

**Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου  
Αθηνών**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ  
ΝΙΦΕΔΙΠΙΝΗΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ ΙΝΔΟΜΕΘΑΚΙΝΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ  
ΤΟΥ ΠΡΟΩΡΟΥ ΤΟΚΕΤΟΥ- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΤΣΙΑΥΤΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2024**







## Σύντομη Περίληψη

Ο πρόωρος τοκετός είναι η πιο κοινή αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα τοκολυτικά φάρμακα θεωρούνται βασική θεραπεία για κυήσεις απειλούμενες με πρόωρο τοκετό. Ο στόχος αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι η σύγκριση της τοκολυτικής αποτελεσματικότητας δύο ευρέως χρησιμοποιούμενων τοκολυτικών φαρμάκων της νιφεδιπίνης έναντι της ινδομεθακίνης στον πρόωρο τοκετό (PTL) καθώς και η σύγκριση των πιθανών νεογνικών και μητρικών εκβάσεων που σχετίζονται με κάθε ένα από τα δύο αυτά φάρμακα. Τα αποτελέσματα από την ανασκόπηση αυτή έδειξαν ότι η νιφεδιπίνη συνιστάται ως ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή. Η χρήση της ινδομεθακίνης συνιστάται πριν από την 32η εβδομάδα και για βραχυχρόνιο διάστημα.

**Λέξεις-κλειδιά: ινδομεθακίνη, τοκόλυση, νιφεδιπίνη, πρόωρος τοκετός, πρόωρη γέννηση.**

### Abstract

Preterm birth is the most common cause of neonatal morbidity and mortality. Tocolytics are considered a standard treatment for women with threatened preterm delivery. The aim of this systematic review is to compare the tocolytic effectiveness of two common used tocolytic drugs nifedipine versus indomethacin on preterm labor (PTL) as well as to compare the possible neonatal and maternal outcomes associated with each drug. Results from the review indicated that nifedipine is recommended as a safe and effective option. The use of indomethacin is recommended before the 32nd week and for short-term use.

**Keywords: indomethacin, tocolysis, nifedipine, preterm labor, preterm birth.**



**Στην οικογένεια μου για την  
υπομονή και συμπαράστασή  
τους σε κάθε μικρό ή μεγάλο  
μου βήμα... Φωτεινή, Νάντια  
και Νικόλα σας ευχαριστώ για  
όλα...**





## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Θεόδωρο Ξάνθο Αντιπρύτανη Διεθνοποίησης και Εξωστρέφιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την αμέριστη βοήθεια και καθοδήγησή του στην εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας αλλά και για τους “νέους δρόμους” που μας άνοιξε στην όμορφη πορεία αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την Αξιολόγηση της Διπλωματικής μου Εργασίας.

Ωφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους συνεργάτες, μα πάνω απ’ όλα φίλους μου, αναισθησιολόγους Κωνσταντίνο Στρουμπούλη και Ιωάννη Γρυπιώτη για τις πάντα εύστοχες συμβουλές και παροτρύνσεις τους, καθώς και στον γυναικολόγο Δημήτρη Ευσταθίου για την σημαντική βοήθεια κατά τη διάρκεια συγγραφής της διπλωματικής μου.

Κλείνοντας ευχαριστώ την οικογένεια μου για την κατανόηση, την υπομονή και την στήριξη που μου παρείχαν στην ενδιαφέρουσα αυτή περιπέτεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.



*Anyone who stops learning is old, whether at twenty or eighty. Anyone who keeps learning stays young. The greatest thing in life is to keep your mind young.*

**Henry Ford**



## Περιεχόμενα

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**9

**Πρόλογος**15

**Εισαγωγή**17

**Κεφάλαιο 1: Προωρότητα: Επιπτώσεις, πρόληψη και θεραπεία.**23

1.1. Επιπτώσεις προωρότητας23

1.2. Πρόληψη και αξιολόγηση κινδύνου για πρόωρο τοκετό27

1.3 Θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή33

**Κεφάλαιο 2: Συστηματική Ανασκόπηση**41

2.1 Εισαγωγή41

2.2 Σκοπός42

2.3 Υλικό και μέθοδος42

2.4 Αποτελέσματα45

2.5 Συζήτηση56

2.6 Συμπεράσματα-Προτάσεις63

**Βιβλιογραφία**65



## **Πρόλογος**

Κρίνοντας πως οι εφαρμογές αποτελούν ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον πεδίο στην αναζωογόνηση, επέλεξα να επιχειρήσω μια συστηματική ανασκόπηση σε επίπεδο μελετών με τη μορφή της διπλωματικής εργασίας. Το θέμα της μεταπτυχιακής μου εργασίας ήταν η σύγκριση δύο δημοφιλών τοκολυτικών φαρμάκων (της νιφεδιπίνης έναντι της ινδομεθακίνης) για την αναστολή του πρόωρου τοκετού. Αφορμή για την επιλογή του συγκεκριμένου θέματος στάθηκε η αντιμετώπιση στον χώρο εργασίας μου, σχεδόν σε καθημερινή βάση, περιστατικών απειλούμενων με πρόωρο τοκετό.





## Εισαγωγή

Η προωρότητα αποτελεί ακόμα και στις μέρες μας για τους Μαιευτήρες και τους Νεογνολόγους ένα από τα πρωταρχικά θέματα προς αντιμετώπιση, μιας και αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο τη βασικότερη αιτία νεογνικών θανάτων. Η συχνότητα του πρόωρου τοκετού στις μονήρεις κύησεις είναι 9,43%-21,5%, στις δίδυμες 50,74%, στις τρίδυμες 91,03%, ενώ αποτελεί το 65-85% της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε νεογνά [1]. Η πλειοψηφία βέβαια των πρόωρων νεογέννητων στις ημέρες μας καταφέρνουν να επιβιώσουν, χάρη στην ανάπτυξη της νεογνολογίας με τις εξελιγμένες, σε σύγκριση με το παρελθόν, μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών και την προληπτική χρήση κορτικοστεροειδών φαρμάκων. Παρόλα αυτά οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις για την ποιότητα ζωής των εμβρύων καθώς και οι διόλου ευκαταφρόνητες οικονομικές επιβαρύνσεις προς τα συστήματα υγείας καθιστούν επιτακτική την ανάγκη πρόληψης του φαινομένου της προωρότητας. Έχει αποδειχθεί ότι ο πρόωρος τοκετός προκαλεί σοβαρές, κυρίως νευρο-αναπτυξιακές, αναπνευστικές και γαστρεντερολογικές επιπλοκές όπως το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας, η ενδοκοιλιακή εγκεφαλική αιμορραγία, η σηψαιμία, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα και φυσικά ο θάνατος. Η θνησιμότητα αλλά και η εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών αυξάνονται όσο περισσότερο μειώνεται η ηλικία κύησης κατά τον πρόωρο τοκετό και το βάρος γέννησης του νεογνού [2].

Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, πρόωρο ορίζεται το εν ζώη νεογνό που γεννιέται πριν τη συμπλήρωση της 37ης εβδομάδας με υποκατηγορίες της προωρότητας βάση της ηλικίας κύησης: εξαιρετικά πρόωρο < 28 εβδομάδων, πολύ πρόωρο 28 έως < 32 εβδομάδων, μέτριο πρόωρο 32 έως 33 εβδομάδων και σχεδόν τελειόμηνο 34 έως 37 εβδομάδων. Ως απειλούμενος πρόωρος τοκετός ορίζεται οποιαδήποτε επιβεβαιωμένη καταγραφή των συσπάσεων της μήτρας χωρίς όμως μεταβολές στη διαστολή ή το μήκος του τραχήλου και με την οδηγία η πρόκληση τοκετού ή η καισαρική τομή να μην προγραμματίζονται πριν την 39<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, εκτός εάν υπάρχει κάποια ιατρική ένδειξη [3]. Μια άλλη υποκατηγοριοποίηση του πρόωρου τοκετού βασίζεται στην κλινική του έκβαση: αυτόματος (με την έναρξη της διαδικασίας του τοκετού ή λόγω πρόωρης ρήξης υμένων) και αυτός που είναι ιατρικά ενδεδειγμένος [4].

Τα αίτια που οδηγούν στον πρόωρο τοκετό, είναι πολλαπλά και δεν μπορούν εύκολα να καθοριστούν. Έχει αποδειχθεί ότι η σύνθετη αυτή κατάσταση της προωρότητας μπορεί να προκληθεί από πολλαπλές επιδράσεις ανάμεσα στο μητρικό και το εμβρυϊκό γονιδίωμα, τις συνθήκες ενδομητρίου ζωής και το περιβάλλον. Οι κυριότεροι και συνηθέστεροι παράγοντες που οδηγούν σε προωρότητα σχετίζονται με το ιατρικό ιστορικό, το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο της εγκύου γυναίκας καθώς και τυχαίες επιπλοκές κατά την κύηση. Συνεπώς ξεκινούν ακόμα και πριν ή κατά τη διάρκεια της σύλληψης και της εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου, ενώ λόγοι πρόωρου τερματισμού μιας κύησης περιλαμβάνουν την προστασία της μητέρας ή ακόμα και του παιδιού από παράγοντες κινδύνου. Με τα δεδομένα αυτά και συνυπολογίζοντας το ιδιαίτερα υψηλό κόστος νοσηλείας των νεογνών βάρους <1.500 g στις μονάδες εντατικής θεραπείας, τίθεται η ανάγκη επιτυχούς φαρμακευτικής αγωγής για την αποτελεσματική μείωση του κινδύνου ενός πρόωρου τοκετού [5]. Η αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού εστιάζει στην αναστολή των πρόωρων μητρικών συστολών χρησιμοποιώντας φάρμακα τα οποία δρουν ανασχετικά στις συστολές του μυομητρίου. Τα φάρμακα αυτά που χρησιμοποιούνται για να σταματήσει ή έστω να επιβραδυνθεί ο τοκετός ονομάζονται "τοκολυτικά". Ένα δίλημμα όμως που αντιμετωπίζει το μαιευτικό και νεογνολογικό προσωπικό είναι η επιλογή της καλύτερης δυνατής τοκολυτικής αγωγής, λόγω πιθανών απώτερων μητρικών και νεογνολογικών προβλημάτων. Γυναίκες οι οποίες ωφελούνται από την τοκολυτική αγωγή, είναι εκείνες που αντιμετωπίζουν κίνδυνο πρώιμου πρόωρου τοκετού, αυτές που χρειάζονται διακομιδή σε εξειδικευμένα κέντρα που παρέχουν δυνατότητες υποστήριξης πρόωρων νεογνών σε ειδικές μονάδες και εκείνες που δεν έχουν ολοκληρώσει το απαιτούμενο φαρμακευτικό σχήμα για την πνευμονική ωρίμανση των νεογνών (χορήγηση κορτικοστεροειδών). Είναι σαφές όμως ότι τοκολυτική αγωγή δεν πρέπει να χορηγείται όταν υπάρχει αντένδειξη για την επιμήκυνση της κύησης.

Ειδικότερα η τοκολυτική θεραπεία ενδείκνυται για τις γυναίκες με αυξημένες πιθανότητες έναρξης πρόωρου τοκετού μεταξύ των 24 και 34 εβδομάδων κύησης, όταν φυσικά δεν υπάρχουν αντίθετοι λόγοι για τη χρήση της και όπου η καθυστέρηση έναρξης του τοκετού αυξάνει τις πιθανότητες βελτιωμένης έκβασης του νεογνικού αποτελέσματος.

Τα τοκολυτικά φάρμακα που διαθέτουμε στη φαρέτρα μας σήμερα κατατάσσονται στους βητα-συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες (ριτοδρίνη, τερβουταλίνη, φαινοτερόλη), στους αντιπροσταγλανδινικούς παράγοντες (ινδομεθακίνη), στο θειικό μαγνήσιο, στους αποκλειστές των διαύλων  $Ca^{++}$  (νιφεδιπίνη) και στους ανταγωνιστές της οκυτοκίνης (ατοσιμπάνη, βαροσιμπάνη) [6]. Στη συγκεκριμένη μελέτη θα γίνει σύγκριση των αντιπροσταγλανδινικών παραγόντων και των αποκλειστών διαύλων  $Ca^{++}$  και πιο συγκεκριμένα της ινδομεθακίνης έναντι της νιφεδιπίνης, αφού πρόκειται για τοκολυτικά φάρμακα χαμηλού κόστους που περιλαμβάνονται στις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της τοκόλυσης. Η σύγκριση των δυο φαρμάκων θα πραγματοποιηθεί ως προς της τοκολυτική αποτελεσματικότητά τους στη διαχείριση των επαπειλούμενων πρόωρων τοκετών, καθώς και ως προς την ασφάλεια τους τόσο για το νεογνό όσο και την μητέρα. Για το σκοπό αυτό η μορφή της εργασίας έχει τη δομή συστηματικής ανασκόπησης, με ανάλυση μελετών που πληρούν τα κριτήρια επιλογής.



