



Tokoliza u kobiet w trakcie porodu przedwczesnego

GREEN-TOP GUIDELINE NR 1B, LUTY 2011

1. Wprowadzenie

Poród przedwczesny, definiowany jako dokonujący się przed 37⁺⁶ tygodniem trwania ciąży (w Polsce granicę ciąży donoszonej wyznacza 37⁺⁰ tygodni trwania ciąży – przyp. tłum.), jest najważniejszym, pojedynczym czynnikiem determinującym wyniki położnicze w zakresie przeżycia i jakości życia noworodków.¹ W Wielkiej Brytanii śmiertelność wśród noworodków urodzonych przedwcześnie wyniosła w 2005 roku 42/1000 żywych urodzeń, dla porównania wskaźnik ten w grupie wszystkich żywych urodzeń wyniósł 5/1000.² W przypadku porodu przedwczesnego (przed 32 tygodniem ciąży) śmiertelność w pierwszym roku życia dziecka sięga 144/1000 żywych urodzeń w porównaniu ze wskaźnikiem rzędu 1,8/1000 żywych urodzeń wśród dzieci urodzonych w terminie (od 38⁺⁰ do 41⁺⁶ tygodnia trwania ciąży).² W Wielkiej Brytanii 1,4% porodów odbywa się przed 32 tygodniem ciąży, ale aż 51% wszystkich zgonów dzieci dotyczy tej grupy. Chociaż poród między 32⁺⁰ a 37⁺⁶ tygodniem związany jest z mniejszym ryzykiem niż przed 32 tygodniem ciąży, coraz częściej uznaje się, że także umiarkowane wcześniactwo wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu dziecka.^{2,3} Ryzyko zgonu lub zaburzeń ner-

wowo-czuciowych wzrasta wraz ze zmniejszeniem wieku ciążowego w chwili porodu.¹ Poród przedwczesny może stanowić dla rodziny olbrzymie obciążenie psychologiczne, społeczne i emocjonalne, jest także obciążeniem finansowym dla systemu opieki zdrowotnej.

Zapobieganie i prawidłowe postępowanie w przypadku porodu przedwczesnego mają istotne znaczenie przede wszystkim jako środki prowadzące do poprawy wyników położniczych i zdrowia noworodków. Jedną ze strategii profilaktyki porodu przedwczesnego jest zakładanie szwu szyjkowego i to zagadnienie zostało omówione w oddzielnych wytycznych Green-top Guideline.⁴ W wielu przypadkach porodu przedwczesnego próba leczenia tokolitycznego może być przeciwwskazana. Poród może być zbyt zaawansowany lub przedłużanie ciąży stanowić zagrożenie dla matki i płodu. Taka sytuacja występuje na przykład w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego lub oddzielenia łożyska. Zastosowane leczenie dotyczy przede wszystkim organizmu kobiety, dlatego należy się upewnić, że nie jest ono dla niej szkodliwe.

W hamowaniu czynności skurczowej macicy zastosowanie znajduje wiele leków. Obecnie stosowane obejmują agonistów receptora β -adrenergicznego, antagonistów kanału wapniowego i receptora oksytocynowego, inhibitory syntazy prostaglandyn, donory tlenu azotu oraz siarczan magnezu. Wobec braku dostatecznie wiarygodnych danych dotyczących praktyki klinicznej odchodzi się od stosowania hydrochlorku rytodryny, swego czasu szeroko wykorzystywanego w postępowaniu w przypadku porodu przedwczesnego. Siarczan magnezu jako lek tokolityczny zyskał popularność w Stanach Zjednoczonych i innych częściach świata, jednak w Wielkiej Brytanii rzadko znajduje zastosowanie z tych wskazań.

2. Cel i zakres wytycznych

Niniejsze wytyczne stanowią podsumowanie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków to-

Niniejsze wytyczne w imieniu Guidelines Committee Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotowali:

Miss L Duley, FRCOG, Leeds, Professor P Bennett, FRCOG, London i zrecenzowali:

BLISS (Babies Born too Soon, too Small, too Sick); Ferring Pharmaceuticals Ltd (UK); RCOG Consumers' Forum; Royal College of Midwives; Professor Z Alfirevic FRCOG, Liverpool; Professor KS Khan MRCOG, Birmingham; Mrs G Kumar MRCOG, Wrexham, North Wales; Mr KT Moriarty MRCOG, Warwickshire; Professor JE Norman FRCOG, Edinburgh, Scotland; Dr D Siassakos MRCOG, Bristol; Professor S Thornton FRCOG, Warwick; Mr DJ Tuffnell FRCOG, Bradford.

Głównymi recenzentami z ramienia Guidelines Committee byli: Dr TJA Shillito MRCOG, Leeds, Dr SK Surendran FRCOG, London, Dr JM Thomas MRCOG, London, Professor FM McAuliffe MRCOG, Dublin, Ireland.

Za ostateczną wersję odpowiada Guidelines Committee RCOG.

Jest to drugie wydanie wytycznych, które po raz pierwszy opublikowano w październiku 2002 roku pod tym samym tytułem.

kolitycznych stosowanych w przypadku porodu przedwczesnego i są wskazówką, jak dane te wykorzystywać w praktyce klinicznej.

Tokoliza jest postępowaniem zalecanym między innymi w przypadkach śródporodowych objawów zagrożenia płodu, upośledzonego wzrastania płodu oraz w celu ułatwienia próby zewnętrznego obrotu płodu do położenia główkowego. Te wskazania nie będą omawiane w niniejszym dokumencie. Interwencje mające na celu zapobieganie rozpoczęciu porodu przedwczesnego u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka jego wystąpienia oraz działania mające poprawić wyniki noworodków mogących urodzić się przedwcześnie, takie jak przedporodowe zastosowanie kortykosteroidów czy neuroprotektoryjne działanie siarczanu magnezu, także pozostają poza zakresem niniejszych wytycznych.

