

Leczenie tokolityczne w zagrożającym porodzie przedwczesnym

Tocolytic therapy in threatened preterm labor

Kimber-Trojnar Żaneta, Leszczyńska-Gorzelał Bożena, Marciniak Beata,
Bartosiewicz Jacek, Oleszczuk Jan

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Najważniejszą korzyścią leczenia tokolitycznego jest wydłużenie czasu trwania ciąży o 48 godzin tak, aby umożliwić podanie glikokortykosteroidów w celu przyśpieszenia dojrzewania płuc płodu oraz niezbędny transport in utero do ośrodka o trzecim stopniu referencyjności. Stosowane obecnie leki tokolityczne można podzielić na sześć grup, tj. leki blokujące kanały wapniowe, β -mimetyki, siarczan magnezu, inhibitory cyklooksygenazy, antagoniści receptora oksytocynowego oraz donory tlenku azotu. Stosowanie tokolityków powinno być zindywidualizowane i oparte na ich skuteczności, bezpieczeństwie, wieku ciążowym oraz wynikach matczyńskich i neonatologicznych. Na podstawie rezultatów badań klinicznych, lekiem pierwszego wyboru w porodzie przedwczesnym wydaje się być nifedypina.

Słowa kluczowe: **leki tokolityczne / poród przedwczesny /
/ blokery kanału wapniowego / fenoterol / siarczan magnezu /**

Summary

The most important benefit of tocolysis is a 48-hour prolongation of gestational age in order to administer corticosteroids to reduce perinatal mortality and morbidity, as well as, if necessary, to gain time for "in utero" transfer to a tertiary centre with neonatal facilities. The tocolytic agents used in clinical practice can be grouped into six classes, namely: calcium channel blockers, betamimetics, magnesium sulfate, cyclooxygenase inhibitors, oxytocin receptor antagonists and nitric oxide donors. The use of them should be individualized and based on tocolytic effectiveness, safety, gestational age as well as maternal, fetal and neonatal outcomes. Data from clinical trials suggests that nifedipine appears to be the drug of first choice in the management of preterm labor.

Key words: **tocolytic agents / premature birth / calcium channel blockers /
/ fenoterol / magnesium sulfate /**

Adres do korespondencji:

Żaneta Kimber-Trojnar
Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel.: 81 / 7244769; fax: 81 / 7244841
e-mail: zkimber@poczta.onet.pl

Otrzymano: 17.07.2009
Zaakceptowano do druku: 20.01.2010

Głównym celem postępowania terapeutycznego w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest opóźnienie porodu, umożliwiające podanie glikokortykosteroidów, dzięki czemu ryzyko wystąpienia zespołu niewydolności oddechowej, krwawienia do komór mózgu, martwiczego zapalenia jelit oraz umieralności okołoporodowej noworodków może ulec zmniejszeniu [1, 2]. Innym zasadniczym celem leczenia tokolitycznego jest umożliwienie bezpiecznego transportu *in utero* do ośrodka o wyższym stopniu referencyjności [1, 3].

Najczęściej stosowane tokolityki to: antagoniści wapnia, β -mimetyki, siarczan magnezu, inhibitory cyklooksygenazy, antagoniści receptora oksytocynowego oraz donory tlenu azotu. Wybór leku tokolitycznego powinien uwzględniać jego skuteczność, drogę i sposób dawkowania, przeciwwskazania oraz potencjalne ryzyko zarówno dla ciężarnej jak i dla płodu i/lub noworodka [1, 2, 4]. (Tabela I, II, III, IV).

Antagoniści wapnia

Leki te bezpośrednio blokują napływ jonów wapnia przez błonę komórkową oraz uwalnianie wapnia wewnątrzkomórkowego. Prowadzi to do zahamowania zależnej od wapnia kinazy łańcucha lekkiego miozyny, co z kolei wywołuje relaksację mięśnia macicy [5].

Najczęściej stosowanym lekiem tokolitycznym z tej grupy jest nifedypina, będąca pochodną dihydropirydyny [3, 6]. W Klinice Położnictwa i Perinatologii UM w Lublinie nifedypina jest lekiem z wyboru w terapii tokolitycznej.