**ΜΕΡΟΣ 1<sup>ο</sup>**  
**ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **Κεφάλαιο 1: Προωρότητα: Επιπτώσεις, πρόληψη και θεραπεία.**

### **1.1. Επιπτώσεις προωρότητας**

Η προωρότητα μπορεί να επιφέρει επιπλοκές στο νεογνό που αφορούν την επιβίωσή του αλλά και τις συνέπειες στην μετέπειτα ανάπτυξή του. Οι επιπτώσεις αυτές σε συνδυασμό με την ηλικία κύησης κατευθύνουν και τις ιατρικές αποφάσεις. Οι επιπλοκές του πρόωρου τοκετού προκύπτουν λόγω των ανώριμων συστημάτων και οργάνων τα οποία δεν είναι ακόμα προετοιμασμένα για την επαρκή λειτουργία τους στο εξωμήτριο περιβάλλον. Ο κίνδυνος οξείας νεογνικής νόσου σχετίζεται με την ευθραυστότητα του εγκεφάλου, των πνευμόνων, του ανοσοποιητικού συστήματος, των νεφρών, του δέρματος, των οφθαλμών και του γαστρεντερικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα οι κυριότερες παθήσεις των πρόωρων νεογνών είναι:

- Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), το οποίο οφείλεται σε ανωριμότητα των πνευμονικών κυψελίδων και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση οξυγόνου, τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και την εξωγενή χορήγηση επιφανειοδραστικού παράγοντα.
- Η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, που εκδηλώνεται σε πολύ πρόωρα νεογνά με σοβαρό ΣΑΔ, μακροχρόνια παραμονή σε οξυγόνο (άνω των 28 ημερών) και παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.
- Οι λοιμώξεις λόγω της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος των πρόωρων.
- Προβλήματα στη σίτιση και λοιμώξεις του εντέρου με σοβαρότερη την νεκρωτική εντεροκολίτιδα.
- Άπνοιες εξαιτίας της προωρότητας και θερμορυθμιστική αστάθεια με ανάγκη παραμονής σε θερμοκοιτίδα μέχρι την επίτευξη επιθυμητού βάρους τουλάχιστον τα 1800 gr.
- Προβλήματα από το νευρικό σύστημα με κυριότερα την εγκεφαλική αιμορραγία και την βλάβη της περικοιλιακής λευκής ουσίας που ονομάζεται

περικοιλιακή λευκομαλάκυνση. Οι επιπλοκές από το νευρικό σύστημα είναι συχνότερες στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης δηλαδή στα μικρότερα των 1500gr και μικρότερα των 32 εβδομάδων κύησης.

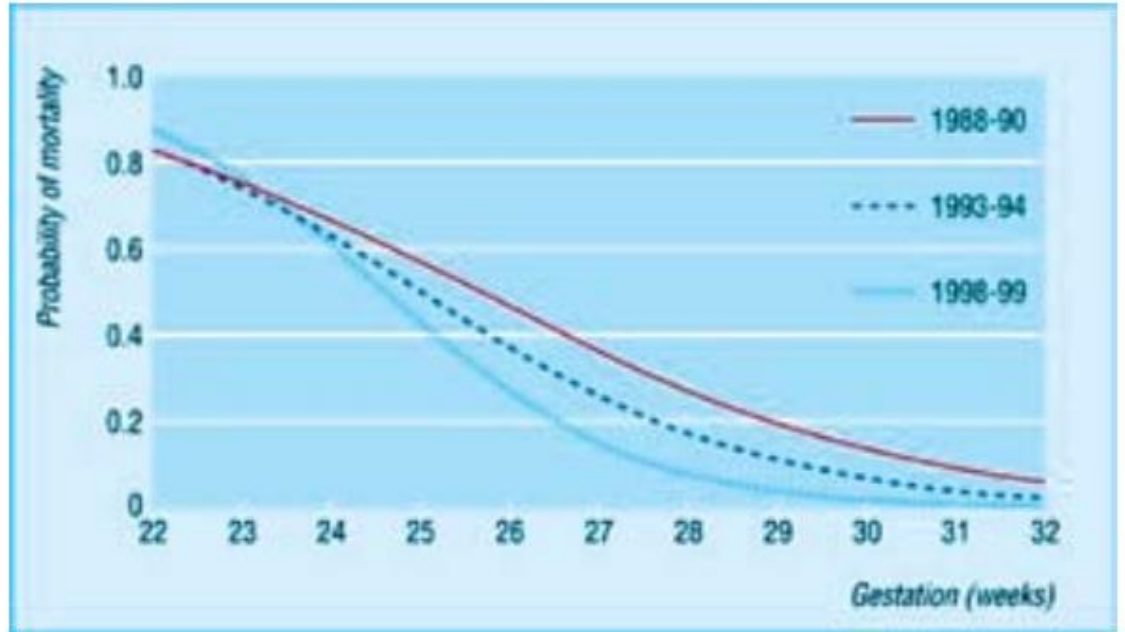
- Τέλος η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, με διαταραχή στην ολοκλήρωση της ομαλής αγγείωσης του αμφιβληστροειδούς μετά τη γέννηση, επίσης συχνότερη στα πρόωρα μικρότερα των 1500 gr και 32 εβδομάδων κύησης. Η ανάγκη υποστήριξης της ζωής ενός νεογνού μεγαλώνει όσο πιο πρόωρο γεννιέται. Στον πίνακα που ακολουθεί (εικόνα 1) φαίνονται τα πιο σοβαρά προβλήματα της προωρότητας και αφορούν κυρίως το 1–2% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης και ιδιαίτερα το 0,4% που γεννιούνται πριν τις 28 εβδομάδες. Η συλλογή αυτή δεδομένων είναι από το Ηνωμένο Βασίλειο και συγκεκριμένα αναφέρεται σε νεογνά που γεννήθηκαν ζωντανά πριν τις 26 εβδομάδες με ή χωρίς αναπηρία [43].

<b>Ηλικία κύησης (εβδομάδες)</b>	<b>Ποσοστό νεογνών που επιβιώνουν στη μονάδα νεογνών (%)</b>	<b>Ποσοστό νεογνών χωρίς αναπηρία στους 30 μήνες (%)</b>
22	1	0,7
23	11	5
24	26	12
25	44	23

**Εικόνα 1.** Αποτελέσματα για νεογνά που γεννήθηκαν ζωντανά πριν από τις 26 εβδομάδες [43].

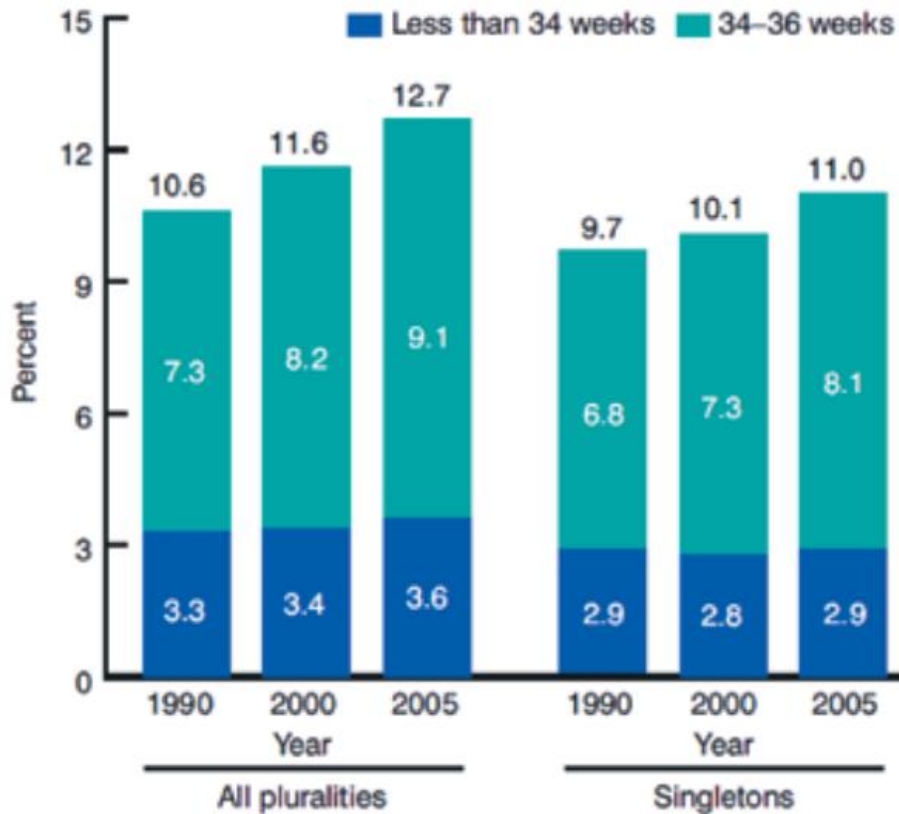
Η πρόγνωση για τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι καλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κύησης, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως από τις 32 εβδομάδες η πρόγνωση μαζί με τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια με αυτά των τελειόμηνων νεογνών. Στην εικόνα που ακολουθεί φαίνεται η πιθανότητα θνησιμότητας πριν από τις 32 εβδομάδες.





Εικόνα 2. Θνησιμότητα νεογνών πριν από τις 32 εβδομάδες [43].

Η αύξηση του ποσοστού των πρόωρων τοκετών οφείλεται κυρίως στην αύξηση της γέννησης πρόωρων νεογνών μεταξύ 34–36 εβδομάδων, η οποία για τα 15 χρόνια από το 1990 έως το 2005 διαμορφώθηκε από 7,3–9,1%. Το ποσοστό δε των πρόωρων τοκετών < 34 εβδομάδες παραμένει σταθερό σε 2,9-3,6%. Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται στο παρακάτω σχήμα.



Εικόνα 3. Ποσοστά πρόωρου τοκετού για όλους τους τοκετούς και για μονήρεις τοκετούς [42].

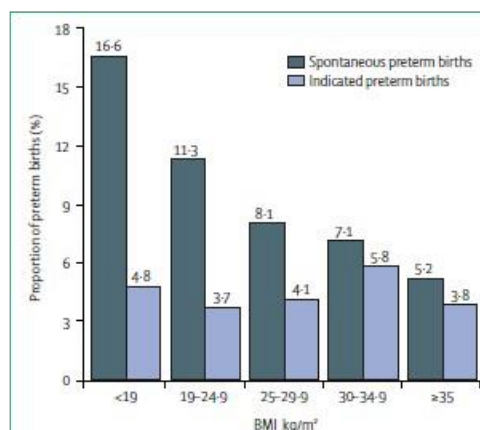
Τα αποτελέσματα της προωρότητας στην υγεία και τη νευρολογική εξέλιξη του νεογνού καθορίζονται και από την αιτιολογία της προωρότητας, τους παράγοντες κινδύνου από την πλευρά της μητέρας, την οικογένεια, το εξωμήτριο περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων της μονάδας εντατικής θεραπείας νεογνών, του σπιτιού και του κοινωνικού πλαισίου. Τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα έχουν περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου (έως 28 ημέρες) και του πρώτου έτους ζωής σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά, με αύξηση των ποσοστών αυτών όσο μειώνεται η ηλικία κύησης ή το βάρος γέννησής τους.

Τα βασικά αίτια παιδικής θνησιμότητας στις Η.Π.Α. είναι η προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης και τα γεννητικά ελλείμματα. Εντυπωσιακή μείωση της παιδικής και νεογνικής θνησιμότητας έχει σημειωθεί κατά τα τελευταία έτη λόγω των εξελίξεων στην μαιευτική και νεογνική εντατική θεραπεία [41]. Η αιτιοπαθογένεια της περιγεννητικής θνησιμότητας των πρόωρων νεογνών πολλές φορές σχετίζεται και με πολύδυμες κύσεις.

## 1.2. Πρόληψη και αξιολόγηση κινδύνου για πρόωρο τοκετό

Η έγκαιρη πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού στηρίζεται στους παράγοντες κινδύνου, στην αναγνώριση της ομάδας των γυναικών με υψηλότερο κίνδυνο, οι οποίες θα χρειαστούν μαιευτική παρέμβαση και της ομάδας εγκύων χαμηλού κινδύνου οι οποίες μπορούν να αποφύγουν περιττές και επικίνδυνες παρεμβάσεις. Με την πρόληψη της προωρότητας μπορεί να επιτευχθεί η επιτυχής αναστολή του τοκετού. Η θεραπεία κυρίως έχει επικεντρωθεί στην αναστολή των συσπάσεων του μυομητρίου. Αυτή η προσέγγιση δεν έχει μειώσει τις επιπτώσεις του πρόωρου τοκετού, αλλά παρέχει την δυνατότητα να τον καθυστερήσει ώστε να χορηγηθούν προγεννητικά στεροειδή και να μειωθούν αισθητά τα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Κλινικοί προγνωστικοί Δείκτες: Οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου από μόνοι τους ή ακόμα και σε συνδυασμό μεταξύ τους, έχουν ευαισθησία πρόβλεψης περίπου 25% [7]. Το χαμηλό βάρος προ εγκυμοσύνης (BMI), ο αποικισμός από βακτήρια ή η μόλυνση του κατώτερου γεννητικού συστήματος και η αφροαμερικανική εθνικότητα διπλασιάζουν το σχετικό κίνδυνο της προωρότητας. Συγκεκριμένα σε γυναίκες με BMI <20 παρατηρείται τετραπλάσια πιθανότητα για πρόωρο τοκετό ενώ με BMI <19,8 και μικρή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (<0,5 kg/εβδ) ο αυτόματος πρόωρος τοκετός εμφανίζεται έξι φορές πιο συχνά και τρεις φορές συχνότερα σε φυσιολογικού βάρους γυναίκες, αλλά με μικρή πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης [45].



