

**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI**  
**COLLEGIUM MEDICUM**  
**WYDZIAŁ LEKARSKI**

HUBERT HURAS

**Przydatność stosowanej tokolizy w zależności od  
zaawansowania porodu przedwczesnego**

PRACA DOKTORSKA

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Alfred Reroń**

Pracę wykonano w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego

Katedry Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. med. Antoni Basta

Kraków, 2006 rok.

## **SPIS TREŚCI**

<b>1. WSTĘP</b>	<b>4</b>
<b>2. CEL PRACY</b>	<b>30</b>
<b>3. MATERIAŁ I METODYKA</b>	<b>31</b>
<b>4. WYNIKI</b>	<b>35</b>
<b>5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA</b>	<b>63</b>
<b>6. WNIOSKI</b>	<b>79</b>
<b>7. STRESZCZENIE</b>	<b>81</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>84</b>
<b>8. PIŚMIENNICTWO</b>	<b>87</b>
<b>9. SPIS RYCIN</b>	<b>101</b>
<b>10. SPIS TABEL</b>	<b>102</b>

Mojemu Promotorowi

Panu Prof. dr hab. n. med. Alfredowi Reroniowi

składam serdeczne podziękowania

za wszechstronną pomoc naukową.

# 1. WSTĘP

## 1.1 Definicja porodu przedwczesnego

We współczesnym położnictwie istnieje wiele definicji porodu przedwczesnego jednak najpowszechniejsze to (1,2):

- według WHO (World Health Organization) – poród przedwczesny jest to urodzenie noworodka po ukończeniu 22 tygodnia ciąży a przed upływem 37 tygodnia trwania ciąży, lub noworodka z masą urodzeniową od 500 do 2500 gramów,
- według Rudolfa Klimka – poród przedwczesny jest to poród występujący na tydzień przed terminem wyznaczonym metodą komputerową. Wynika to z faktu, że każde dziecko w łonie matki rozwija się zgodnie z indywidualnym rytmem wzrostu i osiąga dojrzałość we właściwym dla niego czasie.

## 1.2 Epidemiologia porodu przedwczesnego

Porody przedwczesne stanowią w Polsce około 7.4 - 8.2 % ogólnej liczby porodów (3,4). Odsetek tego rodzaju porodów w Stanach Zjednoczonych wynosi około 11 %, podczas gdy w krajach Europy Zachodniej waha się w granicach od 4 do 7 % (3). Chociaż opieka położnicza na przełomie ostatnich lat znacznie się poprawiła, częstość porodów przedwczesnych nie tylko, że nie uległa zmniejszeniu, ale w większości krajów uprzemysłowionych nieznacznie wzrosła (3, 4). Porody przedwczesne stanowią istotny problem patologii ciąży ze względu na związane z nimi zjawisko wcześniactwa u noworodków. W krajach rozwiniętych wcześniactwo pozostaje główną przyczyną powikłań i umieralności noworodków i odpowiada za 60 – 80 % zgonów dzieci, u których nie stwierdzono wad rozwojowych (5). Dlatego też zapobieganie występowaniu porodów przedwczesnych powinno być jednym z priorytetów dla współczesnego położnictwa.

### 1.3 Etiologia porodu przedwczesnego

Etiologia porodu przedwczesnego w 40 – 50 % nie jest znana i nie wiadomo, czy stanowi on następstwo przedwczesnego idiopatycznego pobudzenia mechanizmów porodowych czy też wywołany jest działaniem czynników patologicznych (2,3,6). Obecnie coraz więcej danych naukowych potwierdza ważną rolę infekcji o charakterze wstępującym w patogenezie porodu przedwczesnego (2,7,8). Drobnoustroje chorobotwórcze, które przez szyjkę macicy dostają się do przestrzeni kosmówkowo-doczesnej, a następnie do płynu owodniowego, bezpośrednio lub pośrednio wpływają na uwalnianie enzymów proteolitycznych, co w efekcie może prowadzić do przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (3). Konsekwencją wtargnięcia drobnoustrojów do jamy macicy jest reakcja zapalna, która w początkowym okresie ma charakter miejscowy, a następnie ma tendencję do uogólniania się. W przebiegu rozwijającej się wewnątrzmacicznej infekcji dochodzi do syntezy mediatorów reakcji zapalnej w tym prostaglandyn stymulujących przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (7,8).

Prostaglandyny podobnie jak i leukotrieny powstają w wyniku enzymatycznych (cyklooksygenaza, lipooksygenaza) przemian kwasu arachidonowego powstającego w procesie układowego zakażenia u matki lub infekcji wewnątrzmacicznej (3). Produkty rozpadu bakterii – fosfolipaza A2 i C uwalniają kwas arachidonowy z jego estrów z kwasami tłuszczowymi (7,8). W odpowiedzi na proces zapalny powstają także cytokiny, które są produkowane nie tylko przez komórki układu odpornościowego: monocyty, makrofagi czy limfocyty, ale również przez szereg innych komórek: komórki śródbłonna, keratynocyty czy komórki doczesnej, kosmówki i owodni (7,8). Do cytokin wydzielanych w odpowiedzi na czynnik infekcyjny należą: interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8) oraz czynnik martwicy guza (*TNF-tumor necrosis factor*) (7,8). Podwyższone stężenie cytokin: IL-1, IL-6, IL-8, TNF wykazano w płynie owodniowym kobiet ciężarnych z inwazją drobnoustrojów do jamy owodni, klinicznymi objawami zakażenia wewnątrzmacicznego oraz rodzących przedwcześnie (9). Poród przedwczesny związany jest także z istotnym wzrostem w płynie owodniowym stężenia IL-4, cytokiny tradycyjnie uważanej za przeciwzapalną (10). W badaniu K. Bry i wsp wykazano, że potencjalne zaangażowanie IL-4 w patogenezę porodu przedwczesnego wynika z nasilania syntezy prostaglandyn (10).

Cytokiny prozapalne są odpowiedzialne nie tylko, za nasilenie produkcji prostaglandyn, ale również za degradację macierzy pozakomórkowej, co może być przyczyną przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (11).

Według M. Diversa i R. Lilforda infekcje mogą być przyczyną nawet 40 % porodów przedwczesnych (12). Autorzy ci podają, że w łożyskach pochodzących z porodów przedwczesnych zmiany zapalne występują aż w 19 – 74 % (12). D. Guzick i K. Winn stwierdzili, że histologicznie potwierdzone zakażenie błon płodowych i płynu owodniowego występuje częściej w przypadku porodów przedwczesnych niż w przypadku porodów o czasie: 32.8 % vs 10 % (13). Natomiast D. Wats i wsp. badając pacjentki z zagrażającym porodem przedwczesnym uzyskali dodatni wynik z posiewu z płynu owodniowego u 19 % kobiet z zachowanymi błonami płodowymi i bez klinicznych cech zakażenia wewnątrzmacicznego (14).

Z klinicznego punktu widzenia ważne znaczenie ma ustalenie kryteriów diagnostycznych infekcji wewnątrzmacicznej celem wyboru dalszego sposobu postępowania. W oparciu o własne doświadczenie i wyniki prowadzonych badań, R. Romero i M. Mazor proponują następujące kryteria diagnostyczne infekcji wewnątrzmacicznej (8):

1. obecność bakterii w płynie owodniowym,
2. pozytywna hodowla drobnoustrojów z płynu owodniowego,
3. obecność lub brak klinicznych symptomów stanu zapalnego:
  - gorączki,
  - cuchnących upławów,
  - wzmożonego napięcia mięśnia macicy.

Polscy autorzy, M. Klimek i R. Czajka opracowali kliniczne wyznaczniki zakażenia płynu owodniowego, do których należą (15):

1. gorączka,
2. tachykardia u matki,
3. tachykardia u płodu,
4. podwyższona wrażliwość mięśnia macicy,
5. podwyższona leukocytoza u matki,
6. cuchnąca wydzielina z pochwy i szyjki macicy,
7. cuchnący zapach płynu owodniowego.

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych stwierdzono, że najsilniejszy związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego wykazują przedstawione poniżej drobnoustroje i grzyby (16,17,18,19):

- Escherichia Coli,
- Gardnerella vaginalis,
- Chlamydia trachomatis,
- Ureoplasma urealiticum,
- Mycoplasma hominis,
- Streptococcus grupa B,
- Bacteroides,
- Candida albicans.

Jedną z najczęstszych przyczyn patologicznej wydzieliny z pochwy u kobiet w wieku rozrodczym jest Bacterial Vaginosis (BV) – stan kliniczny, w którym dochodzi do zaburzenia ekosystemu pochwy, polegający na zmniejszeniu liczby bakterii z rodzaju Lactobacillus, przy jednoczesnym zwiększeniu liczebności bakterii beztlenowych oraz względnie beztlenowych (20). Częstość występowania BV u kobiet w wieku reprodukcyjnym wynosi około 30 - 40 % (20,21). Wśród ciężarnych BV wykrywa się u 5 % - 40 % badanych (21,22,23). W praktyce klinicznej rozpoznanie BV ustala się na podstawie kryteriów Amsela (24):

1. obecność homogennej białawej wydzieliny z pochwy (a cup of milk),
2. pH pochwy przekraczające 4.5,
3. pozytywny wynik testu z 10 % KOH, który dodany do wydzieliny pochwowej powoduje nasilenie rybiego zapachu,
4. obecność w badaniu bakterioskopowym *clue cells* (komórki jeżowe) – opłaskzczone przez bakterie komórki nabłonka pochwy.

Spełnienie, co najmniej trzech z wymienionych czterech kryteriów stanowi o rozpoznaniu Bacterial Vaginosis. RL Goldenberg i wsp. wykazali na podstawie analizy 2929 kobiet ciężarnych, że BV odpowiedzialny jest za 40 % porodów przedwczesnych (25). W badaniu G Donders i wsp. analizowano grupę 228 ciężarnych, u których przeprowadzono badanie mikrobiologiczne wydzieliny pochwowej oraz oceniono dalszy przebieg ciąży. Stwierdzono, że występowanie BV związane jest ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy (ryzyko względne: 5.4, przedział ufności: 2.5 - 11) (26).

W patogenezie porodu przedwczesnego oprócz infekcji bakteryjnych i grzybiczych pewną rolę odgrywają także infekcje wirusowe, szczególnie wirusem ludzkiego brodawczaka – Human Papilloma Virus (HPV) (27). Okres prokreacji związany jest z najwyższym odsetkiem infekcji HPV u kobiet. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa odsetek ciąż powikłanych infekcją HPV waha się od 8.7 do 34. 6% (27,28). Ta duża rozpiętość jest wynikiem stosowania różnych technik hybrydyzacji w diagnostyce tej infekcji (28). Jednak w około 50 % infekcję HPV można wykryć badaniem kolposkopowym (29). Dotyczy to klinicznie jawnej i subklinicznej postaci tej infekcji.