W wielu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w porodzie przedwczesnym antagonistów wapnia z β -mimetykami [3, 6, 7]. Oei i wsp. wykazali, że stosowanie nifedypiny w porównaniu z rytodryną wiąże się z rzadszym występowaniem objawów niepożądanych oraz z mniejszym ryzykiem porodu przed 36 tygodniem ciąży [8]. W innym badaniu porównującym nifedypinę z rytodryną nie stwierdzono różnic w średniej masie urodzeniowej, punktacji w skali Apgar w pierwszej minucie oraz częstości powikłań u noworodków i niemowląt [7]. Wykazano natomiast, iż w grupie ciężarnych leczonych rytodryną istotnie częściej występowały objawy niepożądane [7].

W przeglądzie systematycznym Cochrane przeprowadzonym przez Kinga i wsp. wykazano, iż stosowanie leków blokujących kanały wapniowe w porównaniu z innymi lekami tokolitycznymi (zwłaszcza z β -mimetykami) opóźnia wystąpienie porodu przedwczesnego powyżej tygodnia od rozpoczęcia leczenia [9]. Zaobserwowano także, że leki z grupy antagonistów wapnia zmniejszają częstość występowania u noworodków niewydolności oddechowej, martwiczego zapalenia jelit, krwawienia do komór mózgu oraz żółtaczki [9].

β -mimetyki

Agoniści receptorów β -adrenergicznych powodują relaksację mięśnia macicy wiążąc się m.in. z receptorami β_2 -adrenergicznymi i zwiększając wewnątrzkomórkowe stężenie cyklicznego AMP. Prowadzi to do inaktywacji kinazy łańcuchów lekkich miozyny i w rezultacie do zmniejszenia kurczliwości mięśnia macicy [10].

Najczęściej stosowanymi tokolitykami w tej grupie leków są: fenoterol, rytodryna, terbutalina, heksoprenalina oraz salbutamol [7, 11-14]. Istotnym problemem podczas stosowania

Tabela I. Dawkowanie leków tokolitycznych.

Grupa	Dawkowanie
Antagoniści wapnia (nifedypina) [1]	Doustnie: dawka początkowa: 10mg co 20 minut w 4 dawkach; po 4 godzinach: 10mg co 4 godziny przez 48 godzin; dawka podtrzymująca: 10mg co 8 godzin;
β -mimetyki (fenoterol) [4]	Dożylnie: 3,5-5 μ g/min. we wlewie dożylnym; po wygaszeniu czynności skurczowej macicy – ustalić dawkę minimalną; po kilkunastu godzinach – doustnie: 5mg co 4-6 godzin (pierwszą tabletkę podać 30 minut przed zakończeniem wlewu dożylnego);
Siarczan magnezu [4]	Dożylnie: dawka nasycająca: 4g w 100ml 0,9% NaCl w ciągu 30 minut; dawka podtrzymująca: 2g/h; zwiększenie dawki o 0,5g/h maksymalnie do 4g/h; zakończenie terapii po kilkunastu godzinach od wygaszenia czynności skurczowej macicy;
Inhibitory cyklooksygenazy (indometacyna) [1,4]	Doustnie lub doodbytniczo: dawka początkowa: 50-100mg dawka podtrzymująca: 25-50mg co 4-6 godzin przez maksymalnie 48 godzin; dobowa dawka leku nie powinna przekroczyć 200mg;
Antagoniści oksytocyny (atosiban) [4]	Dożylnie: dawka początkowa: 6,75mg w ciągu 1 minuty; dawka podtrzymująca: 18mg/h przez 3 godziny, po czym redukcja dawki do 6mg/h; podawać nie dłużej niż 48 godzin; całkowita dawka leku nie powinna przekroczyć 330mg;
Donory tlenu azotu (nitrogliceryna) [1]	Na skórę podbrzusza: plasterek uwalniający 5-10mg/dobę należy odkleić po 8-10 godzinach

β -mimetyków jest ich częściowa aktywność w stosunku do receptorów β_1 , które zlokalizowane są przede wszystkim w mięśniu sercowym i przewodzie pokarmowym.