3. Identyfikacja dowodów i ich ocena

Niniejsze wytyczne RCOG zostały opracowane zgodnie ze standardami dotyczącymi tworzenia RCOG Green-top Guidelines. W poszukiwaniu odpowiednich kontrolowanych badań randomizowanych, systematycznych przeglądów i metaanaliz, opublikowanych od czasu ukazania się poprzedniej edycji wytycznych, dokonano przeglądu zasobów biblioteki Cochrane (włączając Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Control Register of Controlled Trials), Database of Abstracts of Reviews and Effects, Embase, ACP Journal Club oraz Medline, włączając cytowania prac będących w trakcie procesu publikacji i inne, dotychczas nieindeksowane. Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych od 2000 do września 2010 roku. Bazy danych przeszukano, stosując odpowiednie terminy MeSH, włączając nagłówki wszystkich podrozdziałów. Poszukiwane terminy to: „poród przedwczesny”, „tokoliza”, „tokolityczne”, „β-agoniści”, „antagoniści kanału wapniowego”, „siarczan magnezu”, „donory tlenu azotu”, „antagoniści receptora oksycytynowego”, „inhibitory syntazy prostaglandyn” oraz „skurcze macicy + hamowanie”. Przeszukiwanie ograniczono do prac dotyczących ludzi, opublikowanych w języku angielskim. Odpowiednie wytyczne i przeglądy uzyskano także po przeszukaniu zasobów National Library for Health oraz National Guidelines Clearing House.

4. Zastosowanie leków tokolitycznych u kobiet w trakcie porodu przedwczesnego

4.1. CZY TOKOLIZA ZAPOBIEGA PORODOWI PRZEDWCZESNEMU?

Zastosowanie leków tokolitycznych związane jest z przedłużeniem czasu trwania ciąży do 7 dni, jednak nie ma znaczącego wpływu na poród przedwczesny, a wpływ na zachorowalność okołoporodową i zachorowalność noworodków jest niejasny.

Nie ma jasnych dowodów na to, że leki tokolityczne poprawiają wyniki, stąd nie jest błędem odstąpienie od ich stosowania. Należy jednak rozważyć ich zastosowanie, jeśli zysk w postaci kilku dni pozwoliłby uzyskać inne korzyści, takie jak na przykład zakończenie kursu glikokortykosteroidów lub transport *in utero*. [A]

W przeglądzie systematycznym analizie poddano 17 badań (2800 kobiet) porównujących zastosowanie tokolizy z brakiem leczenia lub stosowaniem placebo.⁵ W wielu badaniach utrzymano leczenie po wyhamowaniu czynności skurczowej. W części badań wykluczono z analizy pacjentki, u których doszło do pęknięcia błon płodowych, w innych włączano je do analizy. Najczęściej ocenianym lekiem była rytodryna. Rytodryna ma przede wszystkim działanie związane z pobudzaniem receptorów β typu 2, co prowadzi do zmniejszenia aktywności skurczowej mięśnia macicy, błony mięśniowej ściany tętnic i oskrzeli. Inne leki tokolityczne poddane ocenie w wymienionych badaniach to: izoksupryna, terbutalina, siarczan magnezu, indometacyna i atozyban. Ogólnie zastosowanie leków tokolitycznych wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka porodu w ciągu 24 h (iloraz szans [odds ratio, OR] 0,47; 95% przedział ufności [PU] 0,29-0,77), w ciągu 48 h (OR 0,57; 95% PU 0,38-0,83) oraz w ciągu 7 dni (OR 0,60; 95% PU 0,38-0,95). Działanie β-agonistów, indometacyny i atozybanu okazało się istotne statystycznie, natomiast w przypadku siarczanu magnezu takiej istotności nie uzyskano. Należy zauważyć, że żaden z leków nie wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem częstości porodów przed 30 tygodniem ciąży (OR 1,33; 95% PU 0,53-3,33), przed 32 tygodniem ciąży (OR 0,81; 95% PU 0,61-1,07) ani przed 37 tygodniem ciąży (OR 0,17; 95% PU 0,02-1,62). [Poziom dowodów 1+]

Od czasu publikacji powyższego przeglądu ukazały się wyniki trzech kolejnych badań kontrolowanych placebo. W największym z nich porównano atozyban z placebo (531 kobiet).⁶ Dane pochodzące z tego badania pozostają w zgodzie z wynikami przedstawionego powyżej przeglądu systematycznego, chociaż nie w każdym przypadku odnotowano czas, jaki minął od włączenia leczenia do porodu (dane te odnotowano tylko dla grupy kobiet, które nie otrzymały innego, alternatywnego leku tokolitycznego). Nie stwierdzono, aby leczenie miało ewidentny wpływ na poród przed 37 tygodniem ciąży (ryzyko względne [relative risk, RR] 1,17; 95% PU 0,99-1,37) ani przed 28 tygodniem ciąży (RR 2,25; 95% PU 0,80-6,35).^{6,7} Do drugiego badania włączono 158 kobiet i porównano plastry uwalniające triazotan glicerolu (nitrogliceryna) z plastrami placebo.⁸ Nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku porodów w ciągu 48 h (RR 0,92; 95% PU 0,53-1,58) ani przed 37 tygodniem ciąży (RR 1,01; 95% PU 0,73-1,40) mię-

dzy grupami. W trzecim badaniu porównano triazotan glicerolu z placebo (33 pacjentki), jednak próba okazała się zbyt mała, aby wyciągnąć wiążące wnioski dotyczące możliwych korzyści lub ryzyka stosowania nitrogliceryny.⁹ [Poziom dowodów 1+]

W bardziej aktualnym przeglądzie, w którym przeanalizowano 10 badań (904 kobiety), porównano tokolizę z placebo.¹⁰ Kryteria włączenia ograniczały analizowane badania do tych, w których średni wiek ciążowy w chwili randomizacji zawierał się w przedziale 28-32 tygodni, jednak zastosowane metody nie pozwoliły na obliczenie całkowitego wskaźnika wystąpienia danego zdarzenia. Z analizy wyciągnięto jednak wniosek, że zastosowanie leku tokolitycznego, w przeciwieństwie do placebo lub braku leczenia, spowodowało wydłużenie czasu do porodu zarówno o 48 h, jak i o 7 dni. Podsumowując, wyniki wymienionych badań wykazują, że leki tokolityczne zmniejszają prawdopodobieństwo porodu w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Większość kobiet, które wzięły udział w badaniu, było w ciążach pojedynczych. [Poziom dowodów 1+]