#### **1.4 Czynniki ryzyka porodu przedwczesnego**

Wymienia się wiele czynników medycznych i socjalno-ekonomicznych predysponujących do przedwczesnego ukończenia ciąży.

Ciąża wielopłodowa wiąże się z największym ryzykiem porodu przedwczesnego. Średni czas trwania ciąży w przypadku (30):

- ciąży bliźniaczej wynosi 36 tygodni,
- ciąży trojaczej wynosi 33 tygodni,
- ciąży czworaczej wynosi 31 tygodni.

Podobnie jak ciąża wielopłodowa, poród przedwczesny w wywiadzie stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka. B. Mercer i wsp. wykazali, że u kobiet które przebyły w przeszłości przedwczesne ukończenie ciąży, ryzyko samoistnego porodu przedwczesnego w kolejnej ciąży jest 2.5-krotnie wyższe (31). We współczesnym położnictwie przyjmuje się, że ryzyko powtórnego porodu przedwczesnego waha się między 17 a 40 % i jest odwrotnie proporcjonalne do wieku ciążowego w momencie poprzedniego epizodu (30,32,33,34).

Przynależność rasowa stanowi także niezależny czynnik ryzyka porodu przedwczesnego. W USA wśród kobiet rasy czarnej odsetek przedwczesnego ukończenia ciąży wynosi około 17 %, natomiast wśród rasy białej około 8 % (30). Również wiek ciężarnej poniżej 17 roku życia i powyżej 35 roku życia wpływa niekorzystnie na prawidłowy czas trwania ciąży (30,33). Podobnie gorszy status społeczno-ekonomiczny, niehigieniczny tryb życia oraz niższe wykształcenie predysponują do wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy (33,34).

Z większym odsetkiem porodów przedwczesnych wiążą się także choroby matki, takie jak (2,3,30,32,33,34,35):



- nadciśnienie tętnicze (przewlekłe lub ciążowe),
- cukrzyca lub cukrzyca ciążowych,
- choroby serca i nerek,
- wady narządu rodneho,
- choroby autoimmunologiczne np.: zespół anty-fosfolipidowy,
- zaburzenia psychiczne.

W takich przypadkach wcześniejsze zakończenie ciąży jest często wskazane ze względu na możliwe matczyne powikłania, a nie z powodu samoistnego porodu przedwczesnego (35).

Również bezobjawowy bakteriomocz u matki wiąże się z większym odsetkiem wcześniactwa (36). Według D. Taylora bakteriuria bezobjawowa występuje u 3 – 11 % kobiet ciążarnych we wczesnej ciąży (37). Nie leczona, w dalszym przebiegu ciąży powoduje występowanie objawowego zapalenia układu moczowego u 30 - 50 % ciążarnych, a to z kolei wiąże się z prawie dwukrotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego (36,37).

Przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego występuje w 2.7 – 17 % wszystkich ciąż i odpowiada za około 30 – 40 % porodów przedwczesnych, stanowiąc niezależny czynnik ryzyka (38). Istnieje wiele przyczyn pęknięcia błon płodowych w ciąży niedonoszonej, jednakże główną rolę przypisuje się infekcjom wewnątrzmacicznym o charakterze wstępującym (39).

Zaburzenia objętości płynu owodniowego (małowodzie, wielowodzie) oraz nieprawidłowe usadowienie łożyska lub jego przedwczesne oddzielenie również stwarzają większe szanse przedwczesnego ukończenia ciąży (35).

Ryzyko porodu przedwczesnego zwiększają także czynniki behawioralne. Palenie tytoniu jest niezależnym czynnikiem ryzyka takiego rodzaju porodu, zwiększającym jego częstość o około 20 % (40). Podobnie środki psycho-aktywne oraz silny stres mogą wpływać na przedwczesne wystąpienie czynności skurczowej mięśnia macicy (30,33). Stwierdzono także związek pomiędzy zbyt niską i zbyt wysoką masą ciała ciężarnej a przedwczesnym ukończeniem ciąży (35).

Niewydolność cieśniowo-szyjkowa, której częstość określana jest na od 3 do 5 na 1000 kobiet ciążarnych, stanowi niezależny czynnik ryzyka porodu przedwczesnego i jest przyczyną strat około 16 – 24 % ciąż w drugim trymestrze ich trwania (41).

W ostatnich latach wzrasta odsetek kobiet rodzących po trzydziestym a nawet po czterdziestym roku życia. Znacznie częściej zaistniałej w tym okresie ciąży towarzyszą różne patologie. Mięśniaki macicy są najczęstszymi nowotworami niezłośliwymi narządu rodnego u kobiet w wieku rozrodczym – po 35 roku życia występują u około 30 % kobiet (42). V. Buttram i R. Reiter zaobserwowali, że ciąża w macicy mięśniakowatej prowadzi do częstszego występowania takich powikłań, jak: nieprawidłowe położenia płodu, porody przedwczesne (13 –15 %), krwotoki w trzecim okresie porodu i poporodowe oraz powikłania infekcyjne (43).

Zainteresowanie położników problemem porodu przedwczesnego i związana z tym poprawa jakości przedporodowej opieki położniczej, wczesne wykrywanie i prawidłowe leczenie różnych schorzeń towarzyszących ciąży, niewątpliwie prowadzą do zmniejszenia częstości porodów przedwczesnych, ale nie spowodowało to ani całkowitego wyjaśnienia przyczyn, ani pewnego ustalenia czynników ryzyka porodu przedwczesnego.

### **1.5 Rozpoznawanie porodu przedwczesnego**

Wystąpienie porodu przedwczesnego rozpoznaje się na podstawie zmian szyjki macicy w odpowiedzi na czynność skurczową mięśnia macicy (4). Kryteria diagnostyczne nie zawsze są jednak jednoznaczne. Według M. Katz rozpoznanie początku porodu przedwczesnego należy postawić wówczas gdy (44):

- wiek ciążowy jest poniżej 35 tygodnia trwania ciąży,
- rejestruje się przynajmniej 6 skurczów mięśnia macicy w ciągu godziny w sposób ciągły, w pozycji leżącej, po nawodnieniu i podaniu środków uspokajających,
- postępuje rozwieranie i zanikanie szyjki macicy.

Inne kryteria rozpoznania porodu przedwczesnego w toku proponuje Creazy (35):

- wiek ciążowy pomiędzy 23 a 37 tygodniem trwania ciąży,
- 4 skurcze mięśnia macicy w ciągu 20 minut lub 8 w ciągu godziny,
- pęcherz płodowy zachowany lub pęknięty,
- rozwarcie szyjki macicy 2 centymetry lub skrócenie w granicach 80 %.

## 1.6 Biochemiczne i biofizyczne markery porodu przedwczesnego

Współcześnie istnieje wiele biochemicznych i biofizycznych metod pozwalających na ocenę ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Jedną z uznanych i rozpowszechnionych jest oznaczanie poziomu oxytocynazy (CAP1) i izooxytocynazy (CAP2). Enzymy te są bardzo stałe, o bardzo małym stopniu zmienności ich aktywności i wysokiej powtarzalności w oznaczeniach (45,46). Głównym źródłem ich produkcji jest łożysko (45,46). Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że wzrastający poziom izooksytocynaz oznacza prawidłowy rozwój ciąży, a jego obniżenie pozwala na przewidywanie zbliżającego się porodu (45,46).

Wykazano także duże znaczenie prognostyczne pomiędzy obecnością fibronektyny płodowej w wydzielinie szyjkowej a zwiększonym ryzykiem przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. W badaniu R. Goldenberg i wsp. wykazano, że wartość fibronektyny płodowej w wydzielinie szyjkowej 20 – 300 ng/ml dodatnio koreluje z wystąpieniem porodu przedwczesnego (47). A. Peaceman i wsp., na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzili, że dodatni test z fibronektyną płodową charakteryzuje się 87 % czułością i 82 % swoistością w przewidywaniu porodu przedwczesnego w okresie jednego tygodnia (48). Wspólna ocena fibronektyny i IL-6 może identyfikować pacjentki zagrożone szybkim – przed upływem 48 godzin – ukończeniem ciąży (47,49). R. Goldenberg i wsp. stwierdzili, że ciężarne z *Bacterial vaginosis* mają istotnie częściej podwyższone stężenie fibronektyny w wydzielinie szyjkowej niż ciężarne z testem negatywnym (47).

W piśmiennictwie coraz częściej podkreśla się rolę białka C-reaktywnego w monitorowaniu zagrożenia porodem przedwczesnym. G. Hvilsom wykazał statystycznie znamienne różnice pomiędzy stężeniami białka C-reaktywnego we krwi mierzonymi u kobiet rodzących przedwcześnie w stosunku do rodzących o czasie (50). Stwierdził także, że wysokie stężenie białka C-reaktywnego w początkowym okresie ciąży związane jest z prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem porodu przedwczesnego, wartość kliniczna tej zależności jest jednak w pewnym stopniu ograniczona – niezbyt liczna grupa badana licząca 84 ciężarne (50). Dodatkowo zaobserwował, że poziom CRP ponad 9.9 mg/l dodatnio koreluje z większym ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego (50). Według F. Ghezzi i wsp. stężenie białka C-reaktywnego w płynie owodniowym wynoszące powyżej 110 ng/ml dodatnio koreluje z 80 % czułością oraz 70 % specyficznością w przewidywaniu samoistnego porodu przedwczesnego przed ukończeniem 34 tygodnia trwania ciąży (51).

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się także roli interleukiny 6 (IL-6) w monitorowaniu zagrożenia porodem przedwczesnym. A. Murtha i wsp. w przeprowadzonym badaniu wykazali, że wzrost poziomu IL-6 w surowicy kobiety ciężarnej przy infekcji pęcherza płodowego ma 81 % czułość oraz 99 % swoistość w przewidywaniu porodu przedwczesnego w okresie 24 godzin (52). Podobnie M. Lange i wsp. zaobserwowali, że poziom IL-6 w wydzielinie z szyjki macicy powyżej 20 pg/ml ma 100 % czułość i 57 % specyficzność w przewidywaniu porodu przedwczesnego do 2 dni oraz 100 % czułość i 64 % specyficzność do 7 dni (53). R. Romero i wsp. wykazali, że u kobiet z dodatnimi posiewami bakteriologicznymi z płynu owodniowego stężenie IL-6 i liczba leukocytów w płynie owodniowym jest wyższe, a glukozy niższe niż w przypadku jałowych posiewów (54).