**Εικόνα 4.** Αυτόματος και Ιατρογενής πρόωρος τοκετός ανάλογα με το BMI της μητέρας [45].

Η κολπική αιμόρροια στην εγκυμοσύνη είναι παράγοντας κινδύνου για πρόωρο τοκετό, λόγω πιθανού προδρομικού πλακούντα, αποκόλλησης πλακούντα ή ακόμα και χωρίς σαφές αίτιο ιδιαίτερα επίμονης εμφάνισης και σε λευκές γυναίκες [8]. Ο κίνδυνος επανεμφάνισης πρόωρου τοκετού αυξάνεται αν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό πρόωρων τοκετών, ιδίως στην αφροαμερικανική εθνότητα σε συνάρτηση με μείωση της ηλικίας κύησης μιας προηγούμενης εγκυμοσύνης [9]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι[10]:

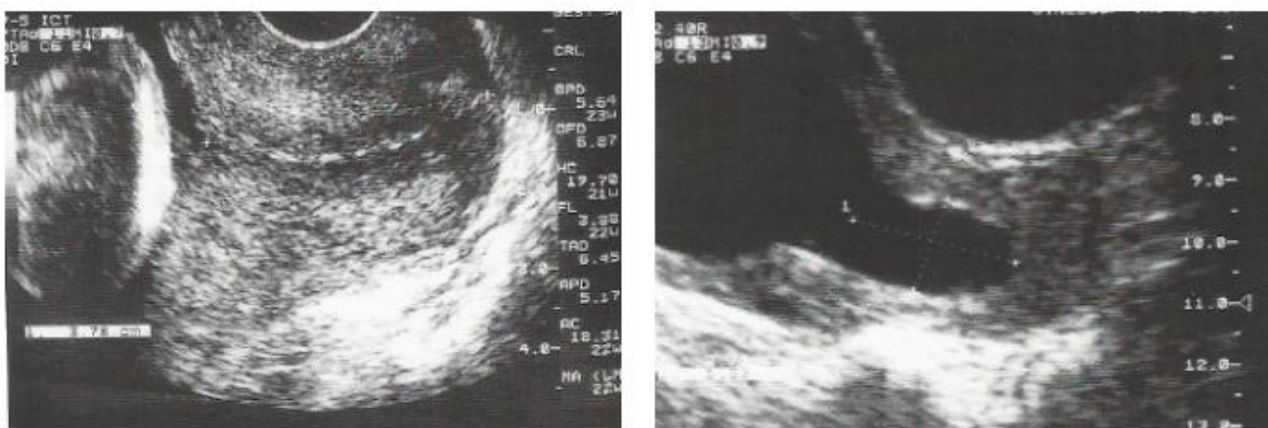
- οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής,
- η απουσία του απαραίτητου προγεννητικού ελέγχου,
- οι περιοδοντολογικές βλάβες,
- η φτωχή διατροφή,
- η κουραστική εργασία,
- η ηλικία κάτω των 18 και άνω των 35 ετών για την έγκυο,
- το αυξημένο άγχος,
- οι κακές συνήθειες όπως το κάπνισμα,
- ασθένειες όπως η αναιμία,
- ο τραχηλικός τραυματισμός ή υπάρχουσα ανατομική ανωμαλία του και οι παραλλαγές στην ανατομία της μήτρας.

Βιοφυσικοί προγνωστικοί Δείκτες: Η αναγνώριση των συσπάσεων της μήτρας γίνεται είτε από την ίδια την εγκυμονούσα είτε με τη βοήθεια του καρδιοτοκογραφήματος. Αναφέρονται ως σημείο αφετηρίας οι 4 συσπάσεις/ώρα, ενώ αξίζει να σημειωθεί πως η επισήμανση συχνών συσπάσεων από τις ίδιες τις εγκύους συνδέεται με κίνδυνο αυξημένης προωρότητας, (πριν τις 35 εβδομάδες) για πρωτοτόκες και πολυτόκες γυναίκες [10]. Η μέτρηση του μήκους του τραχήλου της μήτρας είναι η βιοφυσική παράμετρος με τη μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα για τον αυτόματο πρόωρο τοκετό. Η μέτρηση αυτή πρέπει να διενεργείται με συγκεκριμένα κριτήρια γιατί στηρίζουμε σε αυτήν, σε μεγάλο βαθμό, προληπτικές

παρεμβάσεις για την αποφυγή ενός πρόωρου τοκετού. Τα κριτήρια που ακολουθούνται κατά τη μέτρηση είναι :

- Η μέτρηση να γίνεται με διακοιλιακό υπερηχογράφημα.
- Η ουροδόχος κύστη πρέπει να είναι άδεια και η εξεταζόμενη γυναίκα σε θέση λιθοτομής.
- Αναγνωρίζεται ο τράχηλος σε επιμήκη τομή με οδηγό τον ενδοτραχηλικό βλεννογόνο.
- Η μέτρηση να γίνεται σε ευθεία γραμμή από το έσω έως το έξω τραχηλικό στόμιο [42].

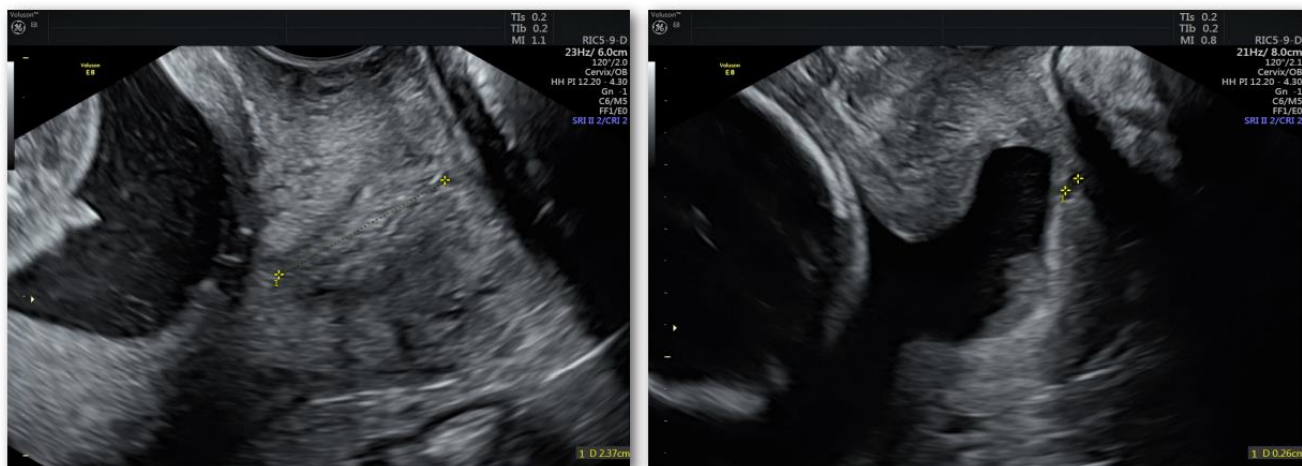
Συγκεκριμένα, αξιολογείται η κλινική μελέτη του τραχήλου κατά την οποία η διαστολή, η εξάλειψη, η σταθερότητα, η θέση και η τοποθέτηση της προβάλλουσας μοίρας, όπως αυτές καθορίζονται από την απλή κλινική εξέταση έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού [11].



**Εικόνα 4.** Διακοιλιακή απεικόνιση του τραχήλου με φυσιολογικό μήκος κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Διακοιλιακή απεικόνιση τραχήλου μήτρας στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης με μειωμένο μήκος [12].

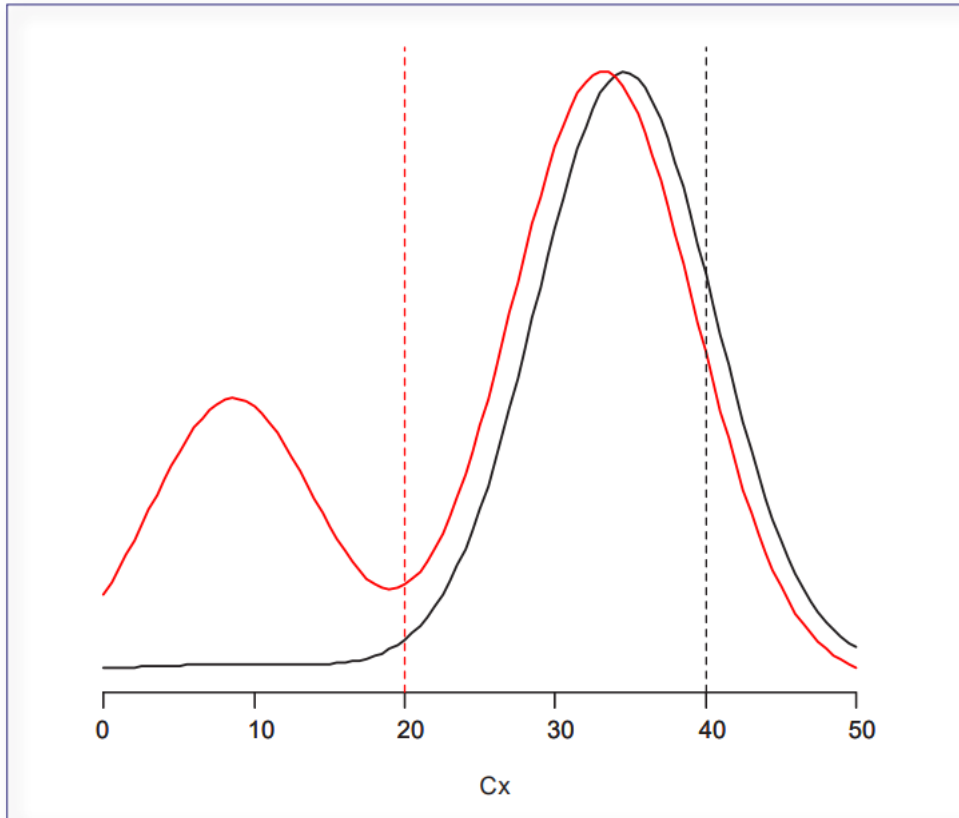
Στην εικόνα 4 διακρίνεται η διακοιλιακή απεικόνιση του τραχήλου με μειωμένο μήκος. Το μειωμένο μήκος του τραχήλου της μήτρας, όπως μετράται από το ενδοκοιλιακό υπερηχογράφημα έχει συσχετισθεί με την εκτίμηση της προωρότητας, ενώ ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού για τις γυναίκες των οποίων το μήκος τραχήλου μετρούνταν στα 25mm, ήταν 6,3 φορές μεγαλύτερος [13].

Στην εικόνα 5 φαίνονται πιο καθαρά ο τράχηλος μήτρας  $\leq 25$  mm, στις 22 εβδομάδες της κύησης και μήκους  $\sim 3$  mm με ανοικτό έσω τραχηλικό στόμιο. Το θυλάκιο έχει πλέον εισέλθει στον τραχηλικό αυλό και παρατηρείται ιζηματική συσσώρευση (sludge) [42].



**Εικόνα 5.** α. τράχηλος μήτρας  $\leq 25$  mm, στις 22 εβδομάδες της κύησης β. τράχηλος μήτρας μήκους  $\sim 3$  mm με ανοικτό έσω τραχηλικό στόμιο, στις 22 εβδομάδες της κύησης. Το θυλάκιο έχει εισέλθει στον τραχηλικό αυλό και παρατηρείται ιζηματική συσσώρευση (sludge) [42].

Στο παρακάτω διάγραμμα φαίνεται η κατανομή της μέτρησης του τραχήλου της μήτρας. Το 18% των γυναικών που θα γεννήσουν μετά τις 37 εβδομάδες θα έχουν τράχηλο  $\geq 40$  mm και 30% των γυναικών που θα γεννήσουν πριν από τις 34 εβδομάδες θα έχουν μήκος τραχήλου  $\leq 20$  mm. Το 20% των κυήσεων με τράχηλο  $\leq 15$  mm που λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή με προγεστερόνη θα γεννήσουν πρόωρα πριν από τις 34 εβδομάδες της κύησης [42].



**Εικόνα 6.** Κατανομή μήκους τραχήλου για κήσεις με ηλικία γέννησης  $\geq 37$  εβδομάδες (μαύρη καμπύλη) και ηλικία γέννησης  $\leq 34$  εβδομάδες. 18% των γυναικών που θα γεννήσουν μετά τις 37 εβδομάδες θα έχουν τράχηλο  $\geq 40$  mm (διακεκομμένη κάθετη μαύρη γραμμή) και 30% των γυναικών που θα γεννήσουν πριν τις 34 εβδομάδες θα έχουν μήκος τραχήλου  $\leq 20$  mm (διακεκομμένη κάθετη κόκκινη γραμμή). [42].

Τέλος παράγοντες όπως το μητρικό αίμα και τα ούρα, οι κολποτραχηλικές εκκρίσεις, το αμνιακό υγρό αλλά και συνδυασμοί των βιοδεικτών μπορούν να αυξήσουν την ευαισθησία πρόγνωσης της προωρότητας λόγω της ετερογένειας της αιτιοπαθογένειας της. Η εξέταση των κολποτραχηλικών εκκρίσεων ασυμπτωματικών γυναικών έχει πραγματοποιηθεί για την πρόβλεψη της προωρότητας μέσω της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης, της ιντερλευκίνης 6 και 8, των μεταλλοπρωτεασών και του TNF- $\alpha$  με το βιοχημικό τεστ της εμβρυϊκής φιμπρονεκτίνης από τα πιο διαδεδομένα. Στην εικόνα 7 παρουσιάζεται η συχνότητα αυτόματου τοκετού σε σχέση με το μήκος του τραχήλου και της φιμπρονεκτίνης του κόλπου [40].



Cervical Length <30 mm	Fetal Fibronectin +	Delivery Within 48 Hours	Delivery Within 7 Days	Delivery Within 14 Days	Delivery ≤32 Weeks	Delivery ≤35 Weeks
No	No	2.2% (2/93)	2.2% (2/93)	3.2% (3/93)	0% (0/47)	1.1% (1/93)
No	Yes	0% (0/14)	7.1% (1/14)	14.3% (2/14)	0% (0/5)	21.4% (3/14)
Yes	No	7.1% (5/70)	11.4% (8/70)	12.9% (9/70)	6.5% (2/31)	17.1% (12/70)
Yes	Yes	26.3% (10/38)	44.7% (17/38)	52.6% (20/38)	38.9% (7/18)	47.4% (18/38)
Prevalence of the outcome		7.9% (17/215)	13.0% (28/215)	15.8% (34/215)	8.9% (9/101)	15.8% (34/215)

Εικόνα 7. Συχνότητα πρόωρου τοκετού βάση μήκους τραχήλου και φιβρονεκτίνης κόλπου[40].