4.2 CZY ZASTOSOWANIE LEKÓW TOKOLITYCZNYCH ZAPOBIEGA ZGONOM I ZACHOROWALNOŚCI W OKRESIE PERINATALNYM LUB NOWORODKOWYM?

Zastosowanie leków tokolitycznych nie wiąże się z ewidentnym zmniejszeniem śmiertelności i zachorowalności perinatalnej ani zachorowalności noworodków. [A]

Tokoliza nie wiązała się z wyraźnym zmniejszeniem śmiertelności w okresie perinatalnym (OR 1,22; 95% PU 0,84-1,78) ani zachorowalności związanej z powikłaniami wcześniactwa, na przykład z zespołem zaburzeń oddychania (OR 0,82; 95% PU 0,64-1,07) lub krwawieniami dokomorowymi (OR 0,73; 95% PU 0,46-1,15).⁵ [Poziom dowodów 1+]

Wśród trzech badań opublikowanych po ukazaniu się tego przeglądu w badaniu porównującym atozyban i placebo nie stwierdzono wyraźnych różnic w śmiertelności okołoporodowej między grupami (RR 2,25; 95% PU 0,79-6,40).⁶ W prowadzonej przez rok obserwacji stwierdzono jednak, mimo szerokiego przedziału ufności, zwiększenie wskaźnika zgonów w pierwszym roku życia w grupie otrzymującej atozyban (RR 6,15; 95% PU 1,39-27,22).⁷ Wy tłumaczeniem tego może być nierównomierna alokacja do badanych grup, z większą liczbą kobiet na wcześniejszych etapach ciąży (poniżej 26 tygodni) przydzielonych do grupy otrzymującej atozyban. Inną hipotezą jest blokada przez atozyban receptorów wazopresynowych u płodu, co mogło doprowadzić do zmian objętości płynu owodniowego, zaburzeń rozwoju nerek płodu i, w konsekwencji, niedorozwoju płuc

płodu.⁷ Chociaż atozyban jest w Wielkiej Brytanii zarejestrowany w postępowaniu w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego, dane na temat odległych wyników u dzieci eksponowanych na jego działanie *in utero* są niewystarczające. [Poziom dowodów 1+]

W badaniu porównującym plastry uwalniające nitroglicerynę z placebo odnotowano kilka zgonów perinatalnych (0/74 w grupie nitrogliceryny w porównaniu z 3/79 w grupie placebo). Pierwotnymi punktami końcowymi w tym badaniu było wystąpienie jednego lub kilku z następujących powikłań: przewlekła choroba płuc, martwicze zapalenie jelit, znaczące krwawienia dokomorowe, leukomalacja okołokomorowa lub zgon okołoporodowy. Zastosowanie triazotanu glicerolu wiązało się z ograniczeniem występowania tych powikłań, a zależność ta była na granicy istotności statystycznej (RR 0,29; 95% PU 0,09-1,00). [Poziom dowodów 1+]

Chociaż zastosowanie tokolizy zmniejsza odsetek porodów w ciągu 7 dni od włączenia leczenia, nie ma to odzwierciedlenia w ogólnym wpływie na śmiertelność okołoporodową lub poważne powikłania u noworodków. W badaniach obserwuje się niewielkie zmiany w częstości występowania tych powikłań, możliwy jest zarówno jej wzrost, jak i zmniejszenie. Niepokojąca jest obserwacja wskazująca na zwiększenie śmiertelności w pierwszym roku życia wśród dzieci związana ze stosowaniem atozybanu w porównaniu z placebo. Aby wiarygodnie wykazać niewielkie różnice w skutkach działania leku mogących wystąpić w krótkim czasie, konieczne jest przeprowadzenie szeroko zakrojonych badań randomizowanych, z kilkuletnią późniejszą obserwacją dzieci, co pozwoli ocenić potencjalny wpływ na rozwój psychoruchowy i śmiertelność dzieci. W przypadku innych leków tokolitycznych brakuje danych na temat odległych skutków ich działania.

Brak wyraźnego wpływu leków tokolitycznych na istotne wyniki perinatalne można tłumaczyć czterema prawdopodobnymi przyczynami. Po pierwsze, badania mogły objąć zbyt wiele kobiet, u których ciąża była już na tyle zaawansowana, że ewentualne przedłużenie czasu jej trwania miało niewielki wpływ na uzyskanie potencjalnych korzyści dla płodu. Po drugie, do badań mogły zostać zakwalifikowane ciężarne, u których nie występowało rzeczywiste zagrożenie porodem przedwczesnym. Po trzecie, czas, jaki zyskano dzięki włączeniu tokolizy, mógł nie zostać wykorzystany do wdrożenia innych korzystnych dla płodu procedur, takich jak zastosowanie glikokortykosteroidów lub transport do ośrodka o wyższym stopniu opieki neonatologicznej. Po czwarte, należy wziąć pod uwagę możliwe bezpośrednie lub pośrednie działania niepożądane leków tokolitycznych (włączając przedłużanie trwania ciąży w sytuacji, kiedy jest to szkodliwe dla płodu), które mogą niwelować korzystne działania związane z ich stosowaniem.

5. Kiedy należy stosować leki tokolityczne?

Leczenie tokolityczne należy rozważyć u kobiet z podejrzeniem porodu przedwczesnego, u których poza tym ciąża przebiegała bez powikłań. Nie jest błędem odstąpienie od stosowania leków tokolitycznych. [B]

Kobietami, u których można spodziewać się największych korzyści z zastosowania leczenia tokolitycznego, są ciężarne z zagrażającym porodem przedwczesnym na wczesnych etapach ciąży, wymagające transportu do ośrodka dysponującego oddziałem intensywnej opieki neonatologicznej oraz te, u których jeszcze nie zakończono pełnego kursu glikokortykosteroidów. [✓]

Nie należy stosować leków tokolitycznych, jeśli istnieją przeciwwskazania do kontynuowania ciąży. [✓]