W Klinice Położnictwa i Perinatologii w Lublinie w chwili obecnej β -mimetyki nie są rutynowo stosowane w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego, jednak wykorzystuje się je w celu wewnątrzmacicznej resuscytacji płodu (zagrażająca zamartwica) oraz przed cięciami cesarskimi obciążonymi ryzykiem trudnego wydobycia płodu (cięża mnoga, cięża wcześniacza ze skrajnie małą masą ciała płodu i nieprawidłowym położeniem, cięcie w II okresie porodu).

W przeglądzie systematycznym Cochrane przeprowadzonym przez Anotayanontha i wsp. porównano skuteczność β -mimetyków z placebo i wykazano, że opóźniają one poród przedwczesny ponad 48 godzin [15]. Nie stwierdzono także, aby wpływ β -mimetyków istotnie zmniejszał umieralność okołoporodową noworodków oraz częstość występowania u nich

Tabela II. Przeciwwskazania do stosowania leków tokolitycznych.

Grupa	Przeciwwskazania
Antagoniści wapnia	hipotensja, choroby serca i nerek, cukrzyca
β -mimetyki	choroby serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie płucne, nadczynność tarczycy, niewyrównana cukrzyca, niewydolność wątroby i nerek, jaskra
Siarczan magnezu	miastenia, blok serca, ciężkie choroby nerek
Inhibitory cyklooksygenazy	u ciężarnej: zaburzenia krzepnięcia, choroby wątroby i nerek, choroba wrzodowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, astma oskrzelowa; u płodu: małowodzie, zaburzenia funkcji nerek, zakażenie wewnątrzmaciczne, zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania, podejrzenie wady serca
Antagoniści oksytocyny	nadwrażliwość na lek
Donory tlenu azotu	hipotensja, choroby układu krążenia, jaskra, przedwczesne odpywanie płynu owodniowego, łożysko przodujące, objawy zagrożenia płodu

Tabela III. Objawy niepożądane leków tokolitycznych u ciężarnej.

Grupa	Objawy niepożądane
Antagoniści wapnia	hipotensja, tachykardia, uderzenia gorąca, zawroty i bóle głowy, nudności, wymioty, obrzęk płuc
β -mimetyki	bóle głowy, nudności, wymioty, relaksacja przewodu pokarmowego i oskrzeli, gorączka, hipotensja, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, hipokaliemia, hipokalcemia, hiperglikemia, hiperinsulinemia, duszność, obrzęk płuc, zaburzenia funkcji wątroby i tarczycy, niewydolność krążenia, zgon
Siarczan magnezu	uderzenia gorąca, nudności, wymioty, bóle głowy, pocenie się, osłabienie mięśniowe, zniesienie odruchów głębokich, podwójne widzenie, ciężka porażenie mięśni oddechowych, obrzęk płuc, osteoporoza, nagłe zatrzymanie krążenia
Inhibitory cyklooksygenazy	refluks żołądkowo-przełykowy, bóle brzucha, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, zgaga, zaburzenia krzepnięcia, trombocytopenia, niewydolność nerek i wątroby
Antagoniści oksytocyny	reakcje uczuleniowe, nudności, bóle głowy
Donory tlenu azotu	uderzenia gorąca, nadmierne pocenie się, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, hipotensja

niewydolności oddechowej. Tak więc, chociaż zastosowanie β -mimetyków pozwala odroczyć poród przynajmniej o 24-48 godzin, nie wpływa na poprawę wyników położniczych, tj. na obniżenie umieralności i zachorowalności okołoporodowej noworodków [15].

W innych metaanalizach Cochrane nie znaleziono także uzasadnienia dla długotrwałego (powyżej 48 godzin) podawania β -mimetyków [16, 17]. Prawdopodobnie jest to związane z charakterystycznym dla tej grupy leków zjawiskiem tachyfilaksji, tzn. zmniejszeniem reaktywności receptorów β_2 -adrenergicznych na agonistów.