W płynie owodniowym ocenia się także stężenie TNF-alfa. Wykazano, że podwyższone stężenie TNF-alfa u kobiet z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w 92 % przypadków towarzyszy dodatnim posiewom płynu owodniowego; gdy badania bakteriologiczne wychodzą ujemnie – TNF-alfa wykrywany jest tylko w 10 % przypadków porodu przedwczesnego (55). S. Inglis i wsp. przeprowadzili badanie dotyczące wykorzystania oceny TNF-alfa i fibronektyny w wydzielinie pochwowej w prognozowaniu porodu przedwczesnego. Autorzy wykazali, że przedwczesna czynność skurczowa mięśnia macicy związana jest z obecnością TNF-alfa i fibronektyny w wydzielinie szyjkowo-pochwowej (56).

Markery odpowiedzi immunologicznej (IL-6, IL-8) były oceniane również w wydzielinie szyjkowej kobiet ciężarnych z objawami przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Wykazano wzrost IL-6 oraz IL-8 w przypadku przedwczesnego ukończenia ciąży (57). Badania J. Jun i wsp. potwierdziły, że ocena stężenia IL-6 w wydzielinie szyjkowej jest wartościowym markerem zagrożenia porodem przedwczesnym (58).

Stężenie S-relaksyny w prawidłowej ciąży zwiększa się do około 12 tygodnia ciąży, a następnie stopniowo maleje do 24 tygodnia ciąży i zasadniczo nie zmienia się do końca ciąży (59). Zwiększenie stężenia S-relaksyny od 18 do 30 tygodnia ciąży może wskazywać na zagrożenie porodem przedwczesnym (59).

W literaturze nieliczne są doniesienia dotyczące roli prokalcytoniny (PCT) w szacowaniu ryzyka wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. H. Gregor i wsp. zaprezentowali rezultaty badania, w którym wykazali, że podczas infekcji wewnątrzmacicznej następuje wzrost stężenia w surowicy krwi ciężarnej i w

płynie owodniowym PCT co dodatnio koreluje z wystąpieniem porodu przedwczesnego (60). Również A. Torbe i wsp. podkreślają rolę PCT w monitorowaniu zagrożenia porodem przedwczesnym o etiologii infekcyjnej (61).

Wysokie stężenia fosfatazy alkalicznej (ALP), alfa-fetoproteiny i kortykoliberyny (CRH) związane są także z większą częstotliwością porodu przedwczesnego (62,63,64). Podkreśla się również związek pomiędzy wysokim poziomem ALP a noworodkami urodzonymi z niską masą urodzeniową – poniżej 2500 g (62). J. Simpson i wsp w swoim badaniu wykazali związek podwyższonych wartości alfa-fetoproteiny z przedwczesną czynnością skurczową mięśnia macicy (65).

Interesującym biochemicznym markerem porodu przedwczesnego jest także kortykoliberyna – wytwarzana przez komórki łożyska i błon płodowych w odpowiedzi na czynniki stresowe np.: niedotlenienie płodu (66). Wzrost poziomu CRH w obrębie jednostki maciczno-łożyskowej powoduje indukcję syntezy prostaglandyn odpowiadających za przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (66). S. McGrath i wsp. prowadząc pomiary poziomu CRH w surowicy krwi kobiet ciężarnych stwierdzili, że kobiety które urodziły przedwcześnie miały statystycznie znamienne wyższy poziom CRH niż te które urodziły o czasie (67).

W biochemicznym monitorowaniu zagrażającego porodu przedwczesnego ma swój udział także ferrytyna, której związek z czynnością skurczową mięśnia macicy wykazali P. Ramsey i wsp. (68). Natomiast R. Xiao i wsp. na podstawie wyników swojego badania twierdzą, że kobiety ciężarne u których w surowicy krwi poziom ferrytyny przekracza 96 ng/ml mają 2.7 krotne wyższe ryzyko urodzenia przed 34 tygodniem trwania ciąży niż te, u których poziom ferrytyny jest poniżej 26 ng/ml (69). Badania T. Tamury i wsp. wykazały, że podwyższony poziom ferrytyny w II trymestrze ciąży, odzwierciedlający reakcję organizmu na subkliniczną infekcję, może być niezależnym czynnikiem predykcyjnym przedwczesnego ukończenia ciąży (70).

W piśmiennictwie oprócz roli ferrytyny spotyka się także pojedyncze doniesienia o znaczeniu kompleksu trombina-antytrombina III (TAT) w przewidywaniu zagrożenia porodem przedwczesnym (71,72). M. Elovitz i wsp. wykazali, że poziom TAT w surowicy kobiety ciężarnej powyżej 8 ng/ml ma 80 % pozytywną wartość predykcyjną dla urodzenia przedwcześnie w granicach 3 tygodni. Wartość ta może osiągnąć, 100 % gdy podwyższona wartość TAT koreluje ze znaczącym rozwarciem szyjki macicy (71,72).

Niektórzy autorzy podkreślają także związek pomiędzy poziomem estriolu w ślinie kobiety ciężarnej a ryzykiem wystąpienia czynności skurczowej mięśnia macicy (73,74). W badaniach przeprowadzonych przez P. Robertsona i wsp. wykazano, że poziom estriolu w ślinie równy lub większy od 2.1 ng/dl ma 57 % dodatnią wartość predyktywną że poród wystąpi w okresie mniejszym niż trzy dni oraz 64 % dodatnią wartość predyktywną że w okresie mniejszym niż 14 dni (75). Jednak *American College of Obstetricians and Gynecologists* nie rekomenduje oznaczania estriolu w ślinie jako badania przesiewowego służącego do wykrywania zagrożenia porodem przedwczesnym (33,34).

Ocena stężenia beta-hCG w wydzielinie szyjkowej również może być użytecznym biochemicznym markerem porodu przedwczesnego. P. Bernstein i wsp. wykazali, że stężenie beta-hCG w wydzielinie szyjkowej wyższe niż 50 mIU/ml u ciężarnych między 24 a 28 tygodniem trwania ciąży jest związane ze wzrostem ryzyka urodzenia dziecka przed 34 tygodniem ciąży (76). Inną substancją, którą badano dla oceny ryzyka porodu przedwczesnego jest czynnik stymulujący kolonie granulocytów (*G-CSF granulocyte colony stimulating factor*). Podwyższone stężenie *G-CSF* w surowicy kobiety ciężarnej między 24 a 28 tygodniem trwania ciąży jest związane z wystąpieniem porodu przedwczesnego w ciągu czterech tygodni (77,78).

W odpowiedzi na zakażenie wewnątrzmaciczne neutrofile mają zdolność syntezy enzymu MMP-8 (Matrix MetalloProteinase-8), należącego do grupy metaloproteinaz. Zwiększone stężenie MMP-8 w płynie owodniowym jest czułym markerem procesu zapalnego (79). W badaniu E. Maymon i wsp. stwierdzono, że wzrost MMP-8 w płynie owodniowym dodatnio koreluje z infekcją wewnątrzmaciczną, porodem przedwczesnym oraz powikłaniami u noworodka (79). Wykazano ponadto, że MMP-8 jest lepszym czynnikiem predykcyjnym zagrożenia porodem przedwczesnym niż IL-6 czy liczba leukocytów w płynie owodniowym (79).

Ostatnio obserwuje się wzrost zainteresowania rolą tlenu azotu w powikłaniach ciąży. Na podstawie przeprowadzonego badania R. Jaekle i wsp. wykazano wzrost stężenia tlenu azotu podczas porodu przedwczesnego i przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (80). Wzrostowi stężenia tlenu azotu oraz jego metabolitów w płynie owodniowym towarzyszy wzrost stężenia IL-6, a poziomy tych związków są ze sobą pozytywnie skorelowane (80).

Oprócz biochemicznych istnieją także metody biofizyczne, przydatne w ocenie prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego. Metodą najszerzej

stosowaną we współczesnym położnictwie jest ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy. Według H. Murakawy i wsp. długość szyjki macicy poniżej 20 mm ma stuprocentową pozytywną wartość predykcyjną i tylko 27-procentową czułość w identyfikacji pacjentek zagrożonych porodem przedwczesnym (81). O. Okitsu i wsp. zauważyli, że ultrasonograficzne cechy skracania szyjki macicy manifestują się na około 10 tygodni przed rozwiązaniem (82). W pracy R. Goldenberga i wsp. przeanalizowano 147 ciąż bliźniaczych wykazując, że długość szyjki macicy u kobiet ciężarnych mniejsza niż 25 mm koreluje z większym ryzykiem ukończenia ciąży przed 24 i 28 tygodniem – odpowiednio: w 27 i 13 % (30).

Pytanie, w jaki sposób i za pomocą, jakich prostych testów można przewidzieć przedwczesne ukończenie ciąży, pomimo wielu przeprowadzonych badań, które przedstawiono powyżej, nadal pozostaje bez odpowiedzi.

### **1.7 Leczenie zagrażającego porodu przedwczesnego**

Postępowanie lecznicze w zagrażającym porodzie przedwczesnym cechuje się znaczną różnorodnością, generalnie jednak przybiera pięć głównych kierunków:

- hamowanie czynności skurczowej mięśnia macicy,
- leczenie spoczynkowe,
- wewnątrzmaciczna stymulacja dojrzewania układu oddechowego płodu,
- wybór ewentualnego sposobu ukończenia ciąży,
- odpowiednie postępowanie z noworodkami urodzonymi przedwcześnie poprzez współpracę położników z wysoko specjalistycznym zespołem neonatologów.

Zahamowanie czynności skurczowej mięśnia macicy uzyskuje się głównie na drodze farmakologicznej. W praktyce klinicznej najszerzej stosowanymi lekami hamującymi czynność skurczową mięśnia macicy jest siarczan magnezu oraz agoniści receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Do leków mających podobny efekt działania zaliczają się:

- blokery kanału wapniowego,
- antagoniści oxytocyny,
- inhibitory syntezy prostaglandyn,
- progestageny,
- leki spazmolityczne,
- donory tlenu azotu,
- leki psychotropowe.