Wobec braku jasných dowodów, że stosowanie leków tokolitycznych poprawia wyniki w porodach przedwczesnych, rozsądne wydaje się odstąpienie od ich stosowania.¹¹ Kobietami, które najprawdopodobniej najbardziej skorzystają z włączenia leków tokolitycznych, są ciężarne z zagrażającym porodem przedwczesnym na wczesnych etapach ciąży, ciężarne wymagające transportu do ośrodka dysponującego oddziałem intensywnej opieki neonatologicznej oraz te, u których nie zakończono pełnego kursu glikokortykosteroidów. W takich sytuacjach należy rozważyć zastosowanie leków tokolitycznych pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do przedłużania ciąży. [Poziom dowodów 1+]

Tokolizę można rozważyć u ciężarnych z podejrzeniem porodu przedwczesnego z ciążą dotychczas niepowikłaną. Jakikolwiek przeciwwskazanie do przedłużania ciąży jest jednocześnie przeciwwskazaniem do stosowania leczenia tokolitycznego. Są to na przykład: letalna wada płodu lub zaburzenia chromosomowe, zakażenie wewnątrzmaciczne, ciężki stan przedrzucawkowy, przedwczesne oddzielenie łożyska, duże rozwarście szyjki macicy oraz wykładniki zagrożenia płodu lub niewydolności łożyska. Względne przeciwwskazania obejmują umiarkowane krwawienie z dróg rodnych spowodowane łożyskiem przodu, wątpliwe zapisy KTG, opóźnienie wzrastania płodu oraz ciążę wielopłodową.

Aktualnie w świetle braku dowodów wskazujących, że tokoliza wiąże się z istotnymi krótkoterminowymi korzyściami dla dziecka, wobec możliwości szkodliwego działania leków na matkę oraz braku wiarygodnej informacji na temat odległych wyników, należy omówić z ciężarną i jej partnerem aktualny stan wiedzy, a ich opinia powinna zostać uwzględniona w decyzjach dotyczących dalszego postępowania. Decyzję dotyczącą włączenia leczenia tokolitycznego powinien podejmować doświadczony położnik.

6. Czy któryś z leków tokolitycznych jest skuteczniejszy w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu niż inne?

W opóźnieniu porodu do 7 dni podobną skuteczność wykazują nifedypina i atozyban. [A]

W porównaniu z agonistami receptora β nifedypina wiąże się z poprawą wyników neonatologicznych, chociaż nie ma danych dotyczących odległych następstw jej stosowania. [A]

Rytodryna i atozyban są lekami zarejestrowanymi w Wielkiej Brytanii do postępowania w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego. Mimo że stosowanie nifedypiny w przypadku porodu przedwczesnego jest niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami,¹² zaletami tej terapii są możliwość podawania doustnego i niska cena.

Porównanie skuteczności różnych leków tokolitycznych było przedmiotem wielu badań. Agoniści receptorów β , w porównaniu z placebo, zmniejszają ryzyko porodu w ciągu 48 h (11 badań, 1320 kobiet, RR 0,63; 95% PU 0,53-0,75),¹³ jednak nie ma dowodów wskazujących, aby te leki były skuteczniejsze w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu niż inne tokolityki.^{14,15} [Poziom dowodów 1+]

Przegląd bazy Cochrane, w którym porównywano antagonistów kanału wapniowego z innymi lekami tokolitycznymi, objął 12 badań i 1029 kobiet.¹⁴ W dziesięciu z tych badań ocenianym antagonistą kanału wapniowego była nifedypina podawana doustnie, w ośmiu lekiem porównywanym była rytodryna podawana dożylnie. Antagoniści kanału wapniowego, bardziej niż inne leki tokolityczne, wiążą się ze zmniejszeniem liczby kobiet rodzących w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia (RR 0,76; 95% PU 0,60-0,97) i przed 34 tygodniem ciąży (RR 0,83; 95% PU 0,69-0,99). [Poziom dowodów 1+]

Atozyban, antagonist receptoru oksytocynowego, porównano z agonistami receptora β w czterech badaniach, które objęły 1044 kobiety.⁷ Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między grupami zarówno w aspekcie porodu w ciągu 48 h (RR 0,98; 95% PU 0,68-1,41), jak i w ciągu 7 dni (RR 0,91; 95% PU 0,69-1,20). Nie porównywano atozybanu z antagonistami kanału wapniowego w badaniach randomizowanych. Na podstawie wyników systematycznego przeglądu, w którym wykorzystano skorygowane, pośrednie porównanie między atozybanem i nifedypiną, stwierdzono, że nifedypina wiązała się z nieistotnym statystycznie trendem wydłużania czasu do porodu o 48 h.¹⁶ [Poziom dowodów 1+]

Cyklooksigenaza (cyclo-oxygenase, COX) jest enzymem biorącym udział w szlaku wytwarzania prostaglandyn, będących ważnym czynnikiem wywołującym i podtrzymującym poród. Wysunięto hipotezę, że inhibitory indukowanego enzymu COX-2 mogą być skutecznym tokolitykiem o nielicznych działaniach niepożądanych dla płodu. Inhibitorem COX najczęściej stosowanym w tokolizie jest indometacyna. W przeglądzie bazy Cochrane zidentyfikowano osiem badań, w których uczestniczyło 557 kobiet, porównujących inhibitory COX z innymi lekami tokolitycznymi (agonistami receptorów β lub siarczanem magnezu).¹⁷ Zahamowanie aktywności COX zmniejszyło częstość porodów przedwczesnych przed 37 tygodniem ciąży (3 badania, 168 kobiet; RR 0,53; 95% PU 0,31-0,94). Krótkotrwałe stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w trzecim trymestrze ciąży wiąże się z istotnym zwiększeniem ryzyka przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego.¹⁸ Istnieją dwa badania porównujące inhibitory COX-2 z siarczanem magnezu w przypadkach konieczności pilnego zastosowania tokolizy.^{19,20} W żadnym z nich nie stwierdzono różnicy między doustnymi inhibitorami COX-2 a dożylnie stosowanym siarczanem magnezu w opóźnieniu porodu przedwczesnego. Nie ma jednak dowodów wskazujących, że siarczan magnezu sam w sobie zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego. Rofekoksyl, inhibitor COX-2, porównano w randomizowanym badaniu kontrolowanym z placebo w profilaktyce porodu przedwczesnego.²¹ Wykazano w nim, że lek ma istotne, chociaż odwracalne, działanie na czynność nerek płodu oraz przewod tętniczy, nie zmniejsza ryzyka porodu przedwczesnego przed 32 tygodniem ciąży, zwiększa natomiast to ryzyko po zaprzestaniu leczenia po 32 tygodniu ciąży. Wobec powyższych danych nie dysponujemy dowodami wskazującymi, że inhibitory COX-2 zmniejszają ryzyko porodu przedwczesnego. [Poziom dowodów 1+]