Στην εικόνα 8 απεικονίζονται η χρήση αυτών των δεικτών για την πρόγνωση της προωρότητας καθώς και την ευαισθησία τους. Η θετική προγνωστική αξία μπορεί επιπρόσθετα να αυξηθεί συνδυάζοντας επιλεγμένους δείκτες όπως το μαιευτικό ιστορικό και το μήκος τραχήλου [14].

Biomarker	No. of Subjects	Compartment	GA (wk) at Sampling	End Point (GA [wk])	LR+	SENS (%)
Multiple gestations (≥2 of 5)	177	S/P, C, V+C	24	<32	24	59
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	254	Amniotic fluid	<17	<37	10	88
Relaxin	176	S/P	<24	<34	6.8	27
Cervical length	Meta-analysis	Cervix	<24	<34	6.3	
Alkaline phosphatase	1,868	S/P	<20	<37	4.6	14
CRH	860	S/P	<30	<37	3.0	39
G-CSF	388	S/P	24	<32	3.3	49
Interleukin-6	250	V+C	24	<32	3.3	20
Interleukin-6	580	Amniotic fluid	<20	<34	2.8	14
Fetal fibronectin	Meta-analysis	V+C	>20	<37	2.9	
α-Fetoprotein	254	S/P	24	<35	2.6	35
Chlamydia	380	U	24	<37	2.5	16
Ferritin	100	S/P	34	<37	2.2	75
C-reactive protein	484	S/P	<21	<37	1.8	26
Bacterial vaginosis	Meta-analysis	V+C	<24	<37	1.6	
Ferritin	364	V+C	<25	<37	1.4	35

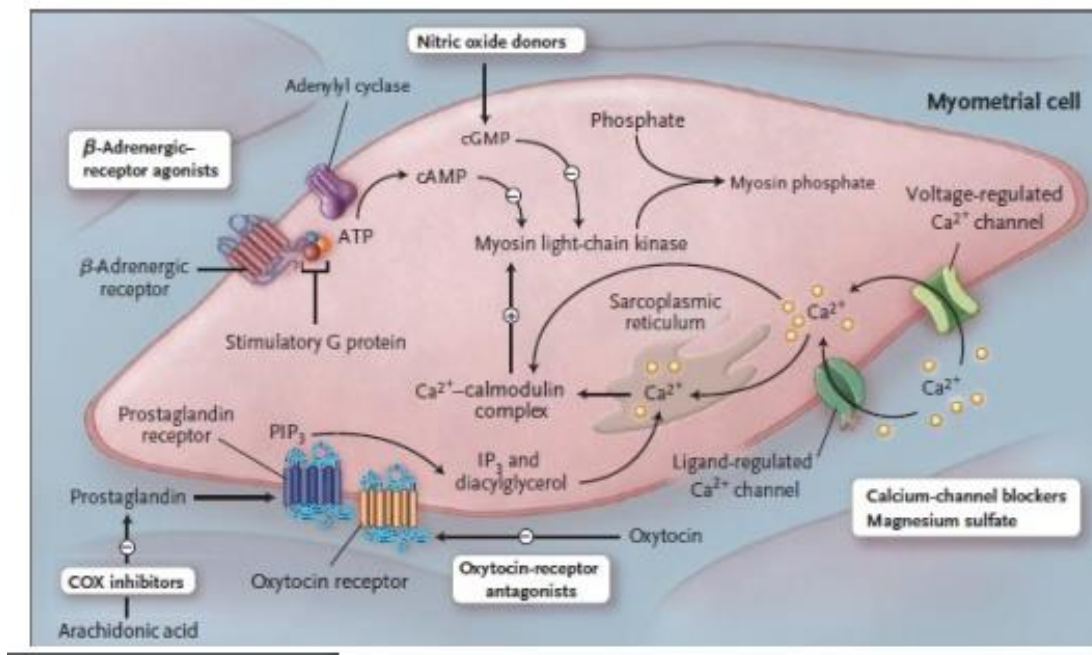
Εικόνα 8. Χρήση βιοδεικτών για πρόγνωση προωρότητας και η ευαισθησία τους [14].



### 1.3 Θεραπεία με φαρμακευτική αγωγή

Η θεραπεία έχει στόχο να σταματήσει ή έστω να επιβραδύνει την εξέλιξη του πρόωρου τοκετού, ώστε να δοθεί ο απαραίτητος χρόνος για την δράση των κορτικοστεροειδών τα οποία βοηθούν στην ωρίμανση των πνευμόνων του νεογνού και μειώνουν την πιθανότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας. Στεροειδή χορηγούνται συνήθως μεταξύ 24 και 34 εβδομάδων κύησης. Το συνηθέστερο στεροειδές είναι η betamethasone. Τα στεροειδή πρέπει να χορηγηθούν ιδανικά στη μητέρα αρκετές ώρες πριν την έναρξη του τοκετού. Μια δεύτερη δόση χορηγείται συνήθως 24 ώρες μετά την πρώτη.

Η αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού επιτρέπει επίσης στη μελλοντική μητέρα να μεταφερθεί σε οργανωμένο νοσοκομείο που θα διαθέτει νεογνική μονάδα εντατικής θεραπείας για το πρόωρο νεογνό. Η θεραπεία συνιστάται συνήθως όταν η ηλικία κύησης είναι μικρότερη των 34 εβδομάδων μιας και τα νεογνά αυτά εκτίθενται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο για επιπλοκές. Δίνονται ενδοφλεβίως φάρμακα ή από του στόματος, ενώ οι συσπάσεις της μήτρας παρακολουθούνται με καρδιοτοκογράφημα (NST). Ο σκοπός της τοκολυτικής αγωγής είναι να ανασχέσει τις συσπάσεις του μυομητρίου. Στην παρακάτω εικόνα περιγράφονται τα στάδια δράσης τοκολυτικών φαρμάκων. Όπως φαίνεται είτε επηρεάζουν τις συσταλτικές πρωτεΐνες (συνήθως μέσω φωσφορυλίωσης της μυοσίνης) με την παραγωγή ή την μετατροπή κάποιου ενδοκυττάριου μεσολαβητή, ή σταματώντας τη σύνθεση ή μπλοκάροντας τη δράση ενός γνωστού μυομητρικού διεγέρτη. Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές, το θειικό μαγνήσιο και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από τους αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδίνης και τους ανταγωνιστές ωκυτοκίνης.



Εικόνα 9. Στάδια δράσης τοκολυτικών φαρμάκων [15].

Ένα άλλο βασικό τοκολυτικό φάρμακο είναι το θειικό μαγνήσιο που όμως παραμένει άγνωστος ο ακριβής τρόπος δράσης του στις συσπάσεις του μυομητρίου. Φαίνεται ότι ανταγωνίζεται το ασβέστιο στους διαύλους της πλασματικής μεμβράνης, αλλάζει την πολικότητα της μεμβράνης και εμποδίζει τη δράση της ελαφράς αλύσου της κινάσης της μυοσίνης, μειώνοντας τη συσταλτικότητα του μυομητρίου. Η συσταλτικότητα του μυομητρίου εξαρτάται από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ). Όταν η συγκέντρωση του ασβεστίου είναι αυξημένη, τότε το ασβέστιο συνδέεται με μια πρωτεΐνη-μεταφορέα του  $Ca^{2+}$ , την καλμοδουλίνη, γεγονός που προκαλεί ενεργοποίηση του ενζύμου κινάση της ελαφράς αλύσου της μυοσίνης, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε φωσφορυλίωση της μυοσίνης. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ο μηχανισμός ελέγχου του ενδοκυττάριου ασβεστίου.

Μηχανισμός δράσης	Συγκέντρωση $Ca^{2+}$	
Υποδοχείς $Ca^{2+}$ /δυναμικό ενέργειας	$\uparrow Ca^{2+}$	Εκπόλωση της μεμβράνης, η οποία προκαλείται από σχισμοειδείς διακλαδώσεις (gap junctions) και οδηγεί σε είσοδο $Ca^{2+}$ στο κύτταρο
Υποδοχείς $Ca^{2+}$ /ορμονοεξαρτώμενοι	$\uparrow Ca^{2+}$	Συνδέονται με G-πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται από ενδοκρινικούς και παρακρινικούς υποδοχείς, όπως υποδοχείς εικοσανοειδών και οξυτοκίνης
Απελευθέρωση από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο	$\uparrow Ca^{2+}$	Υποδοχείς οξυτοκίνης συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση C, η οποία αυξάνει τη φωσφορική ινositόλη ( $IP_3$ ) και συνδέεται με το σαρκοπλάσματικό δίκτυο, προκαλώντας απελευθέρωση $Ca^{2+}$
$\beta$ -αδρενεργικοί υποδοχείς	$\downarrow Ca^{2+}$	Είναι συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες και προκαλούν αύξηση του cAMP, που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A και εμποδίζει τη φωσφορυλίωση του CDMLK, και αυξάνει την πρόσληψη $Ca^{2+}$ από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο

Εικόνα 10. Μηχανισμός ελέγχου του ενδοκυττάριου ασβεστίου [43].

Άλλη μία κατηγορία τοκολυτικών φαρμάκων είναι οι βήτα-μιμητικοί αγωνιστές. Έχει επιβεβαιωθεί ότι προκαλούν χαλάρωση του μυομητρίου μέσω της δέσμευσης των  $\beta_2$ -αδρενεργικών υποδοχέων και αύξησης της ενδοκυττάριας αδενυλικής κυκλάσης. Αύξηση των επιπέδων της ενδοκυττάριας μονοφωσφονικής κυκλικής αδενοσίνης ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση, η οποία φωσφορυλιώνει τις ενδοκυττάριας πρωτεΐνες. Η επακόλουθη πτώση του ενδοκυττάριας ελεύθερου ασβεστίου επιδρά στη δραστηριότητα των ελαφρών αλύσων της κινάσης της μυοσίνης κι έτσι η μυϊκή σύσπαση μειώνεται. Τα  $\beta$ -συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της τερβουταλίνης και της ριτοδρίνης, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως εδώ και πολλά χρόνια ενώ η αλβουτερόλη, η φαινοτερόλη, η εξοπρεναλίνη, η μεταπρολόλη, η νυλιδρίμη, η ορσιπρεναλίνη και η σαλβουταμίλη χρησιμοποιούνται επίσης σε μικρότερο βαθμό σε κάποιες χώρες.

Η δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου έγκειται στην απόκλιση της ενδοκυττάριας εισόδου ιόντων ασβεστίου διαμέσου των διαύλων των κυτταρικών μεμβρανών [16]. Η χρήση τους ως τοκολυτικά φάρμακα στηρίζεται στην ιδιότητά τους να ασκούν μυοχαλαρωτική δράση στο μυομήτριο. Ο ανταγωνιστής ασβεστίου που χρησιμοποιείται συχνότερα στην μαιευτική είναι η νιφεδιπίνη. Η νιφεδιπίνη είναι ένα ευρέως γνωστό αντιυπερτασικό φάρμακο που ανήκει σε αυτή την κατηγορία των τοκολυτικών φαρμάκων. Συγκεκριμένα λειτουργεί αναστέλλοντας τη ροή ασβεστίου στα κύτταρα των λείων μυών της μήτρας, με αποτέλεσμα τη μείωση των συσπάσεων της μήτρας. Υποστηρίζεται ευρέως ότι η νιφεδιπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως φάρμακο πρώτης επιλογής στην φαρμακευτική αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού [17].

Σημαντικό όμως ρόλο στην έναρξη και πρόοδο του τοκετού έχουν και οι προσταγλανδίνες [18]. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην προσπάθεια αντιμετώπισης του πρόωρου τοκετού με φάρμακα που δρουν αναστέλλοντας την σύνθεση των προσταγλανδινών. Συγκεκριμένα διάφορα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ινδομεθακίνη, αναστέλλουν την ενζυμική δράση της κυκλοοξυγενάσης 1 και 2, η οποία είναι απαραίτητη για την μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη G [19,20].

Στον φυσιολογικό τοκετό, η ωκυτοκίνη διεγείρει τις συσπάσεις της μήτρας μέσω της μετατροπής της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης σε τριφωσφορική ινοσιτόλη, η οποία συνδέεται με μια πρωτεΐνη στο σαρκοπλασματικό δίκτυο η οποία προκαλεί την απελευθέρωση του ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Οι ανταγωνιστές

των υποδοχέων ωκυτοκίνης ανταγωνίζονται τη σύνδεση της ωκυτοκίνης με τους υποδοχείς του μυομητρίου και του φθαρτού, αποτρέποντας έτσι την αύξηση του ενδοκυττάριου ελεύθερου ασβεστίου. Η ατοσιμπάνη είναι ένας επιλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων ωκυτοκίνης-βαζοπρεσίνης, το οποίο αποτρέπει τις αυτόματες και από την ωκυτοκίνη επαγόμενες συσπάσεις. Οι πιθανές παρενέργειες της μητέρας είναι ελάχιστες καθώς η δράση του φαρμάκου περιορίζεται κυρίως στην μήτρα και τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα του μαστού [21]. Οι ανταγωνιστές ωκυτοκίνης διαπερνούν τον πλακούντα, αλλά το καρδιαγγειακό και μεταβολικό προφίλ του εμβρύου δεν επηρεάζονται. Μετά τις 28 εβδομάδες έχει διαπιστωθεί ότι η ατοσιμπάνη (Atosiban) μπορεί να παρατείνει την κύηση κατά 2-7 ημέρες [21]. Παρά τα θετικά αποτελέσματα, ο εθνικός οργανισμός φαρμάκων της Αμερικής δεν εγκρίνει τη χρήση Ατοσιμπάνης σε κύσεις κάτω των 28 ε.κ. Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως το Atosiban είναι το φάρμακο εκλογής για τοκολυτική αγωγή στην Ευρώπη, παρά το ιδιαίτερος υψηλό του κόστος.