Przed rozpoczęciem podawania fenoterolu należy ocenić u ciężarnej stężenie glukozy, elektrolitów, hematokryt oraz wykonać badanie elektrokardiograficzne. Podczas podawania leków niezbędne jest monitorowanie czynności serca i ciśnienia tętniczego krwi, należy również regularnie oznaczać glikemię, stężenie mocznika i elektrolitów oraz bilans płynów, a także biofizycznie nadzorować płód (KTG, USG) [4].

Siarczan magnezu

Działanie tokolityczne siarczanu magnezu wynika z jego wpływu na gospodarkę wapniową poprzez blokowanie kanałów wapniowych oraz hamowanie wydzielania jonów wapnia z zasobów wewnątrzkomórkowych, co z kolei związane jest z hiperpolaryzacją błony komórkowej i inaktywacją kinazy łańcucha lekkiego miozyny [18, 19].

W chwili obecnej w wielu ośrodkach znaczenie siarczanu magnezu w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest jednak niewielkie. W Klinice Położnictwa i Perinatologii w Lublinie leku nie stosuje się w terapii przedwczesnej czynności skurczowej macicy. Wielu autorów apeluje o zaprzestanie stosowania siarczanu magnezu w tokolizie [2, 3, 20].

W przeglądzie systematycznym Cochrane Crowther i wsp. porównując skuteczność siarczanu magnezu z placebo oraz z innymi lekami tokolitycznymi, nie wykazali różnicy w zakresie ryzyka porodu w ciągu 48 godzin [21]. Zdaniem tych autorów stosowanie siarczanu magnezu nie przynosi żadnych korzyści pod względem ryzyka porodu przedwczesnego zarówno poniżej 37 jak i poniżej 34 tygodnia ciąży, a wiąże się ze zwiększoną umieralnością okołoporodową noworodków [21]. Podobne wyniki w randomizowanym badaniu uzyskali Cox i wsp., którzy porównując siarczan magnezu z placebo, wykazali brak istotnej różnicy w wydłużeniu czasu trwania ciąży [22].

Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów na niekorzystny wpływ siarczanu magnezu na przeżywalność i umieralność noworodków. Jednakże w metaanalizie Cochrane przeprowadzonej przez Doyle i wsp. w 2007 roku wykazano, że leczenie siarczanem magnezu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka poważnych dysfunkcji motorycznych u płodu/novorodka [23]. Jakkolwiek, konieczne są dalsze badania nad ewentualnym działaniem neuroprotekcijnym siarczanu magnezu.

Ze względu na fakt, że stężenia terapeutyczne leku bliskie są stężeniom toksycznym, należy dokładnie przestrzegać zasad jego podawania i monitorowania leczenia [4]. Podczas leczenia należy prowadzić ścisły bilans płynowy, oceniać parametry życiowe oraz odruchy głębokie, kontrolować stężenie magnezu i wapnia w surowicy ciężarnej. Przy podawaniu dożylnym siarczanu magnezu obowiązuje ograniczenie podaży płynów do 125 ml/godzinę [1].

Inhibitory syntezy prostaglandyn

Leki takie jak indometacyna, kwas acetylosalicylowy, naproksen, sulindak, czy fenoprofen blokują cyklooksigenazę, która przekształca kwas arachidonowy do prostaglandyny F₂, co w rezultacie prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn. Znaczącą rolę prostaglandyn w indukcji czynności skurczowej mięśnia macicy, wielu autorów próbuje wykorzystać ich inhibitory w terapii porodu przedwczesnego. Jako tokolityki najczęściej stosuje się indometacynę oraz kwas acetylosalicylowy, niemniej jednak uważa się je za leki uzupełniające zasadniczą terapię.