Nitrogliceryna, będąca donorem tlenu azotu, była porównywana z rytodryną, salbutamolem oraz siarczanem magnezu.²² Chociaż stwierdzono zmniejszenie częstości porodów przed 37 tygodniem ciąży (trzy badania, 391 kobiet; OR 0,53; 95% PU 0,35-0,81), takiej zależności nie obserwowano w przypadku porodów przed 32-34 tygodniem ciąży. [Poziom dowodów 1+]

Roli siarczanu magnezu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu poświęcono 23 badania, w których wzięło udział łącznie 2036 kobiet.¹⁵ Nie ma jasnych dowodów, że jego zastosowanie zmniejsza ryzyko porodu przedwczesnego, chociaż podawanie siarczanu magnezu ciężarnym z zagrożeniem porodem przedwczesnym zmniejsza ryzyko porażenia mózgowego (RR 0,68; 95% PU 0,54-0,87; pięć badań, 6145 dzieci).²³ Kobieta zagrożona porodem przedwczesnym powinna otrzy-

mać siarczan magnezu w 24-godzinnym wlewie w celu zmniejszenia ryzyka porażenia mózgowego u dziecka. [Poziom dowodów 1+]

7. Porównanie różnych leków tokolitycznych stosowanych w porodzie przedwczesnym pod kątem działań niepożądanych u ciężarnych

Agonistów receptora β charakteryzuje częste występowanie działań niepożądanych. Nifedypina, atozyban oraz inhibitory COX powodują mniej różnych działań niepożądanych, które występują rzadziej niż w przypadku β -agonistów, jednak nie ma danych porównujących działania niepożądane trzech wymienionych leków. [A]

Stosowanie kilku leków tokolitycznych wydaje się związane z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, dlatego należy tego unikać. [B]

W chwili podjęcia decyzji o zastosowaniu leku tokolitycznego najlepszym wyborem byłby lek o największej skuteczności i narażający na jak najmniej działań niepożądanych zarówno w aspekcie krótko-, jak i długoterminowym. Rytodryna była w przeszłości szeroko stosowana w Wielkiej Brytanii i wciąż nie straciła na popularności w niektórych częściach świata. Została gruntownie przebadana w wielu pracach, ale podobnie jak wszystkich agonistów receptora β , cechuje ją wiele uciążliwych, a często poważnych lub zagrażających życiu, działań niepożądanych u ciężarnej.^{13,24} Z tego powodu w ostatnich latach poświęca się dużo uwagi wynalezieniu bezpieczniejszej alternatywy dla tego leku.

Typowe działania niepożądane obserwowane przy porównywaniu β -agonistów z placebo obejmują kołatanie serca (odpowiednio 38 vs 4%), drżenia (39 vs 4%), nudności lub wymioty (21 vs 12%), bóle głowy (19 vs 5%), bóle w klatce piersiowej (10 vs 1%) oraz duszność (14% vs 3%).¹³ Kobiety przydzielone do grupy otrzymującej agonistów receptora β o wiele częściej rezygnowały z leczenia z powodu działań niepożądanych niż otrzymujące placebo (pięć badań, 1081 kobiet; RR 11,38; 95% PU 5,21-24,86).¹³ Podczas stosowania β -agonistów odnotowano rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu, działania niepożądane. Opisano także nieliczne przypadki zgonów matek związane ze stosowaniem tych leków. Dobrze udokumentowanym powikłaniem jest obrzęk płuc, zwykle związany z towarzyszącym leczeniu intensywnym nawadnianiem dożylnym. W systematycznym przeglądzie odnotowano jeden przypadek obrzęku płuc wśród 852 kobiet (1/425 kobiet leczonych agonistami receptora β w porównaniu z 0/427 otrzymujących placebo).¹³ [Poziom dowodów 1+]

W przypadku innych leków tokolitycznych odnotowuje się mniej działań niepożądanych zdarzających się rzadziej niż przy stosowaniu agonistów receptorów β . W żadnym z badań nie porównywano antagonistów kanału wapniowego z placebo w postępowaniu w przypadku porodu przedwczesnego.¹⁴ W porównaniu z innymi lekami tokolitycznymi (w większości badań porównywano je z rytodryną) antagoniści kanału wapniowego związani są z mniejszą liczbą działań niepożądanych (RR 0,32; 95% PU 0,24-0,41), rzadziej też konieczne jest przerwanie leczenia z ich powodu (RR 0,14; 95% PU 0,05-0,36).¹⁴ Odnotowane działania niepożądane nifedypiny, najczęściej stosowanego antagonisty kanału wapniowego, obejmują uderzenia gorąca i zaczerwienie twarzy, kołatanie serca, nudności i wymioty oraz hipotensję.^{25,26} Nifedypina jest przeciwwskazana u kobiet z chorobami serca i powinna być ostrożnie stosowana u ciężarnych chorych na cukrzycę lub w ciąży wielopłodowej ze względu na ryzyko obrzęku płuc.¹² [Poziom dowodów 1+]

Odnotowane działania niepożądane atozybanu to: nudności (11 w przypadku atozybanu vs 5% dla placebo), wymioty (3 vs 4%), bóle głowy (5 vs 7%), w klatce piersiowej (1 vs 4%) i duszność (0,4 vs 3%).⁵ Jedynie nudności były objawem występującym statystycznie częściej w grupie otrzymującej atozyban (OR 2,28; 95% PU 1,26-4,13).⁵ Kobiety otrzymujące lek częściej rezygnowały z leczenia z powodu działań niepożądanych niż grupy placebo (dwa badania, 613 kobiet; RR 4,02, 95% PU 2,05-7,85).⁷ Częstym powodem zaprzestania leczenia były reakcje w miejscu wstrzyknięcia leku.⁶ W porównaniu z agonistami receptora β mniej kobiet z grupy leczonej atozybanem rezygnowało z leczenia z powodu działań niepożądanych (RR 0,04; 95% PU 0,02-0,11, liczba chorych, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu końcowemu, wyniosła 6; 95% PU 5-7). Nie porównywano atozybanu z antagonistami wapnia w badaniach randomizowanych. Cukrzyca i choroby serca nie stanowią przeciwwskazania do leczenia atozybanem. [Poziom dowodów 1+]