Στον πίνακα που ακολουθεί (εικόνα 11) είναι συγκεντρωμένες όλες οι πιθανές παρενέργειες των τοκολυτικών φαρμάκων στην μητέρα αλλά και στο έμβryo. Η ριτροδίνη που ανήκει στους β-αδρενεργικούς αγωνιστές φαίνεται να εμφανίζει τις περισσότερες και σοβαρότερες παρενέργειες από τα συνήθη τοκολυτικά. Ενοχοποιείται για ταχυκαρδία τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo. Χαρακτηριστικά αναφέρεται πως η μητέρα αισθάνεται ακανόνιστους ή έντονους καρδιακούς παλμούς. Η χρήση των β-αδρενεργικών μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, κάτι που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για γυναίκες με διαβήτη ή ιστορικό διαβήτη κύησης. Επίσης μπορεί να προκαλέσουν πτώση των επιπέδων καλίου στο αίμα, κάτι που χρειάζεται παρακολούθηση για αποφυγή μυϊκών κραμπών ή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού. Αδυναμία και κόπωση είναι άλλη παρενέργεια του φαρμάκου που σχετίζεται με το καρδιαγγειακό σύστημα και τη μυϊκή δραστηριότητα. Σπάνια, αλλά ιδιαίτερος σοβαρή επιπλοκή είναι το πνευμονικό οίδημα, κυρίως όταν το φάρμακο χορηγείται ενδοφλέβια και σε υψηλές δόσεις.

Οι παρενέργειες των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης με κύριο εκπρόσωπο την ινδομεθακίνη, φαίνεται να είναι κυρίως γαστρεντερικές. Έχει συσχετιστεί με

νεκρωτική εντεροκολίτιδα και πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου στο έμβρυο γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπέρταση. Επιπρόσθετα ως πιθανή επιπλοκή έχει καταγραφεί και η μείωση του αμνιακού υγρού, κάτι που επηρεάζει την παραγωγή ούρων στο έμβρυο οδηγώντας σε ολιγάμνιο.

Ας δούμε στη συνέχεια τις επιπλοκές από τη χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου με κύριο εκπρόσωπό τους τη νιφεδιπίνη. Η νιφεδιπίνη μπορεί να προκαλέσει έντονη πτώση της αρτηριακής πίεσης (ειδικά αν συνδυαστεί και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την πίεση) και αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής συχνότητας ως αντίδραση στη μείωση της πίεσης. Σε γενικές γραμμές, η νιφεδιπίνη θεωρείται ασφαλής για το έμβρυο, αλλά απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση της μητέρας για αποφυγή έντονης υπότασης που θα μπορούσε να μειώσει την αιμάτωση του πλακούντα. Τέλος έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών, υπερασβεστιαμία και επίμονη κεφαλαλγία. Τα νιτρόδη ενοχοποιούνται για κεφαλαλγία αλλά και ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας. Οι πονοκέφαλοι μπορεί να είναι έντονοι και συχνά μειώνονται με την πάροδο του χρόνου καθώς το σώμα προσαρμόζεται. Υπάρχουν και υποψίες για πνευμονική βλάβη.

Το μαγνήσιο μπορεί να προκαλέσει μυϊκή χαλάρωση και υποτονία στο νεογνό, ιδιαίτερα αν χορηγηθεί χρονικά κοντά στον τοκετό και καταστολή του αναπνευστικού στο νεογνό. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το νεογνό μπορεί να παρουσιάσει αναπνευστική καταστολή αν η μητέρα λάμβανε υψηλές δόσεις μαγνησίου πριν από τον τοκετό. Το θειικό μαγνήσιο μπορεί να προκαλέσει διούρηση και να επηρεάσει την ισορροπία των ηλεκτρολυτών στο σώμα, οδηγώντας σε ανισορροπία των επιπέδων ασβεστίου και καλίου. Η επίδραση δε του μαγνησίου στη χαλάρωση των μυών μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη αδυναμία, η οποία σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε παράλυση των αναπνευστικών μυών.

Τέλος οι ανταγωνιστές ωκυτοκίνης με πρωταγωνιστή το atosiban μπορούν να προκαλέσουν στην μητέρα ναυτία, υπεργλυκαιμία και κεφαλαλγία, ενώ στο έμβρυο αναπνευστική δυσχέρεια και άπνοια [44].

	<b>Στη μητέρα</b>	<b>Στο έμβryo / νεογνό</b>
<i>β-αδρενεργικοί αγωνιστές</i>	ταχυκαρδία, καρδιακή ισχαιμία, πνευμονικό οίδημα, υπεργλυκαιμία, υποκαλιαιμία	επηρεασμός της μητροπλακουντικής κυκλοφορίας, καρδιακή αρρυθμία και ισχαιμία, υπαρχνοειδής αιμορραγία, υπογλυκαιμία
<i>αναστολείς κυκλοξυγενάσης</i>	γαστρεντερικές διαταραχές, ανοσοκαταστολή	νεκρωτική εντεροκολίτιδα, ενδοκρανιακή αιμορραγία, ολιγάμνιο, πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, νεογνική πνευμονική υπέρταση
<i>ανταγωνιστές ασβεστίου</i>	επιβράδυνση κολποκοιλιακής αγωγής και ταχυκαρδία, υπόταση, κατακράτηση ύδατος, υπασβεσταίμια	επηρεασμός της μητροπλακουντικής κυκλοφορίας, οξέωση
<i>νιτρούδη</i>	υπόταση, κεφαλαλγία	πνευμονική βλάβη, υπόταση
<i>μαγνήσιο</i>	πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική καταστολή, καρδιακή ανακοπή, υπασβεσταίμια	αναπνευστική καταστολή, νεογνική ραχίτιδα, μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας
<i>ανταγωνιστές ωκυτοκίνης</i>	ναυτία, κεφαλαλγία, υπεργλυκαιμία	αναπνευστική δυσχέρεια ή άπνοια

**Εικόνα 11.** Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως τοκολυτικών φαρμάκων [44].

**ΜΕΡΟΣ 2<sup>ο</sup>**  
**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**





## Κεφάλαιο 2: Συστηματική Ανασκόπηση

### 2.1 Εισαγωγή

Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί μορφή μελέτης που αποσκοπεί στην διαπίστωση των ερευνητικών ελλειμμάτων και ερευνητικών κενών στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Σκοπός μιας συστηματικής ανασκόπησης είναι ο ερευνητής να εντοπίζει την τάση που επικρατεί στο υπό διερεύνηση ερώτημα. Με αυτό τον τρόπο μελέτης συλλέγονται οι επιστημονικές δημοσιεύσεις σχετικές με το αντικείμενο, αλλά και διαπιστώνονται τυχόν μεθοδολογικά σφάλματα, αδιευκρίνιστα σημεία και αντικείμενα περαιτέρω έρευνας. Σε μία συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιείται η κριτική αποτίμησή των δημοσιεύσεων και όχι απλά μια παρουσίασή τους.

Η συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιείται υπό την προσωπική οπτική του εκάστοτε ερευνητή. Ο όρος συστηματική ανασκόπηση σε αντιδιαστολή με την βιβλιογραφική ανασκόπηση, πραγματοποιείται με μια συγκεκριμένη μεθοδολογία επιλογής και απόρριψης των ερευνών που καταλήγουν στην έκθεση των αποτελεσμάτων με σκοπό την περαιτέρω δημοσιοποίησή τους. Στις ημέρες μας, οι συστηματικές ανασκοπήσεις αξιοποιούνται όλο και πιο συχνά για να συνοψίσουν την ιατρική βιβλιογραφία και να εντοπίσουν τομείς στους οποίους χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για κάποιο θέμα διερεύνησης. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις αξιοποιούνται για να υποστηρίξουν την ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών κλινικής πρακτικής και τη σωστή λήψη αποφάσεων. Το κυριότερο πλεονέκτημα της συστηματικής ανασκόπησης, σε σύγκριση με άλλες διαθέσιμες μεθοδολογίες, είναι ότι περιορίζει τη μεροληψία μέσω της αναζήτησης βιβλιογραφίας και ταυτόχρονης αξιολόγησης της ποιότητας των μελετών που χρησιμοποιούνται. Χαρακτηριστικό της συστηματικής ανασκόπησης είναι η αυστηρή αναζήτηση του συνόλου της σχετικής βιβλιογραφίας. Ακολουθείται μια ακριβή στρατηγική αναζήτησης με πιθανούς περιορισμούς, με φίλτρα στην αναζήτηση της βάσης δεδομένων.

Το καλύτερο δε συμπέρασμα της συστηματικής ανασκόπησης προκύπτει όταν τα πορίσματα συνδυάζονται στατιστικά σε μια μετα-ανάλυση όπου τα δεδομένα σταθμίζονται και συγκεντρώνονται.

Κάποιες φορές, παρατηρούνται ελλείψεις κατά τη συστηματική ανασκόπηση καθώς δεν συμπεριλαμβάνονται μελέτες:

- που έγιναν στο πιο μακρινό παρελθόν.
- που δεν έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά
- που δεν έχουν δημοσιευτεί στην αγγλική γλώσσα, γεγονός που πιθανόν να προκαλεί σημαντικό σφάλμα.

Στις μελέτες που δεν έχουν δημοσιευτεί σε περιοδικά ανήκουν κυρίως αυτές που κατέληξαν σε αρνητικά συμπεράσματα, καθώς επίσης και μελέτες διδακτορικών διατριβών, μελέτες που παρουσιάζονται σε συνέδρια και μελέτες κρατικών ή ιδιωτικών οργανισμών που δεν δημοσιεύονται για διάφορους λόγους (συνήθως οικονομικούς ή λόγους διασφάλισης του απορρήτου). Η απόκλιση των μελετών που δεν είναι δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα γίνεται συνήθως εξαιτίας της αδυναμίας μετάφρασής τους, γεγονός που ενδεχομένως να δημιουργεί σημαντικό σφάλμα, ακόμα και σε μελέτες έγκυρες μεν, που όμως έχουν δημοσιευτεί σε μη αγγλόφωνα περιοδικά.

## **2.2 Σκοπός**

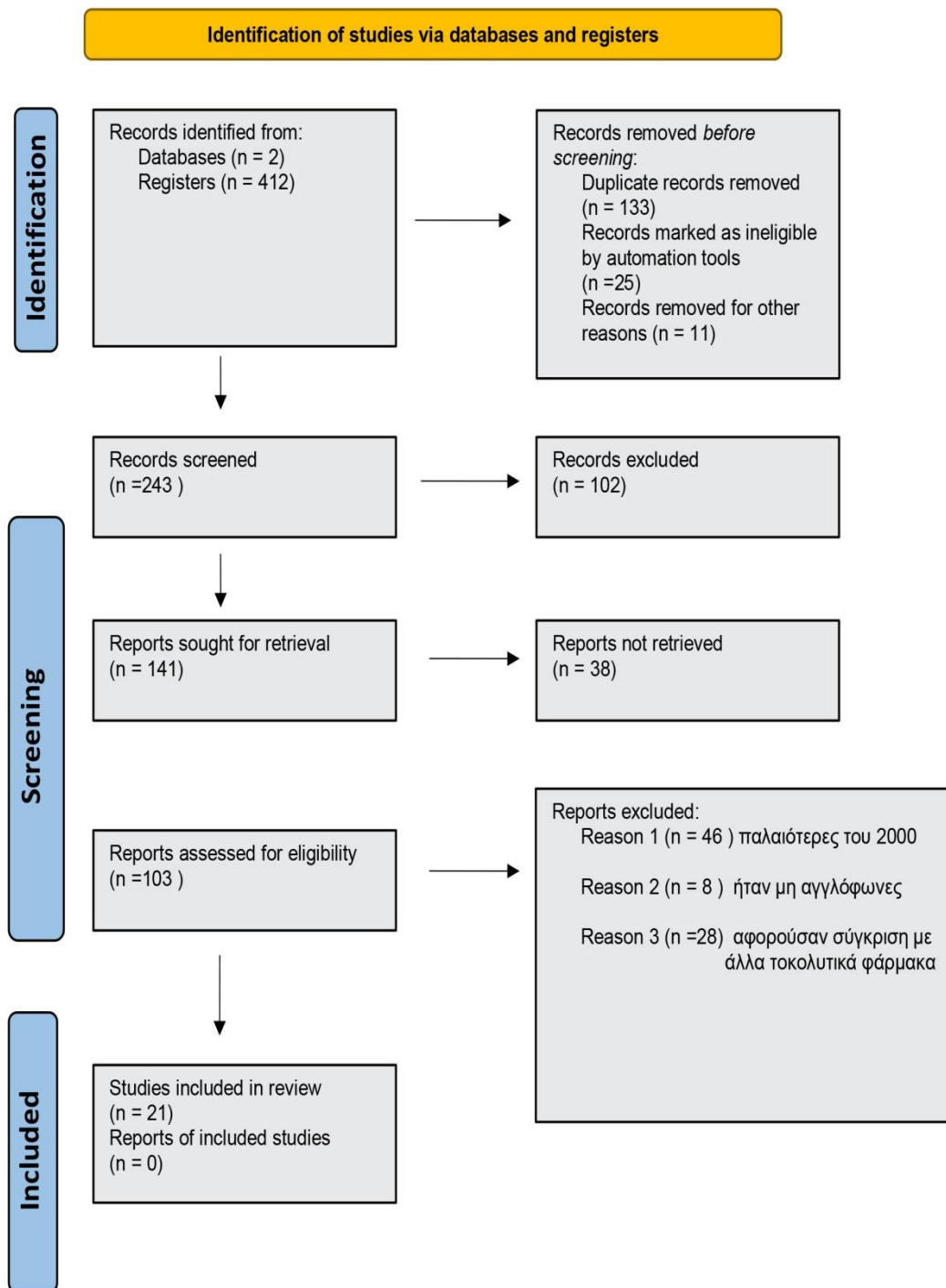
Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιείται σύγκριση της δράσης της νιφεδιπίνης έναντι της ινδομεθακίνης στον πρόωρο τοκετό. Ειδικότερα η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία εστιάζει: α) στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δύο αυτών τοκολυτικών φαρμάκων, β) στην σύγκριση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους και γ) στον προσδιορισμό των συνθηκών όπου το κάθε φάρμακο προτιμάται.

