkovitosti multiple regresije, diskriminantne analize in logistične regresije pri identifikaciji in vrednotenju napovednih dejavnikov prezgodnjega poroda*. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1997.
22. Morrison JC, Allbert JR, Floyd RC, Bale CS, Lou CH, Gookin KS. Interval to delivery in high-risk patients: Do tocolytic agents really work? *Int J Gynecol Obstet*, 1992; 38: 189–93.
23. Rodgers SJ, Morgan M. Tocolysis beta₂-agonists and anaesthesia. *Anesthesia* 1994; 49: 185–7.
24. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1150–3.
25. Morales WJ. Preparing the fetus for preterm birth. *Baill Clin Obstet Gynecol* 1993; 7: 601–10.
26. Saade GR, Taskin O, Belfort MA, Erturan B, Moise Jr KR. *In vitro* comparison of four tocolytic agents, alone and in combination. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 347–8.
27. Ho E. Prenatal corticosteroid in preventing respiratory distress syndrome. *Midwifery* 1988; 4: 24–8.
28. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 11–25.
29. Suen HC, Bloch KD, Donahoe PK. Antenatal glucocorticoid corrects pulmonary immaturity in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Res* 1994; 35: 523–9.
30. Wolff F, Ponnath H, Wiest W. Induktion der fetalen Lungenreifung durch Ambroxol und Betamethason. *Geburtsh u Frauenheilk* 1987; 47: 19–25.
31. Babnik J. 10 let neonatalne službe v ljubljanski porodnišnici. *Zdrav Vest* 1994; 10: 573–7.
32. Elliot JP, Colonel L. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 277–83.
33. Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. V: *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. New York: McGraw - Hill, 1996: 939–49.
34. Franič D. *Magnezijev sulfat kot tokolitik*. Specialistično delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1993.
35. Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ. Oral tocolysis with magnesium chloride: A randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603–10.
36. Rebolj M, Toff R. *Nitroglicerinski obliž za tokolizo pri grozečem prezgodnjem porodu*. Raziskovalna naloga za Prešernovo nagrado. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 1996.
37. Lees C, Campbell S, Jauniaux E, Brown R, Ramsay B, Gibb D, Moncada S, Martin JF. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceril trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994; 343: 1325–6.
38. Bregant L, Novak - Antolič Ž, Verdenik I. Tokoliza z betamimetiki in možganske krvavitve pri nedonošenčkih. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 13–6.
39. Friedman DM, Blackstone J, Young BK, Hoskins IA. Fetal cardiac effects of oral ritodrine tocolysis. *Am J Perinatol* 1994; 11: 109–12.
40. Bosnyak S, Baron JM, Schreiber J. Acute cutaneous vasculitis associated with prolonged intravenous ritodrine hydrochloride therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 427–8.
41. Sherer DM, Nawrocki MN, Thompson HO, Woods JR. Mobitz type 1, Wenckebach AV block during ritodrine therapy for preterm labor. *Am J Perinatol* 1991; 8: 150–1.
42. Michalak D, Klein V, Marquette GP. Myocardial ischemia: A complication of ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 861–2.

43. Ben - Shlomo I, Zohar S, Marmor A, et al. Myocardial ischemia during intravenous ritodrine treatment: Is it so rare? *Lancet* 1986; 2: 918–9.
44. King JF, Grant A, Keirse MJNC, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 211–22.
45. Russi Ew, Spaetling L, Gmur J, Schneider H. High permeability pulmonary edema (ARDS) during tocolytic therapy: A case report. *J Perinat Med* 1988; 16: 45–9.
46. Gemer O, Sasson E, Segal S. Oral sustained-release ritodrine as a substitute for prolonged intravenous tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 109–10.
47. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL, the March of Dimes Multicenter Study Group. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 873–9.
48. Schneider H. Drug treatment in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6: 50–7.
49. Martin RW, Gaddy DK, Martin JN, Lucas JA, Wisner WL, Morrison JC. Tocolysis with oral magnesium. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 433–4.
50. Kumar D, Zourlas P, Barnes AC. *In vitro* and *in vivo* effects of magnesium sulfate on human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 1036–40.
51. Hall DG, McGaughey HS, Corey EL, Thornton WN. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 27–32.
52. Ally K, Nicolas A, Thoumsin H, Lambotte R. Apport du gluconate de magnésium dans la tocolyse parentérale par la ritodrine. *J Gynecol Obstet Reprod* 1992; 21: 370–4.
53. Dudley D, Gagnon D, Varner M. Long term tocolysis with intravenous magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 373–7.
54. Ralland TW, Schleifer LS. Oxytocin, prostaglandins, ergot alkaloids and other drugs: Tocolytic agents. V: *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. Seventh edition. Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: Macmillan Publishing Company, 1985: 926–45.
55. Douglas MJ, Ward ME. Current pharmacology and the obstetric anesthesiologist. *Int Anesthesiol Clin* 1994; 32: 1–10.
56. Parson MT, Owens CA, Spellacy WN. Thermic effects of tocolytic agents: Decreased temperature with magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 88–90.
57. Rodis JF, Vintzileos AM, Campbell WA, Deaton JL, Nochimson DJ. Maternal hypothermia: An unusual complication of magnesium sulfate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 435–6.
58. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulfate tocolysis on fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 771–4.
59. Hallak M, Berry SM, Madincea F, Romero R, Evans MI, Cotton DB. Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 185–8.
60. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *New Engl J Med* 1993; 329: 2002–11.
61. Sladek SM, Regenstein AC, Lykins D, Roberts JM. Nitric oxide synthase activity in pregnant rabbit uterus decreases on the last day of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1285–91.
62. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
63. Vane JR, Anggard EE, Botting R. Regulator functions of the vascular endothelium. *The New Engl J Med* 1990; 323: 27–36.
64. Yallampalli C, Izumi H, Byam - Smith M, Garfield RE. An L-arginine-nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate exists in the uterus and inhibits contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 170: 175–85.
65. Yallampalli C, Garfield RE, Byam - Smith M. Nitric oxide inhibits uterine contractility during pregnancy but not during delivery. *Endocrinol* 1993; 133: 1899–902.
66. Walters WAW, Boura ALA. Nitric oxide: The vascular endothelium and reproduction. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1993; 5: 207–13.
67. Izumi H, Yallampalli C, Garfield RE. Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1327–37.

68. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ, Gruetter CA. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols and active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 739–49.
69. Garfield RE, Ali M, Yallampalli C, Izumi H. Role of gap junctions and nitric oxide in control of myometrial contractility. *Semin Perinatol* 1995; 19: 41–51.
70. Varagić VM, Milošević MP. Vazodilatatori: Lekovi u terapiji poremećaja regionalnog krvotoka. In: Medić M, Radosavljević K, eds. *Farmakologija*. VIII izdaja. Beograd–Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 282–93.
71. Robertson RM, Robertson D. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. V: *Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics*. Ninth edition. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. New York: McGraw - Hill, 1996: 759–79.
72. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, et al. Nifedipine: Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1003.

Prispelo 17. 2. 1998