Inhibitory COX są dobrze tolerowane przez ciężarne. W porównaniu z placebo nie stwierdzono wyraźnego działania wymagającego zaprzestania leczenia (trzy badania, 101 kobiet; RR 1,58; 95% PU 0,66-3,78).¹⁷ W porównaniu z innymi lekami tokolitycznymi stosowanie inhibitorów COX rzadziej wymagało zaprzestania leczenia ze względu na działania niepożądane u ciężarnych (pięć badań, 355 kobiet; RR 0,07; 95% PU 0,02-0,29).¹⁷ [Poziom dowodów 1+]

W porównaniu z rytodryną, salbutamolem i siarczanem magnezu u kobiet otrzymujących nitroglicerynę, będącą

donorem tlenu azotu, obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych (z wyjątkiem bólów głowy). Bóle głowy występowały w tej grupie istotnie częściej.²²

Siarczan magnezu również związany jest z pewnymi działaniami niepożądanymi u kobiet, jednak biorąc pod uwagę jego brak skuteczności w leczeniu porodu przedwczesnego, nie należy go stosować.¹⁵

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy unikać stosowania jednego rodzaju leku tokolitycznego w połączeniu z innym.²⁴ [Poziom dowodów 2++]

8. Porównanie różnych leków tokolitycznych stosowanych w porodzie przedwczesnym pod kątem działań niepożądanych dla płodu

Działania niepożądane różnych leków tokolitycznych dla płodu nie są jasno określone. Większość leków porównywano z β -agonistami. Brak wystarczających danych zgromadzonych w okresie długotrwałej obserwacji nie pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dotyczących działań niepożądanych którejkolwiek z tych leków u dziecka. [B]

Antagoniści kanału wapniowego, w porównaniu z innymi lekami tokolitycznymi, związani byli z rzadszym występowaniem zaburzeń oddechowych u noworodka (RR 0,63; 95% PU 0,46-0,88), martwiczego zapalenia jelit (RR 0,21; 95% PU 0,05-0,96), krwawień dokomorowych (RR 0,59; 95% PU 0,36-0,98).¹⁴ Nie stwierdzono też wyraźnej różnicy między badanymi grupami w częstości występowania martwych urodzeń (RR 3,00; 95% PU 0,13-71,07) ani zgonów noworodków (RR 1,40; 95% PU 0,63-3,12).¹⁴ [Poziom dowodów 1+]

Nifedypina, najczęściej stosowany lek z grupy antagonistów kanału wapniowego, przechodzi przez łożysko, nie wiadomo jednak, czy jej działanie na płód powoduje odległe skutki. W badaniach na zwierzętach z zastosowaniem bardzo dużych dawek leku stwierdzono zaburzenia w przepływie krwi w łożysku i naczyniach płodowych oraz nieprawidłowy rozwój palców.¹⁴ U ludzi nie obserwowano żadnych swoistych wad wrodzonych związanych ze stosowaniem antagonistów kanału wapniowego. [Poziom dowodów 2+]

Atozyban, antagonistę receptora oksytocynowego, porównywano z agonistami receptorów β w 4 badaniach, w których udział wzięły 1044 kobiety.⁷ Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania zgonów noworodków (RR 0,70; 95% PU 0,27-1,81) ani ich zachorowalności. Jediną obserwowaną różnicą było zwiększenie liczby noworodków

z masą urodzeniową poniżej 1500 g u kobiet otrzymujących atozyban (RR 1,96; 95% PU 1,15- 3,35).⁷ Antagonistów receptora oksytocynowego nie porównywano w badaniach randomizowanych z antagonistami kanału wapniowego. Na podstawie systematycznego przeglądu wykorzystującego skorygowane pośrednie porównanie między nifedypiną i atozybanem stwierdzono, że stosowanie nifedypiny wiązało się z rzadszym występowaniem zaburzeń oddychania noworodków, ale dane te były niewystarczające, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat innych przyczyn zachorowalności i śmiertelności noworodków.¹⁶ [Poziom dowódów 1-]

Inhibitory COX przechodzą przez łożysko, a potencjalne objawy niepożądane dla płodu obejmują przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego z następowym nadciśnieniem płucnym, przetrwały przewód tętniczy, martwicze zapalenie jelit oraz krwawienia dokomorowe. Badania, które dotychczas przeprowadzono, cechowała zbyt mała liczba uczestniczek, aby czerpać z nich wiarygodne informacje na temat potencjalnego działania leków na dziecko.^{17,27}

Zastosowanie siarczanu magnezu w zapobieganiu porodowi przedwczesnemu oceniono w 23 badaniach, w których wzięło udział 2036 kobiet.¹⁵ Na podstawie tych badań stwierdzono, że ekspozycja na siarczan magnezu wiązała się ze zwiększeniem ryzyka zgonu płodu, noworodka i niemowlęcia (siedem badań, 727 dzieci; RR 2,82; 95% PU 1,20-6,62). [Poziom dowódów 1+]

9. Jakie są zalecane schematy dawkowania nifedypiny i atozybanu?

Sugerowana dawka początkowa nifedypiny wynosi 20 mg doustnie, następnie 10-20 mg trzy do czterech razy na dobę, w zależności od aktywności skurczowej macicy w trakcie 48-godzinnej obserwacji. Całkowita dawka przekraczająca 60 mg wydaje się wiązać z 3-4-krotnym zwiększeniem częstości działań niepożądanych. [✓]

Sugerowana dawka atozybanu to początkowo bolus 6,75 mg podany w ciągu minuty, następnie wlew dożylny 18 mg/h przez 3 h, po których dawkę zmniejsza się do 6 mg/h i kontynuuje wlew do 45 h (do dawki maksymalnej 330 mg). [✓]