## **2.3 Υλικό και μέθοδος**

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση με διαφορετικούς όρους κλειδιά όπως “indomethacin”, “tocolysis”, “nifedipine”, “preterm labour”, “preterm birth” στις βάσεις δεδομένων Cochrane Library και PubMed. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση πληρούσαν τα εξής κριτήρια ένταξης: α) να είναι κλινικές μελέτες,

τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις β) να είναι δημοσιευμένες στα αγγλικά ή στα ελληνικά και γ) να έχουν πραγματοποιηθεί μετά το 2000.

Μετά τον εντοπισμό των άρθρων ακολούθησε η αξιολόγησή τους. Συγκεκριμένα κάθε μελέτη αξιολογήθηκε αρχικά ως προς τις λέξεις του τίτλου της και στη συνέχεια ως προς το περιεχόμενό της. Εξαιρέθηκαν αυτές που δεν σχετίζονταν απόλυτα με το αντικείμενο της έρευνας. Από τα υπόλοιπα άρθρα αξιολογήθηκαν τα ευρήματά τους, αποκλείστηκαν αυτά που δεν διαθέτουν ποιοτικά αποτελέσματα ή που δεν σχετίζονται απόλυτα με το επιστημονικό μας ερώτημα. Έτσι δημιουργήθηκε η τελική λίστα με τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην ανασκόπηση. Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε, αναδείχθηκαν συνολικά 412 μελέτες. Στην τελική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι 21. Απορρίφθηκαν 133 άρθρα ως διπλότυπα. Από τα εναπομείναντα άρθρα σε κάποια δεν κατέστη δυνατή η ανεύρεση του πλήρους άρθρου, ενώ άλλα δεν πληρούσαν κάποιο από τα κριτήρια της επιλογής. Από την περίληψη τους (abstracts), απορρίφθηκαν 28 άρθρα μη σχετικά με τη σύγκριση αυτών των δύο τοκολυτικών φαρμάκων, 8 που δεν ήταν στα αγγλικά, 46 άρθρα που ήταν δημοσιευμένα πριν το 2000. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του συστήματος Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses (PRISMA). Τα παραπάνω απεικονίζονται γραφικά στο διάγραμμα ροής που ακολουθεί:



Εικόνα 12. Διάγραμμα ροής για τη διαδικασία επιλογής και ανασκόπησης άρθρων.

## 2.4 Αποτελέσματα

Για την καλύτερη παρουσίαση των αποτελεσμάτων και την τεκμηρίωση των συμπερασμάτων της ανασκόπησης, οι 21 μελέτες που τελικά επιλέχθηκαν παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα που ακολουθεί. Ο πίνακας αυτός συνοψίζει τις σημαντικές πληροφορίες για κάθε μελέτη, όπως τους συγγραφείς, το έτος δημοσίευσης, τους τίτλους των δημοσιεύσεων, τους σκοπούς των ερευνών και τα κύρια ευρήματα-αποτελέσματα. Αυτή η παρουσίαση στοχεύει στο να βοηθήσει στην σύγκριση και στην απεικόνιση των δεδομένων, καταλήγοντας στη διαφορετικότητα ή στην ομοιότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

Στη συνέχεια ακολουθεί συζήτηση των αποτελεσμάτων όπου κάθε μελέτη αναλύεται ξεχωριστά, ενώ παράλληλα γίνονται συγκρίσεις ως προς την αποτελεσματικότητα της τοκόλυσης, την ασφάλεια και τις παρενέργειες που συνδέονται με τη χρήση νιφεδιπίνης και ινδομεθακίνης. Επιπρόσθετα, παρουσιάζονται διαφορές στις δόσεις χορήγησης, στις χρονικές διάρκειες χορήγησης και επιπλέον στην εβδομάδα κύησης που μπορεί τα δύο αυτά τοκολυτικά να χορηγήθηκαν. Ακολουθούν τα συμπεράσματα της σύγκρισης της ινδομεθακίνης έναντι της νιφεδιπίνης ως προς την αποτελεσματικότητά τους και την ασφάλεια τους και επιπλέον παρουσιάζονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα .



**Πίνακας 1.** Συνοπτική περιγραφή των μελετών που συμμετέχουν στην PRISMA ανάλυση.

<b>Συγγραφέας</b>	<b>Τίτλος</b>	<b>Σκοπός</b>	<b>Αποτελέσματα</b>
1. Lamont R, van Eyck J. (2002)	Tocolysis with nifedipine or b-adrenergic agonists: a meta-analysis	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της νιφεδιπίνης έναντι των β αδρενεργικών αγωνιστών για την τοκόλυση.	Η νιφεδιπίνη είναι εξίσου αποτελεσματική και ασφαλέστερη από τους β-αδρενεργικούς αγωνιστές για την τοκόλυση ως τη προτιμότερη επιλογή.
2. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. (2001)	Tocolysis with nifedipine or b -adrenergic agonists: a meta-analysis.	Η μελέτη αυτή επικεντρώνεται σε βήτα-αδρενεργικούς αγωνιστές συμπεριλαμβανόμενων της νιφεδιπίνης.	Η νιφεδιπίνη συγκρίθηκε με άλλους τοκολυτικούς παράγοντες και διαπιστώθηκαν λιγότερες παρενέργειες για την μητέρα.
3. Haas D, Imperiale T, Kirkpatrick P, Klein R, Zollinger T, Golichowski A. (2009)	Tocolytic therapy. A meta-analysis and decision analysis.	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των διαφόρων τοκολυτικών παραγόντων.	Η νιφεδιπίνη και οι αναστολείς οξυτοκίνης προσφέρουν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η απόφαση για την επίλογη τοκολυτικού παράγοντα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κατάσταση της ασθενούς, τις προτιμήσεις της και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
4. Mohammed H Ibrahim,	The effectiveness of nifedipine/indomethacin combination therapy and	Η κλινική αυτή μελέτη επιδιώκει να εξετάσει αν η προσθήκη	Η τυχαίοποιημένη αυτή μελέτη παρέχει δεδομένα για την

<p>Tahani Elfaki, Elhassan M Elhassan, Somia K Abdelrahiem, Ishag A. (2021)</p>	<p>nifedipine monotherapy for postponing preterm birth (25–34 weeks of gestation) in Sudanese women: a randomized clinical trial study protocol.</p>	<p>ινδομεθακίνης στη νιφεδιπίνη μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της τοκολυτικής θεραπείας.</p>	<p>αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με νιφεδιπίνη και ινδομεθακίνη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με νιφεδιπίνη. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες από το Σουδάν που θεωρούνται πληθυσμός υψηλού κινδύνου.</p>
<p>5. Macones G. A, Marder S.J, Clothier B, Stamilio D. M. (2001)</p>	<p>The controversy surrounding indomethacin for tocolysis</p>	<p>Έρευνα για τη χρήση ινδομεθακίνης για τοκόλυση κυρίως λόγω των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.</p>	<p>Η χρήση της ινδομεθακίνης για τοκόλυση συνίσταται συνήθως για σύντομες περιόδους (όχι περισσότερο από 48-72 ώρες). Η απόφαση της λήψης της πρέπει να γίνεται μετά από αξιολόγηση των οφελών και των πιθανών κινδύνων λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία κύησης, την κλινική κατάσταση της εγκύου και τις διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές.</p>
<p>6. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)</p>	<p>Management of Preterm Labor</p>	<p>Κατευθυντήριες γραμμές από το ACOG για τη διαχείριση του πρόωρου τοκετού.</p>	<p>Η ACOG προτείνει την νιφεδιπίνη ως τοκολυτικό πρώτης γραμμής αφού συνδυάζει λιγότερους κινδύνους και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην</p>



(2003)			καθυστέρηση του πρόωρου τοκετού. Η χρήση της ινδομεθακίνης συστήνεται πριν από την 32 <sup>η</sup> εβδομάδα και μόνο για βραχυπρόθεσμη χρήση.
7. Haas D.M., Caldwell D.M, Kirkpatrick P., McIntosh J.J., Welton N. J. (2012)	Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis.	Η μετα-ανάλυση αυτή συγκρίνει διάφορα τοκολυτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων της νιφεδιπίνης και της ινδομεθακίνης.	Η σύγκριση αυτή έδειξε ότι η νιφεδιπίνη είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της πιθανότητας τοκετού εντός 48 ωρών και 7 ημερών από την έναρξη της θεραπείας.
8. Smith G.N., Walker M.C. , Ohlsson A., O'Brien K., (2000)	Randomized double-blind placebo-controlled trial of indomethacin tocolysis in the management of preterm labor.	Μελέτη για τη χρήση της ινδομεθακίνης ως τοκολυτικό φάρμακο συγκρίνοντας με placebo.	Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ινδομεθακίνη είναι αποτελεσματική στην μείωση των συσπάσεων αλλά υπήρχαν ανησυχίες για επιπτώσεις στο έμβρυο όπως η σύσπαση του αρτηριακού πόρου και πιθανές νεφρικές επιπλοκές στα νεογνά.
9. Simhan H.N, Caritis S.(2021)	Inhibition of acute preterm labor.	Παρεμπόδιση πρόωρου τοκετού.	Τα αποτελέσματα της έρευνας συστήνουν την ινδομεθακίνη ως πρώτη γραμμής τοκολυτική θεραπεία για γυναίκες μεταξύ 24 και 32 εβδ.κ εβδομάδων της κύησης.
10.Reinebrant	Cyclooxygenase (COX)	Σύγκριση των	Κατέληξε ότι η

HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al.(2015)	inhibitors for treating preterm labour.	επιπτώσεων στη μητρική και νεογνική έκβαση των αναστολέων COX που χορηγούνται ως τοκολυτικός παράγοντας σε γυναίκες σε πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με (i) εικονικό φάρμακο ή καμία παρέμβαση και (ii) άλλα τοκολυτικά.	ινδομεθακίνη δεν ήταν διαφορετικό από το εικονικό φάρμακο, το θειικό μαγνήσιο ή το CCB όσον αφορά παρενέργειες και συσχετίστηκε με λιγότερες μητρικές παρενέργειες από τα βητα-μιμητικά.
11.Gaunekar N. N., Raman P., Bain E., Crowther C. A. (2013)	Maintenance therapy with Calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labor.	Σύγκριση αναστολέων διαύλων ασβεστίου με άλλους τοκολυτικούς παράγοντες.	Η μελέτη κατέληξε στο ότι η νιφεδιπίνη είναι πιο αποτελεσματική από την ινδομεθακίνη.
12.Klauser CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC.,(2014)	A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial.	Σύγκριση ινδομεθακίνης, νιφεδιπίνης και θειικού μαγνησίου στην αποτελεσματικότητα και στις παρενέργειες στην μητέρα.	Δεν σημειώθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή σε μείζονα ζητήματα ασφάλειας της μητέρας μεταξύ των τριών τοκολυτικών παραγόντων.
13. King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N., Dekker G.A., Carbonne B., (2003)	Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour	Σύγκριση χρήσης αναστολέων διαύλων ασβεστίου όπως η νιφεδιπίνη για την πρόληψη πρόωρου τοκετού.	Η συστηματική αυτή ανασκόπηση προτείνει την νιφεδιπίνη ως το προτεινόμενο τοκολυτικό φάρμακο λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας τόσο για την μητέρα όσο και τα

			νεογνά και αποτελεσματικότητας
14. Erol SA, Kirbaş A, Engin Üstün Y.(2020)	The Role of Tocolytic Agents and Calcium Channel Blockers (Nifedipine) In Preterm Birth Management	Σύγκριση τοκολυτικών φαρμάκων ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου (νιφεδιπίνης).	Η νιφεδιπίνη είναι ένα από τα ασφαλή τοκολυτικά που προτιμήθηκαν για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού λόγω της σπανιότητας μητρικών και εμβρυϊκών παρενεργειών και από την ευκολία λήψης από το στόμα.
15. Rath W, Kehl S.,(2018)	Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence Based Data.	Σύγκριση τοκολυτικών φαρμάκων.	Η νιφεδιπίνη και η ινδομεθακίνη συνιστώνται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την οξεία τοκόλυση, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης νεογνικής νοσηρότητας μετά από ινδομεθακίνη.
16. Vogel JP, Oladapo OT, Manu A, Gülmezoglu AM, Bahl R.	New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth.	Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού.	Συνιστά τη νιφεδιπίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.
17.National Collaborating Centre for Women's and Children's Health	Preterm Labour and Birth.	Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού	Συνιστά τη νιφεδιπίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

(UK).(2021)			
18. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al.,(2017)	Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF).	Κατεθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού	Συνιστά τη νιφεδιπίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής.
19.DağdevirenG., AksoyM., ÇelikO.Y., Keleş A. , ÇelenS., ÇağlarA.T.,(2002)	Nifedipine and indomethacin in preventing preterm labor under 32 gestational weeks	Αυτή η μελέτη συνέκρινε θεραπείες με νιφεδιπίνη και ινδομεθακίνη για την αποτελεσματικότητα και τις μητρικές παρενέργειες	Κατέληξε ότι η πρώτη επιλογή φαρμάκου θα πρέπει να είναι η νιφεδιπίνη για την πρόληψη γέννησης πριν από τις 32 εβδομάδες κύησης και η ινδομεθακίνη πρέπει να είναι μια επιλογή για όσους δεν μπορούν να ανεχθούν τη νιφεδιπίνη.
20. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P,(2006)	Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour.	Η ανασκόπηση επικεντρώνεται σε βητα-μιμητικά συμπεριλαμβάνοντας και τη νιφεδιπίνη και την ινδομεθακίνη.	Η νιφεδιπίνη αναφέρθηκε ως το φάρμακο που είναι περισσότερο ανεκτό από τις μητέρες ενώ η ινδομεθακίνη παραμένει αποτελεσματική για οξεία τοκόλυση αλλά η χρήση της περιορίζεται λόγω των δυνητικών νεογνικών επιπλοκών.
21.	Comparison of the	Σύγκριση της	Η ινδομεθακίνη ήταν

Kashanian M, Bahasadri S., Zolali B.,(2011)	efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor	αποτελεσματικότητα νιφεδιπίνης έναντι ινδομεθακίνης	λιγότερο αποτελεσματική από τη νιφεδιπίνη για την άμεση θεραπεία του πρόωρου τοκετού. Σε γυναίκες όμως που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εντός 2 ωρών η καθυστέρηση του τοκετού από την ινδομεθακίνη ήταν παρόμοια με αυτή της νιφεδιπίνης.
--	--	---	---





## 2.5 Συζήτηση

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση της δράσης της νιφεδιπίνης έναντι της ινδομεθακίνης στον πρόωρο τοκετό. Πιο συγκεκριμένα αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα των δύο αυτών τοκολυτικών φαρμάκων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους και οι συνθήκες όπου το κάθε φάρμακο προτιμάται.