Stosowany w przeszłości roztwór alkoholu etylowego, blokujący proces uwalniania oxytocyny, ma obecnie znaczenie jedynie historyczne (83). Warto podkreślić, że zapewnienie spokoju ciężarnej oraz zalecenie jej wypoczynku w łóżku w pozycji na lewym boku prowadzą do zwiększenia ukrwienia macicy, a pośrednio obniżają pobudliwość skurczową mięśnia macicy.

### **1.7.1 Siarczan magnezu**

Siarczan magnezu jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem hamującym przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy. Pomimo dużego doświadczenia w użyciu siarczanu magnezu, dokładny mechanizm jego działania nie został dokładnie poznany. Uważa się, że moduluje on wychwyt, wiązanie oraz rozmieszczenie jonów wapnia w komórkach mięśni gładkich (84,85). Zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia jest wynikiem aktywacji przez jony magnezu cyklicznej adenylowej i zwiększenia stężenia cyklicznego AMP w komórkach (84,85). W większych stężeniach siarczan magnezu konkurencyjnie blokuje dokomórkowy dopływ jonów wapnia w miejscu wiązania tego jonu na błonie komórkowej (84,85). Ważny jest także wpływ siarczanu magnezu na ośrodkowy układ nerwowy, co wykorzystywane jest w terapii rzucawki (lek pierwszego rzutu), ponieważ jon magnezu podwyższają próg drgawkowy poprzez hamowanie aktywacji mózgowego receptora NMDA (84,85).

Leczenie w zagrażającym porodzie przedwczesnym prowadzi się podając dawkę wstępną dożylnie od 4 do 6 g w ciągu 20 minut, a następnie we wlewie kroplowym dawkę podtrzymującą od 1 do 2 g na godzinę (86,87,88). Po dożylnym podaniu 4-6 g siarczanu magnezu następuje gwałtowny aczkolwiek przemijający wzrost stężenia jonów magnezu w surowicy krwi do około 2 - 3.5 mM/l, który następnie po około 60 minutach spada do 1.5 mM/l (fizjologiczny poziom magnezu w surowicy waha się w granicach: 0.8 - 1.0 mM/l) (86,87,88). Stężenie leku w surowicy potrzebne do zahamowania czynności skurczowej mięśnia macicy wynosi od 2.1 do 3.3 mM/l, w związku z czym należy stosować dawkę podtrzymującą 1 - 2 g na godzinę (86,87,88).

Siarczan magnezu eliminowany jest z organizmu poprzez nerki i w około cztery godziny po infuzji dożylniej 50 % podanej dawki znajduje się w moczu. Dlatego też, najważniejszym przeciwwskazaniem do stosowania tego leku jest niewydolność nerek (86,87,88). Do innych przeciwwskazań należą (85,86,87,88):

- miastenia gravis,



- uszkodzenia mięśnia sercowego skojarzone z zaburzeniami w układzie przewodzenia pobudzeń,
- spowolniona czynność oddechowa poniżej 16 oddechów na minutę.

Ze stosowaniem siarczanu magnezu wiążą się także pewne objawy uboczne u kobiety ciężarnej, do których w przewodzie należą zaliczyć (85,86,87,88):

- nudności i wymioty,
- uderzenia gorąca i ból głowy,
- senność,

Gdy stężenie magnezu w surowicy krwi jest większe niż 5 mM/l, dochodzi do osłabienia ścięgniętych odruchów głębokich (np.: odruch rzepekowy), niewyraźnego widzenia oraz atonii jelit (85,86,87,88). Poważne zaburzenia oddechowe mogą wystąpić w przypadku stężenia leku w surowicy wynoszącego 6 - 7 mM/l, a zatrzymanie krążenia w przypadku stężenia przekraczającego 7.5 mM/l (85,86,87,88). U około 1 % kobiet ciężarnych leczonych siarczanem magnezu możliwy jest obrzęk płuc (89). Ryzyko tego powikłania większe jest w ciąży wielopłodowej oraz podczas wielolekowej terapii tokolitycznej (30). Chociaż stosowanie siarczanu magnezu nie jest pozbawione działań niepożądanych u kobiety ciężarnej, wydają się one występować rzadziej, a także są mniej nasilone niż obserwowane w trakcie terapii  $\beta$ -mimetykami.

W celu szybkiego odwrócenia toksycznych skutków dużego stężenia siarczanu magnezu stosuje się dożylny wlew 10 - 20 ml 10 % glukonianu wapnia (85).

Siarczan magnezu wpływa także na przepływ maciczno-łożyskowy krwi – zwiększając go. Odbywa się to poprzez obniżenie syntezy tromboksanów na drodze hamowania wapniowo zależnej aktywności fosfolipazy A2 (90). Nie obserwuje się natomiast hamującego wpływu siarczanu magnezu na syntezę prostacykliny – jakiego można byłoby się spodziewać, biorąc pod uwagę że jest ona, podobnie jak tromboksany, metabolitem kwasu arachidonowego. Dzieje się tak, ponieważ siarczan magnezu silnie stymuluje endotelialną produkcję prostacykliny (90). Siarczan magnezu łatwo przenika przez barierę łożyskową, osiągając stałe stężenie w surowicy płodu po kilku godzinach od rozpoczęcia leczenia (85). Niektórzy autorzy uważają, że siarczan magnezu działa depresyjnie w stosunku do ośrodka oddechowego płodu, co może wywoływać wewnątrzmaciczną kwasicę, a także wpływać na zmienność akcji serca płodu (91,92). Uważa się – choć zdania są podzielone – że terapia siarczanem magnezu powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia porażenia mózgowego i opóźnienia rozwoju

umysłowego oraz krwawień śródmózgowych u noworodków (93). Siarczan magnezu ma powodować zwiększoną przeżywalność okołoporodową noworodków urodzonych przedwcześnie z niską masą urodzeniową (93). Do przeciwnych wniosków doszli autorzy badania MagNET (Magnesium and Neurologic Endpoints Trial), na podstawie którego stwierdzono znamienne częstsze zgony noworodków i większe ryzyko powikłań neurologicznych związane z większym stężeniem zjonizowanego magnezu we krwi pępowinowej i większą średnią dawką magnezu zastosowaną w grupie ciężarnych przyjmujących magnez w porównaniu z grupą ciężarnych leczonych innymi tokolitykami (4). Natomiast w badaniach *Australia Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* oceniano efekty podawania ciężarnym siarczanu magnezu w dawce dobowej 28 g przed ukończeniem 30-go tygodnia trwania ciąży. Stwierdzono w drugim roku życia u dzieci tych kobiet zmniejszenie dysfunkcji ruchowych (94).

Wpływ tego leku na płód pozostaje nadal tematem badań, podobnie jak skuteczność w hamowaniu przedwczesnej akcji skurczowej mięśnia macicy. U 77 % leczonych udaje się opóźnić poród, co najmniej o 24 godziny, natomiast u 45 % uzyskuje się opóźnienie porodu o 7 dni (85).

### 1.7.2 $\beta$ -mimetyki

Agoniści receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych mają najsilniejsze działanie hamujące czynność skurczową mięśnia macicy. Leki te działają względnie wybiórczo na receptory  $\beta_2$ -adrenergiczne, powodując wzrost cyklicznego AMP w komórce mięśniowej i w konsekwencji zmniejszenie puli zjonizowanego wapnia, co wywołuje relaksację komórki mięśniowej prowadząc do rozkurczu (95). Skuteczność stosowania agonistów receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych jest wysoka, w 80 % udaje się zahamować czynność skurczową mięśnia macicy na 5 - 7 dni (96). Ze stosowaniem tej grupy leków związane są także pewne efekty uboczne (4,30,96):

- tachykardia serca matki i płodu,
- uczucie kołatania serca,
- nudności i wymioty,
- ból głowy,
- wzrost ciśnienia skurczowego z towarzyszącym obniżeniem ciśnienia rozkurczowego,
- zwiększenie objętości wyrzutowej i pojemności minutowej serca,

- hypokaliemia – zanikająca zazwyczaj po 6 - 12 godzinach po przerwaniu leczenia,
- hyperglikemia,
- hyperinsulinemia,
- obrzęk płuc – zwłaszcza przy: dodatnim bilansie płynów, ciąży wielopłodowej, wielowodziu, przetaczaniu preparatów krwiozastępczych.

Bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania leków z tej grupy jest jawna wada serca matki z zagrożeniem niewydolnością układu krążenia (4,30,96). Do przeciwwskazań względnych należą (4,30,96):

- hypertyreoza matczyna,
- niewyrównana cukrzyca,
- nadciśnienie tętnicze,
- rozwarcie szyjki macicy przekraczające 5 cm.

W praktyce klinicznej w Polsce najczęściej ordynuje się fenoterol, natomiast w USA rytodryna jest jedynym lekiem zatwierdzonym przez Urząd ds. Żywności i Leków do leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego. Przyczyniły się do tego badania T. Bardena i wsp. i J. Merkatza i wsp., które wykazały, że rytodryna wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych niż inne  $\beta$ -mimetyki (97,98).

Leczenie lekami z tej grupy rozpoczynamy od podania preparatu drogą dożylną. Dawkę dobieramy w oparciu o stan kliniczny pacjentki oraz zamierzony efekt terapeutyczny (99). Po wyhamowaniu czynności skurczowej mięśnia macicy przechodzi się z dożylnej drogi podania na doustną – podtrzymującą efekt terapeutyczny (99).

$\beta$ -mimetyki łatwo przenikają przez barierę łożyskową i stymulują receptory  $\beta$ -adrenergiczne w organizmie płodu (96,99). Nie wykazano wpływu  $\beta$ -mimetyków na wzrost przeżywalności okołoporodowej noworodków urodzonych przedwcześnie oraz na zmniejszenie częstości zespołu zaburzeń oddychania *Respiratory Distress Syndrome* (RDS) (30). W piśmiennictwie spotyka się pojedyncze doniesienia o zgonach płodów z powodu potwierdzonego w badaniu histopatologicznym niedokrwienia serca (30,100). Możliwym powikłaniem leków z tej grupy jest hipoglikemia noworodków, stwierdzana w przypadku porodów następujących w ciągu 2 dni od rozpoczęcia terapii (30). Stosowanie  $\beta$ -mimetyków może nasilać krwawienie około- i dokomorowe u noworodków (100). Głównie z powodu możliwych powikłań oraz niewielkiej liczby danych świadczących o poprawie wyników okołoporodowych w porównaniu z

leczeniem siarczanem magnezu rytodryna przestała być w USA tokolitykiem z wyboru (30). Podsumowując, jakkolwiek  $\beta$ -mimetyki są skuteczne w przypadku hamowania przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy to ze względu na znaczące objawy uboczne są często odstawiane.