Nie ma zgody w kwestii idealnego schematu dawkowania nifedypiny stosowanej w ramach tokolizy. Rozsądne wydaje się zalecenie wstępnej dawki 20 mg, a następnie 10-20 mg podawanych trzy do czterech razy na dobę, w zależności od aktywności skurczowej macicy.¹² Dawka całkowita przekraczająca 60 mg wydaje się wiązać

z 3-4-krotnym zwiększeniem częstości takich działań niepożądanych, jak bóle głowy i hipotensja.²⁶

W przypadku atozybanu zalecany schemat stosowania obejmuje trzy etapy: początkową dawkę 6,75 mg podaną w ciągu 1 minuty, następnie wlew z prędkością 18 mg/h przez 3 h, po których dawkę zmniejsza się do 6 mg/h i kontynuuje wlew do 45 h (do dawki maksymalnej 330 mg).¹² W obu przypadkach leczenie trwa 48 h.

10. Jaka jest relacja kosztów do skuteczności leczenia tokolitycznego w porodzie przedwczesnym?

Nie ma danych na temat analizy efektywności kosztowej leczenia tokolitycznego, ale wiadomo, że cena atozybanu dziesięciokrotnie przekracza cenę nifedypiny.

Koszt atozybanu jest istotnie większy niż cena nifedypiny czy innych leków tokolitycznych, takich jak inhibitory COX czy agonści receptora β . Koszt leku przy standardowym 48-godzinnym leczeniu wynosi 494 funty,¹² w porównaniu z 1 funtem w przypadku nifedypiny¹² i 50 funtami za rytodrynę.¹⁸ Nie ma danych na temat analizy efektywności kosztowej leczenia, ale koszty te powinny być brane pod uwagę wraz ze spodziewanymi korzyściami i potencjalnymi działaniami niepożądanymi danego leku.

Analiza decyzji na podstawie kosztów przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych, w której porównano terbutalinę, siarczan magnezu, indometacynę oraz nifedypinę, doprowadziła do stwierdzenia, że najtańszą opcję stanowi leczenie indometacyną i nifedypiną.²⁸ W podobnej analizie przeprowadzonej w Niemczech porównano atozyban z agonistami receptora β i stwierdzono, że ten pierwszy stanowi tańszą opcję. W przypadku Wielkiej Brytanii istotne byłoby porównanie atozybanu z nifedypiną.

11. Czy należy stosować tokolizę w ciąży wielopłodowej?

Dostępne dowody są niewystarczające, aby formułować konkretne wnioski rozstrzygające, czy tokoliza ma korzystne działanie w porodzie przedwczesnym w ciąży wielopłodowej. [✓]

Brakuje swoistych dowodów potwierdzających korzystną rolę leczenia tokolitycznego w porodzie przedwczesnym ciąży wielopłodowej, chociaż zarówno nifedypina, jak i atozyban są szeroko stosowane w takich sytuacjach. W serii przypadków zasugerowano związek między zastosowaniem nifedypiny w ciąży wielopłodowej a obrzękiem płuc,³⁰ wskazując na atozyban jako lek preferowany w tej sytuacji, chociaż zależności tej nie potwierdzono w prospektywnym badaniu kohortowym.²⁴

12. Czy warto podtrzymywać leczenie tokolityczne?

Dostępne dowody są niewystarczające, aby formułować konkretne wnioski rozstrzygające, czy podtrzymywanie leczenia tokolitycznego w przypadku porodu przedwczesnego ma wartość. Leczenie podtrzymujące nie jest zatem zalecane. [A]

W systematycznym przeglądzie różnych rodzajów terapii podtrzymującej w przypadku porodu przedwczesnego i porównaniu ich z placebo lub brakiem leczenia nie znaleziono wyraźnych dowodów na wpływ tego postępowania na poród przedwczesny i jego następstwa (12 badań, 1590 kobiet).³¹ W przeglądzie Cochrane dotyczącym agonistów receptorów β stosowanych jako leczenie podtrzymujące w przypadku porodu przedwczesnego i porównaniu ich z placebo lub brakiem leczenia, znalazło się osiem badań, które objęły 994 kobiety.³² Nie stwierdzono wyraźnej różnicy w częstości porodów przedwczesnych (przed 37 tygodniem ciąży) (cztery badania, 384 kobiety; RR 1,08; 95% PU 0,88-1,32) ani innych wykładników zachorowalności noworodków i ich śmiertelności. W jednym z badań, w którym wzięło udział 513 kobiet, porównano leczenie podtrzymujące antagonistą receptora oksytocynowego (w tym konkretnym badaniu był to atozyban stosowany podskórnie) z placebo (513 kobiet).³³ Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między grupami w częstości porodów przedwczesnych (RR 0,89; 95% PU 0,71-1,12) ani w żadnych innych istotnych wynikach. Tylko w jednym badaniu, obejmującym 74 kobiety, oceniono zastosowanie antagonistów kanału wapniowego w leczeniu podtrzymującym, jednak wyniki tego badania nie wystarczają, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wiarygodne wnioski.³⁴ Podobnie jedno badanie (100 kobiet) oceniające skuteczność siarczanu magnezu w terapii podtrzymującej stanowi zbyt małą próbę dla wyciągnięcia wiarygodnych wniosków.³⁵ [Poziom dowódów 1+]

13. Podsumowanie

Zastosowanie leków tokolitycznych nie wiąże się z ewidentnym zmniejszeniem śmiertelności okołoporodowej i noworodkowej ani zachorowalności noworodków. Głównym rezultatem działania leków tokolitycznych u kobiet z zagrożającym porodem przedwczesnym jest zmniejszenie liczby porodów, do których dochodzi w ciągu 48 h lub 7 dni od rozpoczęcia leczenia. Dane na temat odległych skutków leczenia są skąpe. Możliwe, że u wybranych kobiet, na przykład wymagających przetransportowania do ośrodka opieki neonatologicznej lub potrzebujących czasu na dokończenie kursu glikokortykosteroidów, leczenie tokolityczne może przynieść wymierne korzyści. Nie zostały jednak one ocenione formalnie w ramach badań randomizowanych.