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων καθώς και τις πιθανές παρενέργειες στην μητέρα και στο νεογνό έχουν δημοσιευθεί, ωστόσο δεν καταλήγουν όλα σε υπεροχή συγκεκριμένου φαρμάκου έναντι των άλλων. Πιο συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε από τους Lamondetal (2002) η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της νιφεδιπίνης έναντι των βήτα-αδρενεργικών αγωνιστών για την τοκόλυση και αποδείχθηκε αποτελεσματική επιλογή. [22]. Στην έρευνα από τον Tsatsari et.al. (2001) η νιφεδιπίνη συγκρίθηκε με άλλους βήτα-αδρενεργικούς αγωνιστές και διαπιστώθηκαν λιγότερες παρενέργειες για την μητέρα. Συγκεκριμένα η έρευνα ανέλυσε εννέα σχετικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που περιελάμβαναν 679 ασθενείς. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η νιφεδιπίνη ήταν πιο αποτελεσματική από τους βήτα-αγωνιστές στην καθυστέρηση του τοκετού για τουλάχιστον 48 ώρες [αναλογία πιθανοτήτων- (OR) 1,52, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,03, 2,24] ή πάνω από 34 εβδομάδες (OR 1,87, 95 % CI 1,11, 3,15). Οι παράγοντες δεν διέφεραν ως προς τη συχνότητα των τοκετών μετά από 37 εβδομάδες (OR 1,29, 95% CI 0,85, 1,96) ή το ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας (OR 1,51, 95% CI 0,63, 3,65). Η θεραπεία με νιφεδιπίνη διακόπτονταν σημαντικά λιγότερο συχνά λόγω παρενεργειών (OR 0,12, 95% CI 0,05, 0,29) και οδήγησε σε καλύτερα νεογνικά αποτελέσματα (λιγότερα βρέφη με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας: OR 0,57, 95% CI 0,3897, 0,0) και μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών (OR 0,65, 95% CI 0,43, 0,97) [23].

Στην συστηματική ανασκόπηση των King et.al. συμπεριλήφθηκαν δώδεκα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 1029 γυναίκες. Σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλο τοκολυτικό παράγοντα (κυρίως βήτα-μιμητικά), οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μείωσαν τον αριθμό των γυναικών που γεννούσαν εντός επτά ημερών από τη λήψη της θεραπείας [σχετικός κίνδυνος (RR) 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,60 έως 0,97] και πριν από Κύηση 34 εβδομάδων (RR 0,83, 95% CI 0,69 έως 0,99). Ο λόγος κινδύνου (RR), γνωστός και ως σχετικός



κίνδυνος, συγκρίνει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός σε μια ομάδα (ομάδα έκθεσης) με την πιθανότητα να συμβεί το γεγονός σε μια άλλη ομάδα (ομάδα αναφοράς ή σύγκρισης). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου μείωσαν επίσης την ανάγκη διακοπής της θεραπείας για τις γυναίκες που εκτέθηκαν σε ανεπιθύμητες παρενέργειες του φαρμάκου (RR 0,14, 95% CI 0,05 έως 0,36), τη συχνότητα του συνδρόμου νεογνικής αναπνευστικής δυσχέρειας (RR 0,63, 95% CI 0,46 έως 0,88), την εντερική νεκρωτική νόσο (RR 0,21, 95% CI 0,05 έως 0,96), την ενδοκοιλιακή αιμορραγία (RR 0,59 95% CI 0,36 έως 0,98) και τον νεογνικό ίκτερο (RR 0,73, 95% CI 0,57 έως 0,93). Τελικά προκρίθηκε η νιφεδιπίνη ως το προτεινόμενο τοκολυτικό φάρμακο λόγω καλύτερου προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τόσο για την μητέρα όσο και τα νεογνά. Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει να εξετάσει τις επιδράσεις διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων και σκευασμάτων αποκλειστών διαύλων ασβεστίου στη μητρική και νεογνική έκβαση [38]. Προτάσσεται βέβαια από τις περισσότερες μελέτες η επιλογή της νιφεδιπίνης λόγω περιορισμένων παρενεργειών κυρίως στα νεογνά. [25, 26]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Αγγλικού Οργανισμού Υγείας [27] της Γαλλικής Ένωσης Μαιευτήρων-Γυναικολόγων [28] αλλά και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας [29] συνιστούν τη νιφεδιπίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μερικοί συγγραφείς συστήνουν την ινδομεθακίνη ως πρώτης γραμμής τοκολυτική θεραπεία για γυναίκες μεταξύ 24 και 32 εβδομάδων της κύησης [30]. Η Αμερικάνικη Ένωση Μαιευτήρων-Γυναικολόγων (ACOG) προτείνει την νιφεδιπίνη ως τοκολυτικό πρώτης γραμμής αφού συνδυάζει τους λιγότερους κινδύνους με την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην καθυστέρηση του πρόωρου τοκετού. Η χρήση της ινδομεθακίνης συστήνεται πριν από την 32η εβδομάδα και για βραχυπρόθεσμη χρήση [39]. Ο Erol et al. (2020) συμπέρανε ότι η νιφεδιπίνη είναι ένα από τα ασφαλή τοκολυτικά που προτιμήθηκαν για την αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού λόγω της σπανιότητας των μητρικών και εμβρυϊκών παρενεργειών και της ευκολίας λήψης του σκευάσματος από το στόμα [31].

Η μετανάλυση Haas et al. (2009) έδειξε ότι όλοι οι τοκολυτικοί παράγοντες ήταν ανώτεροι από το εικονικό φάρμακο ή τις ομάδες ελέγχου στην καθυστέρηση του τοκετού τόσο για τουλάχιστον 48 ώρες (53% για το εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με 75-93% για τα τοκολυτικά) όσο και για 7 ημέρες (39% για το εικονικό φάρμακο, σε σύγκριση με 61-78% για τα τοκολυτικά). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τα άλλα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των νεογνικών εκβάσεων της αναπνευστικής δυσχέρειας και της νεογνικής επιβίωσης.

Το μοντέλο απόφασης έδειξε ότι οι αναστολείς προσταγλανδίνης παρείχαν τον καλύτερο συνδυασμό ανοχής και καθυστερημένης χορήγησης. Σε μια υποθετική ομάδα 1.000 γυναικών που λάμβαναν αναστολείς προσταγλανδίνης, μόνο 80 θα γεννούσαν μέσα σε 48 ώρες, σε σύγκριση με τις 182 που έλαβαν την επόμενη καλύτερη θεραπεία. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η ινδομεθακίνη ήταν αποτελεσματική σε παράταση τοκετού για 48 ώρες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, έχοντας χαμηλά ποσοστά σε μητρικές παρενέργειες και ικανοποιητικά νεογνικά αποτελέσματα. Μια κριτική στο άρθρο που δημοσιεύθηκε το 2015 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ινδομεθακίνη δεν διαφοροποιήθηκε σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, το θειικό μαγνήσιο ή το CCB όσον αφορά παρενέργειες και συσχετίστηκε με λιγότερες μητρικές παρενέργειες από τα βητα-μιμητικά. Η ανασκόπηση βέβαια του Haas et.al. (2009) απέδειξε ότι η νιφεδιπίνη και οι αναστολείς ωκυτοκίνης προσφέρουν αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Η απόφαση για την επίλυση ενός συγκεκριμένου τοκολυτικού παράγοντα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κατάσταση της ασθενούς, τις προτιμήσεις της, πάντα στα ιατρικώς επιτρεπτά πλαίσια και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες [24].

Ο Kashanian et. al. (2011) αναφέρει ότι μεταξύ 79 πρόωρων μητρικών συσπάσεων, η χρήση νιφεδιπίνης ήταν πιο επιτυχημένη από την ινδομεθακίνη για την διακοπή τους εντός 2 ωρών από την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον, όταν οι συσπάσεις σταμάτησαν μέσα στις πρώτες 2 ώρες με χορήγηση ινδομεθακίνης το αποτέλεσμα συνεχίστηκε για έως 48 ώρες. Διαφέρει από προηγούμενες μελέτες, στο γεγονός πως, αν και η ανταπόκριση με τη θεραπεία ήταν παρόμοια τις πρώτες 2 ώρες, η νιφεδιπίνη ήταν πιο αποτελεσματική από την ινδομεθακίνη στην καθυστέρηση του τοκετού [32]. Ο Rath et al. (2017) κατέληξε ότι η νιφεδιπίνη και η ινδομεθακίνη συνιστώνται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την οξεία τοκόλυση, ωστόσο επισημαίνει πως υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης νεογνικής νοσηρότητας μετά από την χορήγηση ινδομεθακίνης. Συγκεκριμένα χαρακτήρισε την ινδομεθακίνη ως ένα ισχυρό τοκολυτικό φάρμακο με χαμηλές μητρικές παρενέργειες αλλά ύποπτο για αυξημένες εμβρυϊκές επιπλοκές [33].

Στη μελέτη των Dağdeviren G et al. (2022) μόνο το 9,8% των ασθενών που έλαβαν νιφεδιπίνη γεννήθηκαν πριν το πέρας των 48 ωρών από τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, η νιφεδιπίνη ήταν πιο επιτυχημένη στην καθυστέρηση του τοκετού από την ινδομεθακίνη. Η πρώτη επιλογή φαρμάκου θα πρέπει να είναι η νιφεδιπίνη για την πρόληψη του πρόωρου τοκετού πριν από τις

32 εβδομάδες κύησης ενώ η ινδομεθακίνη πρέπει να είναι μια επιλογή για τις εγκύους που δεν μπορούν να ανεχθούν τη νιφεδιπίνη [34]. Στη μελέτη του Ibrahim et al. [35] πραγματοποιήθηκε και η σύγκριση της τοκολυτικής αποτελεσματικότητας και της ανεκτικότητας μιας συνδυαστικής θεραπείας που αποτελείται από νιφεδιπίνη και ινδομεθακίνη έναντι νιφεδιπίνης ως θεραπεία σε Σουδανές εγκύους με PTL καθώς και σύγκριση του νεογνικού αποτελέσματος που σχετίζεται με κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Μελέτες που συγκρίνουν την ινδομεθακίνη με άλλους πιθανούς τοκολυτικούς παράγοντες πρώτης γραμμής υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της στην καθυστέρηση του τοκετού για > 48 ώρες [36].

Έπιπλέον από έρευνα των Reinebrant et.al. που αξιολογούσε τις επιπτώσεις στη μητρική και νεογνική έκβαση των αναστολέων COX που χορηγούνται ως τοκολυτικός παράγοντας σε γυναίκες σε πρόωρο τοκετό, διαπιστώνεται ότι η ινδομεθακίνη δεν είχε διαφορετικά αποτελέσματα από το εικονικό φάρμακο, το θεικό μαγνήσιο ή το CCB όσον αφορά τις παρενέργειες και συσχετίστηκε με λιγότερες μητρικές παρενέργειες από τα βητα-μιμητικά. Συγκεκριμένα η ανασκόπηση αυτή περιλάμβανε δεδομένα από 20 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 1509 γυναικών. Ο μη εκλεκτικός αναστολέας COX ινδομεθακίνη χρησιμοποιήθηκε σε 15 μελέτες. Η συνολική ποιότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν θεωρήθηκε μέτρια έως χαμηλή. Τρεις μικρές μελέτες (102 γυναίκες), δύο από τις οποίες διεξήχθησαν τη δεκαετία του 1980, συνέκριναν την αναστολή COX (μόνο ινδομεθακίνη) με εικονικό φάρμακο. Δεν παρουσιάστηκε διαφορά στη γέννηση λιγότερο από 48 ώρες μετά την εισαγωγή στη δοκιμή (μέσος όρος RR 0,20, 95% CI 0,03 έως 1,28, δύο μελέτες με 70 γυναίκες). Η ινδομεθακίνη οδήγησε σε μείωση του πρόωρου τοκετού (πριν από τη συμπλήρωση των 37 εβδομάδων κύησης) σε μια μικρή μελέτη (36 γυναίκες) (RR 0,21, 95% CI 0,07 έως 0,62, NNTB 2, 95% CI 2 έως 4) και αύξηση της ηλικίας κύησης κατά τη γέννηση (μέσος όρος MD 3,59 εβδομάδες, 95% CI 0,65 έως 6,52, δύο μελέτες με 66 γυναίκες) και του βάρους γέννησης (MD 716,34 g, 95% CI 425,52 έως 1007,16, δύο μελέτες με 67 βρέφη).