### 1.7.3 Leki blokujące kanały wapniowe

W leczeniu tokolitycznym zastosowanie znalazły nifedypina i znacznie rzadziej nikardypina. Leki blokujące kanały wapniowe działają na zasadzie zmniejszenia przezłonowego transportu jonów wapnia do wnętrza komórki, przez co wpływają negatywnie na kurczliwość mięśnia macicy (4,30). W USA najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest nifedypina (4,30). Na podstawie analizy badań wieloośrodkowych, J. King i wsp. stwierdzili, że zastosowanie nifedypiny w porównaniu z innymi tokolitykami spowodowało znamienne zmniejszenie liczby porodów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia i przed ukończeniem 34-go tygodnia ciąży. Dodatkowo wykazano też zmniejszenie ryzyka wystąpienia efektów ubocznych oraz przerwania leczenia z ich powodu, a także mniejsze ryzyko wystąpienia porodu w okresie 48 godzin od rozpoczęcia leczenia oraz przed ukończonym 37-tym tygodniem ciąży (101). N. Sayin i wsp. wykazali skuteczność leczenia podtrzymującego nifedypiną podawaną doustnie, po uprzednim dożylnym leczeniu tokolitycznym, w przedłużeniu czasu trwania ciąży (102).

Nifedypine podaje się doustnie lub podjęzykowo. Wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a po 5 minutach od podania podjęzykowego można ją wykryć w osoczu. Nifedypina łatwo przenika przez barierę łożyskową – jej stężenie w osoczu matki i płodu jest porównywalne (4,30,101). Do matczyńskich objawów ubocznych można zaliczyć (4,30,101):

- zawroty głowy,
- bóle głowy,
- uderzenia gorąca,
- obrzęki obwodowe – występujące u około 17 % pacjentek.

Nie należy jednocześnie stosować leków blokujących kanały wapniowe z siarczanem magnezu, ponieważ może nastąpić głębokie niedociśnienie (101).

Przeciwwskazania do stosowania blokerów kanałów wapniowych przedstawiają się następująco (30,101):

- matczyne niedociśnienie,
- prawokomorowa niewydolność serca,
- zwężenie lewego ujścia tętniczego.

Dostępnych jest niewiele danych na temat wpływu terapii lekami z tej grupy na płód. U noworodków z grupy matek leczonych nifedypiną w porównaniu z grupą leczonych innymi tokolitykami stwierdzono mniejsze ryzyko wystąpienia: zespołu zaburzeń oddychania, martwiczego zapalenie jelit, krwawienia dokomorowego oraz hiperbilirubinemii (4).

Podobnie jak w przypadku innych leków tokolitycznych konieczne są dalsze badania w celu dokładnego określenia potencjalnego wpływu leków blokujących kanały wapniowe na płód oraz ich roli jako substancji tokolitycznych w terapii zagrażającego porodu przedwczesnego.

#### **1.7.4 Antagoniści oksytocyny**

Najlepiej poznanym antagonistą oksytocyny jest atosiban – 9 aminokwasowy analog oksytocyny, który współzawodniczy o receptor dla wazopresyny i oksytocyny (30). Efektem tego działania jest zdolność hamowania czynności skurczowej mięśnia macicy wywoływanej przez oksytocynę (30) Atosiban podaje się dożylnie, początkowo w postaci dawki wysycającej 6.75 mg, a następnie w infuzji 300 µg na minutę przez 3 godziny i 100 µg na minutę przez 18 godzin (30).

W kilku prospektywnych badaniach z randomizacją wykazano, że atosiban wykazuje dużą skuteczność w hamowaniu przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy, nie wywołując istotnych efektów ubocznych u matki, płodu i noworodka (103,104). W badaniu *The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group* porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania antagonisty oksytocyny atosibanu i beta-mimetyków w leczeniu kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym. Analiza obejmowała materiał z 75 ośrodków w 8 państwach. Do badania zakwalifikowano łącznie 742 kobiety, które w sposób losowy przydzielono do grupy leczonej atosibanem (363 kobiety) lub beta-mimetykiem (379 kobiet). Matczyne efekty uboczne związane ze stosowaniem atosibanu były podobne do tych, jakie spotyka się w trakcie terapii beta-mimetykami, jednak stopień ich nasilenia był znacznie mniejszy (105). Tachykardię u płodów stwierdzono w 27.7 % przypadków po stosowaniu beta-mimetyków i 3.3 % po leczeniu atosibanem (105). Nie stwierdzono również różnic w częstości występowania u noworodków zespołu niedomogi

oddechowej i krwotoków śródmózgowych. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że atosiban jest równie skuteczny jak beta-mimetyki w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego, ale znacznie rzadziej powoduje u ciężarnych działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (105).

R. Romero i wsp. w badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazali, że atosiban jest znacznie skuteczniejszy niż placebo w opóźnianiu porodu o 24 godziny, 48 godzin i 7 dni (103).

Wyniki wielu badań sugerują, że atosiban może być pomocny w opóźnieniu wystąpienia skurczów mięśnia macicy o 24 - 48 godzin i wydaje się wpływać w minimalnym stopniu na stan noworodka, dlatego też konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu wyjaśnienia roli antagonistów oksytocyny w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego. W Polsce atosiban nie jest praktycznie stosowany ze względu na bardzo wysokie koszty terapii.

#### **1.7.5 Inhibitory syntetazy prostaglandynowej**

Leki z tej grupy powodują zahamowanie syntezy prostaglandyn, na drodze inhibicji cyklooksygenazy, co objawia się spadkiem aktywności skurczowej mięśnia macicy (4). Istnieje wiele leków blokujących cyklooksygenazę (indometacyna, kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, sulnidak) – wśród nich najdokładniej zbadano indometacynę (4).

Indometacynę podaje się doustnie lub doodbytniczo, zazwyczaj w dawce 4 razy po 25 mg. Dobowa dawka nie powinna przekroczyć 200 mg (106). Większość opracowań zaleca ograniczenie czasu stosowania indometacyny do 24 - 48 godzin, ze względu na ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu oraz małowodzia (4,106,107). Indometacyna metabolizowana jest w wątrobie, a eliminowana z organizmu matki z żółcią i moczem (30). Może działać depresyjnie w stosunku do nerek, zarówno matki jak i płodu, przez negatywny wpływ na przepływ nerkowy oraz na hormon antydiuretyczny (30). Matczyne efekty uboczne występują jednak bardzo rzadko, niekiedy stwierdza się zaburzenia żołądkowo – jelitowe (30).

W. Morales i wsp. porównali w badaniu randomizowanym indometacynę z rytodryną i wykazali podobną skuteczność obu leków w odraczaniu porodu o 48 godzin i o 7 dni. Podobne były wyniki badania autorstwa tych samych badaczy porównującego indometacynę i siarczan magnezu (108).

Przeciwwskazania do stosowania indometacyny to (106,107,108):

- choroba wrzodowa,
- nadwrażliwość na lek,
- zaburzenia hemostatyczne,
- niewydolność wątroby i nerek,
- astma wywołana przez leki z tej grupy.

Indometacyna łatwo przenika przez barierę łożyskową i po jej podaniu obserwuje się zmniejszenie objętości moczu płodowego (30). Dlatego też prowadząc terapię indometacyną należy badaniem ultrasonograficznym monitorować indeks płynu owodniowego (AFI) (30). W momencie, gdy AFI będzie mniejszy niż 50 mm, leczenie powinno być przerwane. Objętość płynu owodniowego powraca do wartości wyjściowych zazwyczaj w ciągu 48 godzin po odstawieniu leku (30). Inne poważne powikłanie płodowe to zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego Botalla. Powikłanie tego typu wiąże się z długotrwałą terapią indometacyną i praktycznie nie stwierdza się go u noworodków matek leczonych krócej niż 48 godzin (107). Wykazano, że w 32-tym tygodniu ciąży zwężenie światła przewodu Botalla występuje u 50 % płodów i w związku z tym zaleca się zakończenie leczenia indometacyną najpóźniej w 32 tygodniu ciąży (107). Kolejnym możliwym powikłaniem noworodków poddanych ekspozycji na indometacynę i urodzonych przed 30 tygodniem ciąży jest martwicze zapalenie jelit (30,107).

Te niekorzystne efekty uboczne są wyraźnie mniej nasilone w przypadku stosowaniu selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), z których wymienić należy: sulindak, nimesulid lub celekoksyb (109).

Należy podkreślić, że terapię inhibitorami prostaglandyn można zastosować w sytuacji niedostatecznej reakcji na inne leki, ograniczając ją do 48 godzin, najlepiej przed 32-im tygodniem trwania ciąży (30).

### **1.7.6 Progestageny**

Gestageny jedynie w dużych stężeniach wykazują słaby hamujący wpływ na czynność skurczową mięśnia macicy poprzez zwiększenie receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych oraz zmniejszenie syntezy prostaglandyn (86). Metaanaliza 6 badań naukowych z randomizacją przeprowadzona przez M. Keirsa i wsp. dotycząca profilaktycznego podawania  $17\alpha$ -heksanianu hydroksyprogesteronu w celu zapobiegania porodom przedwczesnym wykazała istotne zmniejszenie ich częstości

(OR: 0.5; 95 %, CI: 0.3 - 0.85) (110). R. Meis i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe badanie z randomizacją i podwójnie ślełą próbą. Zaobserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie częstości porodów przed 37, 35 i 32 tygodniem trwania ciąży oraz mniejszy odsetek noworodków z masą ciała poniżej 2500 g i poniżej 1500 g w grupie kobiet leczonych 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronem. Dodatkowo stwierdzono mniejszy odsetek powikłań noworodkowych takich jak: martwicze zapalenie jelit, krwawienia śródmózgowe i retinopatia (111).

W myśl zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego progestageny należy stosować jako profilaktykę i terapię zagrażającego poronienia przy niewydolności ciała żółtego i defekcie fazy lutealnej (112).

### **1.7.7 Spazmolityki**

Leki z tej grupy zmniejszają napięcie mięśnia macicy poprzez hamowanie aktywności fosfodiesterazy, co prowadzi do wzrostu cyklicznego AMP w komórkach, a w konsekwencji do relaksacji komórek mięśniowych (86). Hamujący wpływ spazmolityków (papaweryna, buscolizyna) na czynność skurczową mięśnia macicy zaznacza się dopiero przy stosowaniu większych dawek (86). Przy stosowaniu leków z tej grupy należy uważać na matczyne zaburzenia rytmu serca mogące wystąpić w trakcie terapii. Brak jest wystarczających danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa stosowania leków spazmolitycznych w profilaktyce i leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego.