Najistotniejszym wskazaniem do zastosowania indometacyny jest zagrażający poród przedwczesny z obecnością wielowodzia i mięśniaków macicy. Lek ten może być podawany jedynie poniżej 32 tygodnia ciąży, a warunkiem koniecznym jest prawidłowa lub zwiększona ilość płynu owodniowego i niezaburzona funkcja nerek u płodu. Najważniejszymi ograniczeniami zastosowania indometacyny są niekorzystne skutki uboczne, obserwowane u płodu i noworodka, a wynikające z zablokowania cyklooksigenazy-1 w tkankach płodowych. Stosując indometacynę jako lek tokolityczny należy ocenić ilość płynu owodniowego przed rozpoczęciem leczenia, po 48 i 72 godzinach od pierwszej dawki; gdy wystąpi zmniejszenie ilości płynu owodniowego lek należy odstawić. Po zakończeniu terapii wskazane jest wykonanie badania echokardiograficznego serca płodu [1].

W przeglądzie systematycznym Cochrane wykazano, że indometacyna w porównaniu do *placebo* zmniejsza częstość porodów przed 37 tygodniem ciąży, zwiększa wiek ciążowy oraz masę urodzeniową noworodków [24]. Porównując inhibitory cyklooksigenazy z innymi lekami tokolitycznymi stwierdzono ograniczenie liczby urodzeń przed 37 tygodniem ciąży w pierwszej analizowanej grupie. Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania objawów niepożądanych u matek i noworodków w zależności od rodzaju zastosowanego inhibitora syntezy prostaglandyn, tj. nieselektywnej cyklooksigenazy i cyklooksigenazy-2 [24].

Antagoniści receptora oksytocynowego

Antagoniści receptora oksytocynowego współzawodniczą z oksytocyną o wiązanie z receptorami w mięśniu macicy i doczesnej, zapobiegając zwiększeniu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego [25, 26]. Najlepiej poznanym lekiem z tej grupy jest atosiban, który w porównaniu z *placebo* istotnie obniża aktywność skurczową macicy [27].

Husslein i wsp. wykazali, iż atosiban okazał się skuteczniejszy i bezpieczniejszy zarówno dla matki jak i dla płodu w porównaniu z innymi lekami tokolitycznymi [28]. Jego wadą jest niewątpliwie wysoka cena [3].

Badanie Romero i wsp., porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atosibanu z *placebo*, wykazało zwiększony odsetek płodowych i noworodkowych zgonów poniżej 28 tygodnia ciąży w grupie pacjentek leczonych atosibanem [29]. Jednakże analiza grupy wykazała, że u ciężarnych leczonych atosibanem wiek ciążowy w momencie rozpoczęcia terapii był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej; większa liczba ciężarnych przed 26 tygodniem ciąży została losowo przydzielona do grupy otrzymującej atosiban. Mimo tego, nie można wykluczyć wpływu atosibanu na otrzymane wyniki. Ponadto, w badaniu tym wykazano wydłużenie czasu trwania ciąży o ponad 7 dni w grupie ciężarnych powyżej 28 tygodnia ciąży leczonych antagonistą oksytocyny.

Tabela IV. Objawy niepożądane leków tokolitycznych u płodu i noworodka.

Grupa	Objawy niepożądane
Antagoniści wapnia	hipotensja, tachykardia, zagrażająca zamarwica wewnątrzmaciczna
β-mimetyki	tachykardia, hiperglikemia płodu, hipoglikemia noworodka, zaburzenia rytmu serca, przerost mięśnia sercowego, kwasica noworodków, niedrożność jelit, krwawienie wewnątrzczaszkowe
Siarczan magnezu	apatia, letarg, hipotonia, słaby odruch ssania, depresja oddechowa, sprzeczne dane dotyczące wpływu na umieralność okołoporodową
Inhibitory cyklooksigenazy	niewydolność nerek, małowodzie, nadciśnienie płucne, przedwczesne wewnątrzmaciczne zamknięcie przewodu tętniczego, przetrwała drożność przewodu tętniczego po porodzie, martwicze zapalenie jelit, krwawienie wewnątrzczaszkowe
Antagoniści oksytocyny	zwiększona umieralność okołoporodowa
Donory tlenu azotu	hipotensja

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania matczynek objawów niepożądanych [29].

W metaanalizie Cochrane stosowanie atosibanu w porównaniu z *placebo* nie zmniejszyło częstości występowania porodów przedwczesnych ani nie poprawiło wyników neonatologicznych, a istotnie zwiększyło częstość występowania objawów niepożądanych u matek [30].