Η μέση διαφορά είναι το μέτρο της απόλυτης διαφοράς των μέσων μεταξύ δύο ομάδων. Χρησιμοποιείται συνήθως σε μελέτες που συγκρίνουν συνεχή αποτελέσματα μεταξύ ομάδων, όπως είναι οι κλινικές δοκιμές και οι μελέτες παρέμβασης. Η μέση διαφορά αντιπροσωπεύει τη μέση αριθμητική διαφορά στη μεταβλητή αποτελέσματος μεταξύ των ομάδων. Εδώ δεν παρουσιάστηκε διαφορά

στις μετρήσεις της νεογνικής νοσηρότητας ή της νεογνικής θνησιμότητας. Σε σύγκριση με τα βητα-μιμητικά, οι αναστολείς COX οδήγησαν σε μείωση της γέννησης λιγότερο από 48 ώρες μετά την έναρξη της δοκιμής (RR 0,27, 95% CI 0,08 έως 0,96, NNTB 7, 95% CI 6 σε 120, δύο μελέτες με 100 γυναίκες) και πρόωρο τοκετό (πριν από την ολοκλήρωση των 37 εβδομάδων κύησης) (RR 0,53, 95% CI 0,28 έως 0,99, NNTB 6, 95% CI 4 έως 236, δύο μελέτες με 80 γυναίκες) αν και δε υπήρχε όφελος από την άποψη της νεογνικής νοσηρότητας ή θνησιμότητας.

Η αναστολή της COX συσχετίστηκε επίσης με λιγότερες μητρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τα βηταμιμητικά (RR 0,19, 95% CI 0,11 έως 0,31, NNTB 3, 95% CI 2 έως 3, πέντε μελέτες με 248 γυναίκες) και μητρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν διακοπή της θεραπείας (μέσος RR 0,09, 95% CI 0,02 έως 0,49, NNTB 5, CI 95% 5 έως 9 τρεις μελέτες με 166 γυναίκες). αποκλειστές καναλιών (CCBs) (δύο μελέτες με 230 γυναίκες) όσον αφορά την παράταση της εγκυμοσύνης ή για τυχόν εμβρυϊκά/νεογνικά αποτελέσματα. Επίσης δεν υπήρχαν διαφορές στον πολύ πρόωρο τοκετό (πριν από τη συμπλήρωση των 34 εβδομάδων κύησης) και δεν σημειώθηκαν μητρικοί θάνατοι στη μία μελέτη που ανέφερε αυτό το αποτέλεσμα. Ωστόσο, οι αναστολείς COX είχαν λιγότερες μητρικές ανεπιθύμητες παρενέργειες σε σύγκριση με το MgSO<sub>4</sub> (RR 0,39, 95% CI 0,25 έως 0,62, NNTB 11, 95% CI 9 έως 17, πέντε μελέτες με 635 γυναίκες). Σύγκριση μη εκλεκτικών αναστολέων COX έναντι οποιοσδήποτε αναστολέα COX-2 (δύο μελέτες με 54 γυναίκες) δεν κατέδειξε διαφορές στα αποτελέσματα της μητέρας, του εμβρύου ή του νεογνού. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την αξιολόγηση των αναστολέων COX σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ωκυτοκίνης (ORAs). Επιπλέον, δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον εξαιρετικά πρόωρο τοκετό (πριν από τις 28 εβδομάδες κύησης), τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στα βρέφη ή το κόστος [37].





## 2.6 Συμπεράσματα-Προτάσεις

Η νιφεδιπίνη και η ινδομεθακίνη είναι δύο φαρμακευτικές ουσίες που συνίσταται να χρησιμοποιηθούν για την τοκόλυση, δηλαδή την αναστολή των πρόωρων συσπάσεων της μήτρας, με σκοπό την καθυστέρηση του τοκετού σε περιπτώσεις απειλούμενου πρόωρου τοκετού

Η επιλογή μεταξύ νιφεδιπίνης και ινδομεθακίνης πρέπει να γίνεται μετά από αξιολόγηση των οφελών και των πιθανών κινδύνων, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία κύησης, την κλινική κατάσταση της μητέρας και τις διαθέσιμες εναλλακτικές επιλογές. Τα αποτελέσματα από την ανασκόπηση έδειξαν ότι η νιφεδιπίνη προκρίνεται ως ασφαλής και αποτελεσματική επιλογή. Σε ορισμένες κλινικές μελέτες η νιφεδιπίνη παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες και καλύτερο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με την ινδομεθακίνη. Η τελευταία είναι εξίσου αποτελεσματική στη μείωση των συσπάσεων και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να καθυστερήσει τον τοκετό περισσότερο από 48 ώρες. Παραμένει αποτελεσματική για οξεία τοκόλυση, σε προχωρημένες καταστάσεις πρόωρου τοκετού αλλά η χρήση της περιορίζεται λόγω των δυνητικών νεογνικών επιπλοκών. Η ινδομεθακίνη έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές στο έμβρυο, ειδικά μετά τις 32 εβδομάδες κύησης. Συγκεκριμένα, μπορεί να προκαλέσει πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και μειωμένη παραγωγή αμνιακού υγρού (ολιγοϋδράμνιο). Συμπερασματικά η χρήση της ινδομεθακίνης συστήνεται πριν από την 32η εβδομάδα και για βραχυπρόθεσμη χρήση. Για περαιτέρω έρευνα προτείνεται η σύγκριση αυτών των δύο φαρμάκων ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους σε διάφορες εβδομάδες κύησης.

Επιπλέον θα μπορούσε να διερευνηθεί η πιθανή συνέργεια της νιφεδιπίνης ή της ινδομεθακίνης σε συνδυασμό με άλλα τοκολυτικά φάρμακα για βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και μειωμένες δοσολογίες. Η μεθοδολογία θα στηριχθεί σε πειραματικές μελέτες με συνδυασμό φαρμάκων για ανάλυση της συστατικότητας της μήτρας και των παρενεργειών.

Επίσης προτείνεται να γίνει μακροχρόνια παρακολούθηση των παιδιών για την αξιολόγηση της ανάπτυξης, της νευρολογικής υγείας και των καρδιακών επιπλοκών έτσι ώστε να εξεταστούν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στο νεογνό από τη χορήγηση τοκολυτικών όπως η νιφεδιπίνη και η ινδομεθακίνη κατά την κύηση.

Συστήνεται επίσης μια καλύτερη προσέγγιση ώστε να προσδιοριστούν οι γενετικοί ή άλλοι βιολογικοί δείκτες που θα μπορούσαν να προβλέψουν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων τοκόλυσης ή την πιθανότητα παρενεργειών τους. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με γενετικές μελέτες και αναλύσεις βιοδεικτών σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν τοκολυτικά φάρμακα.

Επιπρόσθετα προτείνεται η ανάπτυξη στρατηγικών για τη μείωση των εμβρυϊκών παρενεργειών από τη χορήγηση ινδομεθακίνης, όπως η στένωση του αρτηριακού πόρου (PDA), αναζητώντας έρευνες για την ασφαλή χορήγηση ινδομεθακίνης με ελεγχόμενες δόσεις ή πρόσθετες προφυλάξεις.

Τέλος πρέπει να ερευνηθεί και να συγκριθεί το κόστος της τοκολυτικής αγωγής με νιφεδιπίνη, ινδομεθακίνη και άλλες μεθόδους τοκόλυσης, σε συνδυασμό με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, μέσα από μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας σε διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα.



## Βιβλιογραφία

1. Alexander G.R, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States. *Clin Obstet Gynecol* 1998, 41(4):115-125
2. Saigal S, Doyle L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008,371:261-9.
3. Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th rev, vol. 1. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. Ananth C.V, Joseph K.S, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos A.M. 2005. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstetrics and Gynecology* 105(5 I):1084-1091.
5. Tampakoudis P., Tampakoudis G., Bondis J., Preterm labour: a therapeutic challenge, *Hellenic Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004,3(3):205-223.
6. Robinson J.N, Norwitz E.R: Current concepts in the management of preterm labor: Part 1. *Semin Perinatol* 2001, 25: 215.
7. Goldenberg R, Cliver S, Bronstein J, Cutter G, Andrews W, Mennemeyer S. 1994. Bed rest in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 84(1):131-136.
8. Wang H, Parry S, Macones G, Sammel M.D, Ferrand P.E, Kuivaniemi H, Tromp G, Halder I, Shriver M.D, Romero R, Strauss J.F III. 2004, Functionally significant SNP MMP8 pro-moter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Human Molecular Genetics* 13(21):2659-2669.
9. Adams M.M, Delaney K.M, Stupp P.W, McCarthy B.J, Rawlings J.S. 1997, The relationship of interpregnancy interval to infant birthweight and length of gestation among low-risk women, Georgia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1:48-62.
10. Mercier C, Ferrelli K, Howard D, Soll R, the Vermont Oxford Network Follow-up Study Group. 2005. Severe disability in surviving extremely low birth weight infants: The Vermont Oxford Network Experience. *PAS Reporter* 57:1620.
11. Newman R. 1997. The preterm prediction study: Impact of twin discordancy on neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176(1 Pt 2).
12. ΑντσακλήςΑ, 2008. *ΜαιευτικήκαιΓυναικολογία* 5:50-65.
13. Honest H, Bachmann L.M, Knox E.M, Gupta J.K, Kleijnen J, Khan K.S. 2004. The accuracy of various tests for bacterial vaginosis in predicting preterm birth: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 111(5):409-422.
14. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. 2005. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 84(6):516-525.

15. Simhan H.N, Caritis S.N. 2007. *New Engl.J. of Medicine*, 357: 479.
16. McDonald T.F, Pelzer S, Trautwein W: Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1994, 74:365.
17. Papatsonis D.N.M, Guus A.D: Nifedipine in the management of preterm labour: evidence from the literature. In *Preterm Birth*, RCOG Press 2004, 24:304.
18. Challis J.R, Matthews S.G, Gibb W: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000, 21:514.
19. Besinger R, Niebyl J, Keyes W.G: Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 164:981.
20. Norton M.E, Merrill J, Cooper B.A: Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Eng J Med* 1993, 329: 1602-07.
21. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. 1989. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstetrics and Gynecology* 73(4):576-582.
22. Lamont R, van Eyck J: Tocolysis with nifedipine or b-adrenergic agonists: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2002, 99: 518–519.
23. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B: Tocolysis with nifedipine or b -adrenergic agonists: a meta-analysis. *ObstetGynecol* 2001, 97; 840–847.
24. Haas D, Imperiale T, Kirkpatrick P, Klein R, Zollinger T, Golichowski A: Tocolytic therapy. A meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009, 3: 585–594.
25. Gaunekar N. N., Raman P., Bain E., Crowther C. A., Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. 2013, *Cochrane Database Syst.Rev.* 31:(10):CD004071.
26. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003927
27. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). *Preterm Labour and Birth*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Nov. Last Accessed Date: February 10, 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571>.
28. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017,210:217- 224.
29. Vogel JP, Oladapo OT, Manu A, Gülmezoglu AM, Bahl R. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health.* 2015;3:589-590.

30. Simhan H.N, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. UpToDate. [cited 2021 March 1] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor>
31. Erol SA, Kırbaş A, Engin Üstün Y. The Role of Tocolytic Agents and Calcium Channel Blockers (Nifedipine) In Preterm Birth Management. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*. 2020;17:621-628.
32. Kashanian M, Bahasadri S, Zolali B. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:192-195.
33. Rath W, Kehl S. Acute Tocolysis - a Critical Analysis of EvidenceBased Data. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78:1245-1255.
34. Dağdeviren G., Aksoy M., Çelik O.Y., Keleş A. , Çelen S., Çağlar A.T., Nifedipine and indomethacin in preventing preterm labor under 32 gestational weeks,*Gulhane Med J* 2022;64:79-83.
35. Ibrahim M. H , Elfaki T, Elhassan E. M, Abdelrahiem S. K, Adam I., The effectiveness of nifedipine/indomethacin combination therapy and nifedipine monotherapy for postponing preterm birth (25–34 weeks of gestation) in Sudanese women: a randomized clinical trial study protocol.*BMC Pregnancy and Childbirth* 2021, 21:457.
36. Macones G. A, Marder S.J, Clothier B, Stamilio D. M, The controversy surrounding indomethacin for tocolysis *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2001,184:(3), 264-272
37. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al. Cyclooxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD001992
38. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
39. ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2003,101:1039–47.
40. Gomez R, Romero R, Medina L, et al. 2005. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gyne-cology* 192:350-359.
41. Alexander GR, Slay M. 2002. Prematurity at birth: Trends, racial disparities, and epidemiology. *Mental Retardation & Developmental Disabilities Research Reviews* 8(4):215-220.

42. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογική Εταιρεία, Πρόωρος τοκετός Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 53, Ιούλιος 2021.
43. Π. Αντσανκλής, Α. Αντσανκλής, Ο ρόλος της τοκόλυσης στην αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού Ανασκόπηση βιβλιογραφίας, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2011, 28(1):10-19.
44. Κ. Πανταζής, Ε. Ασημακόπουλος, Ι.Ν. Μπόντης, Τοκόλυση σε πρόωρο τοκετό: Πάντα ασφαλής;Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας & Μαιευτικής, Τομ. 4, Τευχ. 1, 43-48, 2005.
45. Hendler I, Goldenberg RI, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 882- 86.