### **1.7.8 Donory tlenu azotu**

Do grupy donorów tlenu azotu należy zaliczyć L-argininę oraz nitroglicerynę. Oba te preparaty w sposób pośredni lub bezpośredni dostarczają tlenu azotu, który poprzez aktywację cyklazy guanylanowej powoduje wzrost cyklicznego GMP w komórkach (30). Następstwem wzrostu cyklicznego GMP jest rozluźnienie mięśniówki gładkiej. C. Less i wsp. porównali leczenie tokolityczne polegające na przezskórnym podawaniu nitrogliceryny lub stosowaniu ritodryny u 245 kobiet z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pod względem działania tokolitycznego i stanu noworodków (113). W podobnym badaniu Y. El-Sayed i wsp. porównali zastosowanie dożylnych wlewów nitrogliceryny i siarczanu magnezu u ciężarnych przed 35-tym tygodniem ciąży. Nieskuteczną tokolizę znacznie częściej stwierdzano u pacjentek, które otrzymywały nitroglicerynę niż u kobiet leczonych



siarczanem magnezu. U 25 % kobiet leczonych nitrogliceryną dochodziło do znaczącego spadku ciśnienia tętniczego krwi, który wymagał przerwania terapii (114).

Należy podkreślić, że terapia donorami tlenu azotu powinna odbywać się pod specjalnym nadzorem ze względu na ich możliwy silny hemodynamiczny wpływ na matczyne krążenie centralne i obwodowe.

### **1.7.9 Leki psychotropowe**

Leki z tej grupy stosowane są bardzo rzadko, a jeśli w ogóle to głównie pochodne benzodiazepiny, ponieważ działają one sedatywnie na ośrodkowy układ nerwowy poprzez stymulowanie hamujących szlaków GABA-ergicznym, a także relaksująco na mięsień macicy (86). Pochodne benzodiazepiny zaliczane są do leków anksjolitycznych, których najbardziej charakterystyczną cechą jest hamowanie pobudzenia emocjonalnego, a także reakcji lękowych (86). Większość leków anksjolitycznych działa także przeciwdrgawkowo i zwiotczająco oraz nasennie. Objawy uboczne ich stosowania to: senność, zależność, tolerancja i zespół abstynencyjny (86). Należy pamiętać, że należą one do grupy X według *Food and Drug Administration*, co oznacza, że ryzyko dla płodu związane z ich użyciem przewyższa potencjalne korzyści wynikające z ich stosowania.

### **1.8 Czasokres tokolizy**

Przy wyraźnych objawach porodu przedwczesnego właściwe zastosowanie leków tokolitycznych jest w stanie opóźnić jego wystąpienie o 24 do 48 godzin, co pozwala na prenatalne zastosowanie kartykosteroidów celem stymulacji dojrzewania płuc płodu (4,30). W badaniu L. Sanchez-Ramos i wsp. poddano metaanalizie wyniki 12 badań oceniających skuteczność przewlekłego stosowania tokolityków w porównaniu z placebo lub zaniechaniem leczenia w przypadku braku objawów przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy. Nie wykazano zmniejszenia odsetka porodów przedwczesnych w grupie pacjentek u których stosowano przewlekłą tokolizę (115). Podobnej metaanalizy dokonali także K. Gyetvai i wsp., analizując wyniki 17 doniesień naukowych odnośnie skuteczności długotrwałej terapii tokolitycznej po uprzednio skutecznym zastosowaniu dożylniej tokolizy. Autorzy zaobserwowali, że zastosowanie długotrwałej terapii tokolitycznej nie obniżyło znacząco odsetka (116):

- porodów przedwczesnych,
- noworodkowego zespołu zaburzeń oddychania,

- zgonów perinatalnych,
- niskiej masy urodzeniowej noworodków.

Zgodnie z zaleceniami *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* nie ma dostatecznie wiarygodnych danych świadczących o skuteczności przewlekłego leczenia tokolitycznego – przedłużona tokoliza nie jest zalecana w rutynowej praktyce położniczej (117).

### 1.9 Ukończenie ciąży w porodzie przedwczesnym

Prowadzenie porodu przedwczesnego wymaga specjalistycznej opieki położniczej i neonatologicznej. Poród w miejscu, w którym można skorzystać z intensywnej opieki noworodkowej, stanowi jeden najlepszych czynników prognostycznych przeżycia noworodków.

Niebezpieczeństwa występujące w czasie porodu przedwczesnego są różnorodne, a najważniejsze z nich to (30,33,34,35):

- zaburzenia czynności skurczowej mięśnia macicy,
- niedojrzałość mięśnia macicy do porodu,
- nieodpowiednie przygotowanie szyjki macicy i tkanek miękkich do porodu,
- częstsze nieprawidłowe położenia płodu,
- przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego,
- zaburzenia w przepływie maciczno-łożyskowym.

W porodzie przedwczesnym pięciokrotnie częściej występuje ryzyko niedotlenienia płodu, dlatego uzasadnione jest stałe biofizyczne i biochemiczne monitorowanie ciąży i porodu.

U kobiet rodzących przedwcześnie częściej niż u kobiet rodzących o czasie stwierdza się położenie miednicowe płodu – zwłaszcza niezupełne. W trakcie porodu z położenia miednicowego przed 32 tygodniem trwania ciąży prowadzonych drogą pochwową często dochodzi do powikłań: wypadnięcia pępowiny, uwięźnięcia główki (35). Wydaje się, że ukończenie ciąży w takich przypadkach drogą cięcia cesarskiego związane jest z mniejszą częstością urazów i niedotlenienia okołoporodowego noworodka. Zgodne jest to z opinią *American College of Obstetricians and Gynecologists* dotyczącą tego zagadnienia, dodatkowo zalecane jest także prowadzenie zewnątrzoponowego znieczulenia w trakcie cięcia cesarskiego (118). Podobnie położenie poprzeczne i

skośne jest również wskazaniem do rozwiązania ciężarnej rodzącej przedwcześnie lub o czasie cięciem cesarskim (118).

W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości występowania porodów bliźniaczych wśród porodów przedwczesnych. W Kanadzie odsetek porodów bliźniąt przed 37 tygodniem trwania ciąży wzrósł z 33 % w 1974 roku do 53 % w 1997 roku, podobnie sytuacja przedstawia się w Polsce. Odsetek ten jest jeszcze wyższy w przypadku równoczesnego rozwoju większej liczby płodów (30,34,119). W przypadku porodu przedwczesnego ciąży wielopłodowej, zaleca się ukończenie ciąży drogą cięcia cesarskiego (119). Za pozytywny należy uznać fakt, że ostatnio obserwuje się wyraźne obniżenie odsetka umieralności i zachorowalności okołoporodowej płodów i noworodków pochodzących z ciąż wielopłodowych.

Istnieje niewiele danych świadczących o tym, że kończenie porodów przedwczesnych drogą cięcia cesarskiego w przypadku położenia główkowego poprawia stan noworodków. W badaniu S. Grisaru-Granovsky i wsp. stwierdzono, że rozwiązanie cięciem cesarskim w przypadku porodu przedwczesnego spowodowanego przez chorionamnionitis nie wpływa na zmniejszenie powikłań neurologicznych u noworodków (120). Kwestię problematyczną stanowi także dolna granica wieku ciążowego, od którego powinno się wykonywać cięcie cesarskie. Noworodki z ekstremalnie małą masą ciała poniżej 750 g stanowią grupę największego ryzyka ze względu na wysoką umieralność wynoszącą około 80 % (120). Dotychczas nie ustalono jednolitego standardu najkorzystniejszego sposobu zakończenia ciąży dla noworodków szczególnie niedojrzałych z ekstremalnie małą masą ciała. W szczególnych wypadkach powinno się także uwzględniać zdanie rodziców na temat możliwego postępowania.

Prowadząc poród przedwczesny z położenia podłużnego główkowego drogami natury należy w I okresie porodu zmniejszyć nadmierną czynność skurczową mięśnia macicy i szybki przebieg porodu, co może spowodować wylew śródczaszkowy u niedojrzałego płodu. W II okresie porodu należy wykonać znieczulenie krocza i szerokie jego nacięcie, a także założyć wziernik łyżkowy, co ogranicza ryzyko urazu noworodka w trakcie porodu. W III okresie porodu uwagi wymaga sprawdzenie całości wydalonego popłodu – w przypadku najmniejszych wątpliwości wskazana jest instrumentalna kontrola jamy macicy (35). Należy podkreślić, że w każdym przypadku porodu przedwczesnego prowadzonego z położenia podłużnego główkowego cięcie cesarskie powinno być wykonywane z takich samych wskazań jak w przypadku porodu o czasie.

Najczęstsze wskazania do wykonywania cięcia cesarskiego w porodach przedwczesnych przedstawiają się następująco (30, 35, 119,120):

- zagrażająca wewnątrzmaciczna zmartwica płodu,
- zagrażająca wewnątrzmaciczna infekcja płodu,
- nieprawidłowe położenie płodu,
- przebyte cięcie cesarskie,
- ciąża wielopłodowa,
- krwawienia i krwotoki wikłające ciążę,
- powikłane nadciśnienie ciążowe.

### **1.10 Prenatalna kortykoterapia**

Przełomowa praca G. Ligginsa i R. Howiego sprzed około trzydziestu lat dostarczyła danych wskazujących, że kortykosteroidy podawane ciężarnej przyspieszają dojrzewanie płuc płodu (121). Prenatalne podawanie steroidów ma na celu zmniejszenie objawów zespołu zaburzeń oddechowych u noworodka i jest powszechnie stosowane w postępowaniu okołoporodowym.

Metaanaliza 15 prospektywnych badań z randomizacją przeprowadzona przez P. Crowleya potwierdziła, że przedporodowe zastosowanie kortykosteroidów zmniejsza (122):

- częstość i nasilenie niewydolności oddechowej u noworodków,
- umieralność noworodkową,
- częstość krwawień dokomorowych,
- częstość martwiczego zapalenia jelit.

Obserwowane korzyści były największe, jeśli poród następował po co najmniej 24 godzinach i nie później niż 7 dni po wdrożeniu terapii (122). Istnieje znikoma liczba naukowych dowodów, przemawiających za uzasadnieniem rutynowego powtarzania dawek kortykoterapii prenatalnej. Jedyna randomizowana próba kliniczna przeprowadzona przez D. Guinna i wsp., porównująca stosowanie kursów pojedynczych z powtarzaniem w odstępach tygodniowych, nie wykazała korzyści tych ostatnich (123).