Jeśli możliwe byłoby skuteczne przewidywanie, u których ciężarnych z zagrożającym porodem przedwczesnym występuje największe ryzyko, że dojdzie do porodu, leczenie tokolityczne byłoby zarezerwowane wyłącznie dla nich. Niestety, tylko nieliczne badania cechuje jakakolwiek wartość predykcyjna przydatna w takiej ocenie.³⁶ Duże nadzieje wiązano z oceną stężenia fibronektyny płodowej jako markera o dużej potencjalnej wartości predykcyjnej,³⁶ okazało się jednak, że badanie to ma ograniczoną dokładność w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego w ciągu 7 dni u kobiet z objawami zagrożenia nim.³⁷ To, czy którekolwiek z badań – pojedyncze lub stosowane w połączeniu z innymi – jest wystarczające i efektywne kosztowo, pozostaje do wyjaśnienia.^{36,38}

W przypadku podjęcia decyzji o włączeniu leczenia tokolitycznego porównywalną skuteczność w odwlekananiu porodu w czasie, przy mniejszej liczbie działań niepożądanych u matki i mniejszym ryzyku poważnych powikłań, mają nifedypina i atozyban w porównaniu z lekami alternatywnymi, takimi jak rytodryna czy indometacyna. Dowody na to, że zastosowanie nifedypiny związane jest z lepszymi wczesnymi wynikami neonatologicznymi niż stosowanie agonistów receptora β są ograniczone. Informacje na temat odległych skutków leczenia i jego wpływu na wzrost i rozwój dzieci w przypadku każdego leku są skąpe.

Rytodryna i atozyban są zarejestrowane w Wielkiej Brytanii do stosowania w przypadku porodu przedwczesnego. Chociaż takie zastosowanie nifedypiny jest niezgodne z rejestracją leku,¹² jego zaletą jest możliwość stosowania dostępnego i niski koszt.

Po przedstawieniu i omówieniu z kobietą i jej partnerem dostępnych dowodów w podejmowaniu decyzji dotyczącej opieki nad ciężarną należy wziąć pod uwagę ich opinię.

14. Dane wymagające zbadania

- Liczba kobiet, które otrzymały lek tokolityczny z powodu podejrzenia porodu przedwczesnego.
- Udokumentowany udział konsultanta położnika w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia tokolitycznego.
- Wybór leku i czas leczenia.
- Odsetek kobiet otrzymujących lek pierwszego rzutu w danym ośrodku i otrzymujących jednocześnie kilka leków.
- Liczba ciężarnych przed 34 tygodniem ciąży otrzymujących glikokortykosteroidy przedporodowo.
- Odsetek kobiet i dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane związane ze stosowaniem leków tokolitycznych.
- Liczba dzieci urodzonych bez podania kursu glikokortykosteroidów przed porodem.
- Stosowanie się do wytycznych dotyczących tokolizy.

© 2011 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Tocolysis for Women in Preterm Labour, Green-top Guideline No. 1b przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENICTWO

- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–9.
- Moser K, Macfarlane A, Chow YH, Hilder L, Dattani N. Introducing new data on gestation-specific infant mortality among babies born in 2005 in England and Wales. *HealthStat Q* 2007;13–27.
- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843–9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical Cerclage. Green-top Guideline No. 59. London: RCOG; 2011.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94:869–77.
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Ville JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173–83.
- Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
- Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:37. e1–8.
- Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736–9.
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585–94.
- Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699–700.
- British National Formulary [<http://bnf.org>].
- Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
- Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045–9.
- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824–9.
- Borna S, Saeidi FM. Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:631–4.
- McWhorter J, Carlan SJ, O'Leary TD, Richichi K, Obrien WF. Rofecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:923–30.
- Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;112:725–30.
- Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3): CD002860.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
- de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
- Al-Qattan F, Omu A, Labeed N. A prospective randomized study comparing nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Med Princ Pract* 2000;9:164–173.
- Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn HP, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23:1030–8.
- Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173–9.
- Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:383. e1–6.
- Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:23.
- Oei S. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:137–45.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484–90.
- Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003927.
- Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1): CD005938.
- Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3): CD004071.
- Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(7):CD000940.
- Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13:1–627.
- Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in asymptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114: 631–40.
- Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:38.

Dodatek

Klasyfikacja poziomu dowodów	Stopnie zaleceń
[1++]	[A] Co najmniej jedna metaanaliza, przeglądy systematyczne lub randomizowana, kontrolowana próba kliniczna, sklasyfikowane jako źródło dowodów kategorii 1++ i odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji; albo Systematyczny przegląd randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych lub ogół dowodów pochodzących głównie z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1+, odnoszące się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzące ogólnej zgodności wyników
[1+]	[B] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 1++ lub 1+
[1-]	[C] Ogół dowodów pochodzących również z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+, odnoszący się bezpośrednio do docelowej populacji i dowodzący ogólnej zgodności wyników; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2++
[2++]	[D] Dowody kategorii 3 lub 4; albo Ekstrapolacja dowodów z badań sklasyfikowanych jako źródło dowodów kategorii 2+
[2+]	Zasady dobrej praktyki
[2-]	[✓] Zalecana najlepsza praktyka oparta na doświadczeniu klinicznym grupy opracowującej wytyczne
[3]	
[4]	

Uwaga. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) opracowuje wytyczne jako pomoc edukacyjną dla celów dobrej praktyki klinicznej. W wytycznych przedstawione są znane metody i techniki stosowane w postępowaniu klinicznym zgodnie z opublikowanymi danymi mające pomagać położnikom, ginekologom oraz innym specjalistom w podejmowaniu decyzji. Ostatecznego rozstrzygnięcia o wdrożeniu konkretnej procedury medycznej lub planu leczenia dokonuje lekarz lub osoba sprawująca opiekę medyczną, opierając się na danych klinicznych konkretnego pacjenta oraz dostępnych możliwościach diagnostycznych i terapeutycznych. Oznacza to, że wytyczne RCOG, w przeciwieństwie do rekomendacji i protokołów opracowanych przez ośrodki, nie są pomyślane jako dokument, w którym zaleca się jedyny sposób postępowania. Odstępstwo od lokalnych normatywnych protokołów lub wytycznych powinno być szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta w chwili podejmowania takiej decyzji