Porównując terapię atosibanem ze stosowaniem β-mimetyków, stwierdzono w rezultacie istotnie częstsze porody noworodków o masie urodzeniowej poniżej 1500g w grupie ciężarnych leczonych antagonistą oksytocyny [30].

Obecnie trwają badania nad nowymi antagonistami receptora oksytocyny, które mają charakteryzować się lepszą dostępnością biologiczną oraz wyższą selektywnością działania [31, 32].

Donory tlenu azotu

Tlenek azotu, zwiększając stężenie cyklicznego guanozynomonofosforanu w komórkach mięśni gładkich, inaktywuje kinazy łańcucha lekkiego miozyny i wywołuje rozkurcz mięśni gładkich [2].

Przedstawicielem donorów tlenu azotu jest nitrogliceryna, która okazała się skutecznym i bezpiecznym tokolitykiem, zwłaszcza u pacjentek z nadciśnieniem tętniczym. Badania przeprowadzone w Klinice Położnictwa i Perinatologii UM w Lublinie potwierdziły skuteczność nitrogliceryny podawanej przezskórnie w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego [33-35]. W randomizowanym badaniu klinicznym podawana przezskórnie nitrogliceryna skuteczniej niż *placebo* przedłużała czas trwania ciąży o 48 godzin [36]. Lees i wsp. wykazali podobną skuteczność nitrogliceryny podawanej przezskórnie z rytodryną w zakresie opóźnienia porodu o 48 godzin oraz wydłużenia czasu trwania ciąży do 37 tygodni [37].

Leczenie tokolityczne w zagrażającym porodzie przedwczesnym

W przeglądzie systematycznym Cochrane donory tlenu azotu w porównaniu do placebo i innych leków tokolitycznych nie opóźniały porodu i nie poprawiały wyników neonatologicznych [38]. Wykazano natomiast, iż nitrogliceryna istotnie zmniejsza częstość porodów do 37 tygodnia ciąży oraz częstość występowania matczyńskich objawów niepożądanych (innych niż bóle głowy) w porównaniu do innych leków tokolitycznych [38].

Podsumowanie

Celem postępowania terapeutycznego w zagrażającym porodzie przedwczesnym jest zmniejszenie umieralności i zachorowalności okołoporodowej noworodków oraz długotrwałych konsekwencji wcześniactwa. Przedłużanie terapii tokolitycznej powyżej 48 godzin nie wpływa jednak na wydłużenie czasu trwania ciąży, nie zmniejsza częstości porodów przedwczesnych ani powikłań noworodkowych.

Napodstawie rezultatów dotychczasowych badań klinicznych lekiem pierwszego wyboru w porodzie przedwczesnym wydaje się być nifedypina. Interesujące mogą okazać się wyniki prowadzonych obecnie badań nad nowymi lekami, takimi jak: aprikalim i BRL 38227 (substancje otwierające kanały potasowe), barusiban (długodziałający antagonistą oksytocyny), sildenafil (inhibitor fosfodiesterazy typu 5), czy refekoksyb (selektywny inhibitor cyklooksigenazy-2) [3, 31, 32, 39, 40].

Praca zgłoszona na XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Jakość życia kobiety - Salus feminae suprema lex esto” – w dniach 16-19 września 2009 roku w Lublinie.