Zgodnie z wytycznymi *American College of Obstetricians and Gynecologists* zaleca się podanie pojedynczego kursu steroidów wszystkim kobietom ciężarnym pomiędzy 24 a 34 tygodniem trwania ciąży, u których występują objawy zagrażającego porodu

przedwczesnego. Za pojedynczy kurs uznaje się podanie dwóch dawek po 12 mg betametazonu domięśniowo w odstępie 24 godzin, lub 4 dawek dexametazonu domięśniowo po 6 mg co 12 godzin (124). Podobną opinię wyraża także National Institute of Health. Betametazon i dexametazon uznano za najodpowiedniejsze do stosowania przed porodem, ponieważ łatwo przenikają przez barierę łożyskową, mają długi okres półtrwania oraz wykazują nieznaczną aktywność mineralokortykoidową (125).

## **2. CEL PRACY**

1. Ocena efektywności i przydatności leczenia tokolitycznego fenoterolem i/lub siarczanem magnezu w zależności od zaawansowania porodu przedwczesnego.
2. Ocena ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, w czasie do 7 dni w zależności od długości i rozwarcia szyjki macicy.
3. Kliniczna ocena efektów ubocznych związanych ze stosowaniem fenoterolu i/lub siarczanu magnezu.
4. Ocena stanu ogólnego przedwcześnie urodzonych noworodków kobiet leczonych fenoterolem i/lub siarczanem magnezu, w oparciu a skalę Apgar i skalę Ballard - Klimek.

### 3. MATERIAŁ I METODYKA

Badanie miało charakter kohortowy i objęło 600 kobiet ciężarnych hospitalizowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2001 roku do 31 grudnia 2004 roku.

W zależności od stosowanego schematu leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy, wyodrębniono trzy grupy badawcze:

- **Grupa I** (n=233) – ciężarne leczone fenoterolem,
- **Grupa II** (n=244) – ciężarne leczone siarczanem magnezu (MgSo<sub>4</sub>),
- **Grupa III** (n=123) – ciężarne leczone fenoterolem i siarczanem magnezu.

W wyodrębnionych grupach analizie poddano następujące parametry:

- *Podstawowe dane demograficzne:*
  - wiek,
  - masę ciała,
  - miejsce zamieszkania,
  - wykształcenie.
- *Przeszłość położniczą:*
  - liczbę przebytych ciąż,
  - sposób ukończenia przebytych ciąż,
  - liczbę przebytych poronień.
- *Dolegliwości zgłaszane przy przyjęciu:*
  - skurcze mięśnia macicy,
  - bóle dołem brzucha,
  - plamienie z dróg rodnych,
  - odpływanie płynu owodniowego.
- *Stan miejscowy przy przyjęciu:*
  - stopień rozwarcia szyjki macicy (cm) - kategorie:  
0.5 – 1 cm; >1 – 2 cm; >2 – 3 cm; >3 – 4 cm; >4cm.
  - stopień skrócenia szyjki macicy (%),

- przewidywana długość szyjki macicy na podstawie badania ultrasonograficznego (cm) – kategorie:  
  - <=3 cm; 3.1 – 3.9 cm; >=4 cm.
- *Stan miejscowy przy wypisie:*
  - stopień rozwarcia szyjki macicy (cm) - kategorie:  
    - 0.5 – 1 cm; >1 – 2 cm; >2 – 3 cm; >3 – 4 cm; >4cm.
  - stopień skrócenia szyjki macicy (%),
  - przewidywana długość szyjki macicy na podstawie badania ultrasonograficznego (cm) – kategorie:  
    - <=3 cm; 3.1 – 3.9 cm; >=4 cm.
- *Zmodyfikowany Indeks Progностyczny Bishopa, obejmujący stopień skrócenia i rozwarcie szyjki macicy (przyjęcie – wypis). Zmodyfikowany indeks progностyczny obliczano sumując punkty przyznane poszczególnym stopniom rozwarcia szyjki macicy z punktami przyznanymi poszczególnym stopniom skrócenia szyjki macicy:*

<u>rozwarcie szyjki macicy</u>	<u>skrócenie szyjki macicy</u>
<b>0</b> pkt. – poniżej 1 cm,	<b>0</b> pkt. – od 0 % do poniżej 40 %,
<b>1</b> pkt. – od 1 cm do poniżej 3 cm,	<b>1</b> pkt.- od 40 % do poniżej 60 %,
<b>2</b> pkt. – od 3 cm do poniżej 5 cm,	<b>2</b> pkt. – od 60 % do poniżej 80 %,
<b>3</b> pkt. – 5 cm lub więcej,	<b>3</b> pkt. – 80 % lub więcej.
- *Aktualny przebieg ciąży:*
  - wiek ciążowy przy przyjęciu,
  - obecność lub brak nadciśnienia ciążowego,
  - obecność lub brak cukrzycy ciężarnych,
  - obecność lub brak zestawienia konfliktowego w zakresie RhD,
  - obecność lub brak infekcji dróg moczowych w oparciu o wynik badania posiewu mikrobiologicznego z moczu,
  - obecność lub brak infekcji pochwy i szyjki macicy w oparciu o wynik badania wymazu mikrobiologicznego z pochwy i kanału szyjki macicy.
- *Leczenie hamujące przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy:*
  - rodzaj stosowanej tokolizy (fenoterol, MgSo4, fenoterol+MgSo4),
  - czas trwania tokolizy,
  - możliwe efekty uboczne stosowanego leczenia,



- wpływ dawki siarczanu magnezu na poziom magnezu w surowicy krwi (oznaczanie poziomu magnezu w surowicy krwi w chwili przyjęcia i w chwili wypisu),
- analiza wpływu stosowanej tokolizy na podstawową akcję serca płodu w oparciu o zapisy kardiograficzne.
- *Stan ogólny noworodków urodzonych przedwcześnie:*
  - stan ogólny noworodka oceniany w skali Apgar,
  - dojrzałość noworodka oceniana w skali Ballard - Klimek,
  - pomiar masy urodzeniowej noworodka.
- *Sposób ukończenia ciąży w przypadku nieskutecznej tokolizy:*
  - poród siłami natury,
  - cięcie cesarskie.

Ponadto w badanych grupach analizowano obecność stosowania wewnątrzmacicznej stymulacji dojrzewania płuc płodu, poprzez przedporodowe podawanie sterydów (dexaven/deksametazon), oraz rodzaj stosowanej antybiotykoterapii (ogólna/miejscowa).

Powyższe dane uzyskano na podstawie:

- wywiadu położniczego,
- badania fizykalnego,
- badania ultrasonograficznego,
- badania kardiograficznego,
- karty przebiegu ciąży,
- historii choroby.

W pierwszym etapie analizy w sposób opisowy scharakteryzowano włączone do badania populacje kobiet. Zmienne o charakterze ciągłym (zaliczono do nich wiek matki, masę ciała matki, wiek ciążowy, akcję serca płodu w KTG, odsetkowy stopień skrócenia szyjki macicy, zmodyfikowany Indeks Progностyczny Bishopa, czas trwania tokolizy, stężenie Mg w surowicy krwi ciężarnych, skalę Apgar, skalę Ballard - Klimek oraz stopień zmiany rozwarcia i skrócenia szyjki macicy) opisano podając dla nich wartości minimalne, maksymalne, średnie i odchylenia standardowe. W stosunku do zmiennych skategoryzowanych podano liczebności oraz wartości procentowe.

Przed testowaniem istotności różnic cech pomiędzy grupami w stosunku do zmiennych o charakterze ciągłym przetestowano ich zgodność z rozkładem normalnym.

W celu porównania parametrów, dla których stwierdzono zgodność z tym rozkładem, po spełnieniu założenia jednorodności wariancji i ze względu na potrzebę równoczesnego porównania 3 badanych grup zastosowano analizę wariancji (ANOVA). W przypadku niespełnienia wymienionych założeń istnienie różnic testowano nieparametrycznym testem ANOVA Kruskala-Wallisa.

Dla szczegółowego określenia istotności różnic pomiędzy wybranymi grupami wykorzystano testy post hoc: Scheffego i Tukeya.

W celu porównania pomiędzy grupami częstości występowania cech skategoryzowanych wykorzystano test chi-kwadrat. W przypadku, kiedy liczebności oczekiwane w dowolnej spośród porównywanych kategorii były mniejsze od 5 zastosowano test dokładny Fishera.

Dla zobrazowania skuteczności różnych form tokolizy oraz wpływu stopnia zaawansowania porodu na wystąpienie porodu przedwczesnego wykreślono krzywe Kaplana-Meiera. W krzywych tych stosowane tradycyjnie skumulowane proporcje przeżycia zastąpiono skumulowanymi proporcjami utrzymanych ciąż. Istotność różnic w obserwowanym przebiegu krzywych Kaplana-Meiera określono testem chi-kwadrat.

Za skuteczną tokolizę przyjęto nie wystąpienie porodu przedwczesnego w okresie do 7 dni oraz do 14 dni od momentu przyjęcia do Kliniki.

By możliwe było oszacowanie ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego zastosowano także model regresji Coxa. Jest to model, w którym ryzyko wystąpienia badanego stanu klinicznego oszacowane jest na podstawie tzw. funkcji „hazardu”. Wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa, charakteryzujący się tym, że nie wymaga on założeń co do kształtu lub rozkładu czasu utrzymania ciąży, a zakłada jedynie, że ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego jest stałe w czasie. Zaletą tej metody jest możliwość uwzględnienia wpływu wielu potencjalnych zmiennych zakłócających na obserwowany wynik końcowy badania. Oceniając ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w zależności od zastosowanego leczenia oraz zaawansowania porodu ocenianego stanem miejscowym w chwili przyjęcia ciężarnej do Kliniki jako zmienne zakłócające uwzględniono w modelu liczbę ciąż w przeszłości, wiek ciążowy w chwili przyjęcia na oddział, nadciśnienie ciążowe, obecność zakażenia dróg rodnych oraz stosowanie sterydoterapii.

Za istotne statystycznie uznano wyniki z  $p \leq 0,05$ .

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet Stata v. 8.0 oraz Statistica v. 6.0.

## 4. WYNIKI

### 4.1 Dane demograficzne

Średni wiek ciężarnych z grupy pierwszej wyniósł 28 lat (zakres: 16-40), z grupy drugiej 26,1 lat (zakres: 15-39), natomiast z grupy trzeciej 27,1 lat (zakres: 16-42) [tab.I].