Piśmiennictwo

- Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w najczęstszych powikłaniach ciąży i porodu. Lublin: *Bifolium*, 2006, Wydanie II, 19-31.
- Simhan H, Caritis S. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*. 2007, 357, 477-487.
- King J. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004, 16, 459-463.
- Breborowicz G, Czajkowski K, Dębski R, [i wsp.]. Rekomendacje dotyczące profilaktyki, diagnostyki i postępowania w zagrażającym porodzie przedwczesnym. *Ginekol po Dypl*. 2008, Wydanie spec., 101-107.
- Wray S, Jones K, Kupittayanant S, [et al.]. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig*. 2003, 10, 252-264.
- 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, 137-145.
- Van De Water M, Kessel E, De Kleine M, [et al.]. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008, 87, 340-345.
- Oei S, Mol B, Martin J, [et al.]. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999, 78, 783-788.
- King J, Flenady V, Papatonis D, [et al.]. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, 1, CD002255.
- Caritis S, Chiao J, Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol*. 1991, 164, 1005-1011.
- Bomba D, Wielgoś M, Marianowski L. Wpływ wybranych czynników na masę urodzeniową noworodków matek otrzymujących fenoterol z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. *Ginekol Pol*. 1998, 69, 1049-1053.
- Mawaldi L, Duminy P, Tamim H. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008, 100, 65-68.
- Woytoń J, Zimmer M, Fuchs T. Zastosowanie Gynipralu (hexoprenaliny) w hamowaniu czynności skurczowej macicy. *Ginekol Pol*. 1999, 70, 896-900.
- Hadoura E, Selo-Ojeme D. Use of salbutamol by aerosol inhalation in the management of spontaneous uterine hyperstimulation. *J Obstet Gynaecol*. 2005, 25, 508-509.
- Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, [et al.]. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004, 4, CD004352.
- Dodd JM, Crowther C, Dare MR, [et al.]. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, 1, CD003927.
- Nanda K, Cook L, Gallo M, [et al.]. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002, 4, CD003933.
- Gunze T, Rath W, Osmer R, [et al.]. Magnesium and calcium concentration in the pregnant and non-pregnant myometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995, 48, 9-13.
- Lemancewicz A, Ludańska H, Ludański T, [et al.]. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. *Hum Reprod*. 2000, 15, 2018-2022.
- Grimes D, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006, 108, 986-989.
- Crowther C, Hiller J, Doyle L. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002, 4, CD001060.
- Cox S, Sherman M, Leveno K. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1990, 163, 767-772.
- Doyle L, Crowther C, Middleton P, [et al.]. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, 3, CD004661.
- King J, Flenady V, Cole S, [et al.]. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, 2, CD001992.
- Goodwin T, Valenzuela G, Silver H, [et al.]. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol*. 1996, 13, 143-146.
- Phaneuf S, Asbóth G, MacKenzie I, [et al.]. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994, 171, 1627-1634.
- Thornton S, Vathis M, Slater D. Oxytocin antagonists: clinical and scientific considerations. *Exp Physiol*. 2001, 86, 297-302.
- Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen J, [et al.]. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med*. 1997, 35, 305-313.
- Romero R, Sibai B, Sanchez-Ramos L, [et al.]. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 182, 1173-1183.
- Papatonis D, Flenady V, Cole S, [et al.]. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, 3, CD004452.
- Rasmussen A, Nelson J, Chellman G, [et al.]. Use of barusiban in a novel study design for evaluation of tocolytic agents in pregnant and neonatal monkeys, including behavioural and immunological endpoints. *Reprod Toxicol*. 2007, 23, 471-479.
- Reinheimer T, Chellman G, Resendez J, [et al.]. Barusiban, an effective long-term treatment of oxytocin-induced preterm labor in nonhuman primates. *Biol Reprod*. 2006, 75, 809-814.
- Leszczyńska-Gorzela B, Marciniak B, Laskowska M, [i wsp.]. Wpływ nitrogliceryny podawanej przezskórnie na krążenie płodowe w ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 756-762.
- Leszczyńska-Gorzela B, Laskowska M, Marciniak B, [i wsp.]. Wykorzystanie nitrogliceryny jako dawcy tlenu azotu w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 666-671.
- Leszczyńska-Gorzela B, Laskowska M, Marciniak B, [et al.]. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001, 73, 201-206.
- Smith G, Walker M, McGrath M. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106, 736-739.
- Lees C, Lojaco A, Thompson C, [et al.]. Glycerol trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet Gynecol*. 1999, 94, 403-408.
- Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002, 3, CD002860.
- Cheuk J, Hollingsworth M, Hughes S, [et al.]. Inhibition of contractions of the isolated human myometrium by potassium channel openers. *Am J Obstet Gynecol*. 1993, 168, 953-960.
- Buhimschi C, Garfield R, Weiner C, [et al.]. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2004, 190, 268-274.