**Tab.I** Średni wiek kobiet w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Średni wiek kobiet:</b> [lata] średnia, SD <min – max>	28,0 (6,62)* <16-40>	26,1 (5,65)* <15-39>	27,1 (5,85) <16-42>	<b>p* = 0,002</b>

\* test ANOVA Kruskala-Walisa

Na podstawie analizy statystycznej, w teście ANOVA Kruskala-Walisa stwierdzono, że istnieją znamienne statystycznie różnice w wieku kobiet z grupy pierwszej i z grupy drugiej. Pacjentki leczone fenoterolem były blisko o dwa lata starsze od ciężarnych leczonych tylko siarczanem magnezu.

Badane grupy osób nie różniły się pod względem masy ciała - średnia masa ciała kobiet ciężarnych w trzech badanych grupach wyniosła około 73 kg [tab.II].

**Tab.II** Średnia masa ciała kobiet w chwili przyjęcia do Kliniki

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Średnia masa ciała kobiet w chwili przyjęcia do Kliniki:</b> [kg] średnia, SD <min – max>	73,6 (14,09) <45-105>	73,0 (13,94) <45-99.2>	73,4 (14,44) <45-104.3>	<b>p* = 0,932</b>

\* test ANOVA Kruskala-Walisa

Większość pacjentek z analizowanych grup zamieszkiwało miasto powyżej 100 000 mieszkańców, co jest zgodne z lokalizacją i charakterystyką Kliniki Ginekologii i Położnictwa Septycznego CM UJ, w której przeprowadzono badanie [tab.III].

Wieś zamieszkiwało najmniej pacjentek z badanych grup, odpowiednio: 19,8 %, 17,2 % oraz 14,6 % [tab.III].

**Tab.III** Miejsce zamieszkania kobiet w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Miejsce zamieszkania:</b> [n, %]				<b>df = 4</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,301</b>
wieś	46 (19,8)	42 (17,2)	18 (14,6)	
miasto <100 000	80 (34,3)	69 (28,3)	37 (30,1)	
miasto ≥100 000	107 (45,9)	133 (54,5)	68 (55,3)	

# - test chi-kwadrat

df - liczba stopni swobody

W pracy, analizie poddano także stopień wykształcenia hospitalizowanych kobiet – przeważały kobiety nie posiadające wyższego wykształcenia. Odsetek kobiet z wyższym wykształceniem wynosił odpowiednio: 20,2 %, 16,8 % i 17,9 %. Obserwowane różnice nie były statystycznie istotne [tab.IV].

**Tab.IV** Stopień wykształcenia w analizowanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Wykształcenie:</b> [n, %]				<b>df = 6</b> <b>P<sup>#</sup> = 0,241</b>
podstawowe	35 (15,0)	22 (9,0)	10 (8,1)	
zawodowe	82 (35,2)	96 (39,3)	46 (37,4)	
średnie	69 (29,6)	85 (34,8)	45 (36,6)	
wyższe	47 (20,2)	41 (16,8)	22 (17,9)	

# - test chi-kwadrat

df - liczba stopni swobody

Stwierdzono natomiast znamienne różnice w wieku ciążowym kobiet poddanych różnej formie tokolizy. Średni wiek ciążowy pacjentek leczonych samym siarczanem magnezu był bardziej zaawansowany niż u ciężarnych z pozostałych grup [tab.V].

**Tab.V** Średni wiek ciążowy kobiety przy przyjęciu do Kliniki

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Średni wiek ciążowy matki przy przyjęciu:</b> [tyg] średnia, (SD) <min – max>	29,7 (3,60)* <22-36>	31,0 (4,16)* <22-36>	28,0 (3,90)* <22-36>	<b>p<sup>*</sup>=0,006</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

## 4.2 Przeszłość położnicza

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że przeszłość położnicza różnicuje badane grupy; 60,5 % kobiet ciężarnych hospitalizowanych z powodu objawów zagrażającego porodu przedwczesnego i leczonych samym fenoterolem była wieloródkami. W grupie pacjentek leczonych samym siarczanem magnezu nieznacznie (54,5 %) przeważały pierwiastki, natomiast w grupie trzeciej - 52,8 % pacjentek to wieloródki [tab.VI].

Tab.VI Przeszłość położnicza w badanych grupach

	Grupa I [n = 233]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
<b>Liczba przebytych ciąż:</b> [n, %]				$df = 8$ $p^{\#} = 0,001$
<b>pierwiastki,</b>	92 (39,5)	133 (54,5)	58 (47,2)	
<b>1 ciąża,</b>	51 (21,9)	62 (25,4)	27 (22,0)	
<b>2 ciążę,</b>	35 (15,0)	18 (7,4)	18 (14,6)	
<b>3 ciążę,</b>	20 (8,6)	18 (7,4)	10 (8,1)	
<b>4 ciążę i więcej.</b>	35 (15,0)	13 (5,3)	10 (8,1)	

# - test chi-kwadrat

df – liczba stopni swobody

Analizując sposób ukończenia poprzedniej ciąży stwierdzono, że znamienne częściej pacjentki przebyły poród drogami i siłami natury niż rozwiązywane były cięciem cesarskim [tab.VII]. Odsetek dwóch lub większej liczby przebytych cięć cesarskich u ciężarnych w grupach wyniósł odpowiednio: 2,6 %, 0,4 % oraz 0,8 %.

Tab.VII Sposób ukończenia poprzedniej ciąży w badanych grupach

	Grupa I [n = 233]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
<b>Liczba przebytych PSN:</b> [n, %]				$df = 8$ $p^{\#} = 0,001$
<b>1</b>	46 (19,7)	51 (20,9)	25 (20,3)	
<b>2</b>	30 (12,9)	15 (6,1)	13 (10,6)	
<b>3</b>	18 (7,7)	7 (2,9)	6 (4,9)	
<b>4 i więcej</b>	24 (10,3)	9 (3,7)	6 (4,9)	
<b>Liczba przebytych cięć cesarskich:</b> [n, %]				$p^{\$} = 0,322$
<b>1</b>	9 (3,9)	12 (4,9)	4 (3,3)	
<b>2 i więcej</b>	6 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,8)	

\$ - test dokładnym Fisher'a

# - test chi-kwadrat

df-liczba stopni swobody

Na podstawie analizy uzyskanych wyników, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w liczbie przebytych poronień [tab.VIII]. Odsetek przebytych trzech lub więcej poronień w grupach wyniósł odpowiednio: 1,3 %, 0,4 % oraz 2,4 % [tab.VIII].

**Tab.VIII** Liczba przebytych poronień w analizowanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Liczba przebytych poronień:</b> [n, %]				
<b>0</b>	198 (85,0)	202 (82,8)	95 (77,3)	<b>df = 6</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,134</b>
<b>1</b>	25 (10,7)	30 (12,3)	23 (18,7)	
<b>2</b>	7 (3,0)	11 (4,5)	2 (1,6)	
<b>3 i więcej</b>	3 (1,3)	1 (0,4)	3 (2,4)	

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

#### 4.3 Powikłania aktualnej ciąży

W pracy analizowano także możliwe powikłania występujące w przebiegu ciąży. Nadciśnienie ciążowe stwierdzono u 17 kobiet z grupy pierwszej, 15 kobiet z grupy drugiej i 10 kobiet z grupy trzeciej. Cukrzycę ciężarnych rozpoznano odpowiednio u 9, 10 i 5 kobiet z analizowanych grup. Infekcje dróg moczowych potwierdzono u 23 pacjentek z grupy pierwszej, 21 pacjentek z grupy drugiej oraz 11 kobiet z grupy trzeciej. Niezgodność serologiczną w zakresie RhD potwierdzoną ujemnym pośrednim odczynem Coombsa wykazano odpowiednio w 15, 22 i 12 przypadkach. Powyższe wyniki ze względu na brak istotności statystycznie nie upoważniają do formuowania wniosków [tab.IX].

**Tab.IX** Powikłania obecnej ciąży w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Nadciśnienie ciążowe:</b> [n, %]	17 (7,3)	15 (6,2)	10 (8,1)	<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,761</b>
<b>Cukrzyca ciężarnych:</b> [n, %]	9 (3,9)	10 (4,1)	5 (4,1)	<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,991</b>
<b>Infekcje dróg moczowych:</b> [n, %]	23 (9,9)	21 (8,6)	11 (8,9)	<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,888</b>
<b>Niezgodność w zakresie RhD:</b> [n, %]	15 (6,4)	22 (9,0)	12 (9,8)	<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,454</b>

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

Zagrożenie porodem przedwczesnym wiąże się z koniecznością wewnątrzmacicznego stymulowania dojrzewania płuc płodu poprzez podawanie steroidów. U pacjentek z badanych grup w zależności od dostępności podawano Celeston lub Dexaven. Najczęściej, bo w 74,8 % leki sterydowe stosowano u pacjentek z grupy trzeciej, przy czym nieznacznie częściej stosowano Celeston w dawce 2x12 mg (45,6 %). Również częściej leki sterydowe stosowano u pacjentek leczonych samym fenoterolem (49,4 %), natomiast rzadziej, gdy tokoliza prowadzona była za pomocą siarczynu magnezu (40,98 %). Dexaven w dawce 4x6 mg najczęściej był stosowany u ciężarnych w grupie pierwszej (61,7 %) [tab.X]. Powyższe wyniki są znamienne statystycznie.

**Tab.X** Rodzaj stosowanej sterydoterapii w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Leki sterydowe:</b> [n, %]	115 (49,4)	100 (40,98)	92 (74,8)	$df = 2$ $p^{\#} = 0,001$
w tym				
- Celeston 2x12mg	44 (38,3)	47 (47,0)	42 (45,6)	$df = 4$ $p^{\#} = 0,001$
- Dexaven 4x6mg	71 (61,7)	52 (52,0)	39 (42,4)	
- inne schematy dawkowania	0	1 (1,0)	11 (12,0)	

# - test chi-kwadrat

*df* - liczba stopni swobody

Biorąc pod uwagę fakt, że znaczną rolę w stymulowaniu przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy odgrywa czynnik infekcyjny, w badaniu dodatkowo analizowano wyniki mikrobiologiczne wymazu z szyjki macicy i pochwy a także rodzaj stosowanej antybiotykoterapii (miejscowa – ogólna).

Najczęściej dodatni wynik badania mikrobiologicznego stwierdzano u 29,5 % kobiet ciężarnych z grupy drugiej, natomiast w grupie pierwszej i trzeciej wyniósł odpowiednio: 27,9 % i 25,2 % badanych [tab.XI].

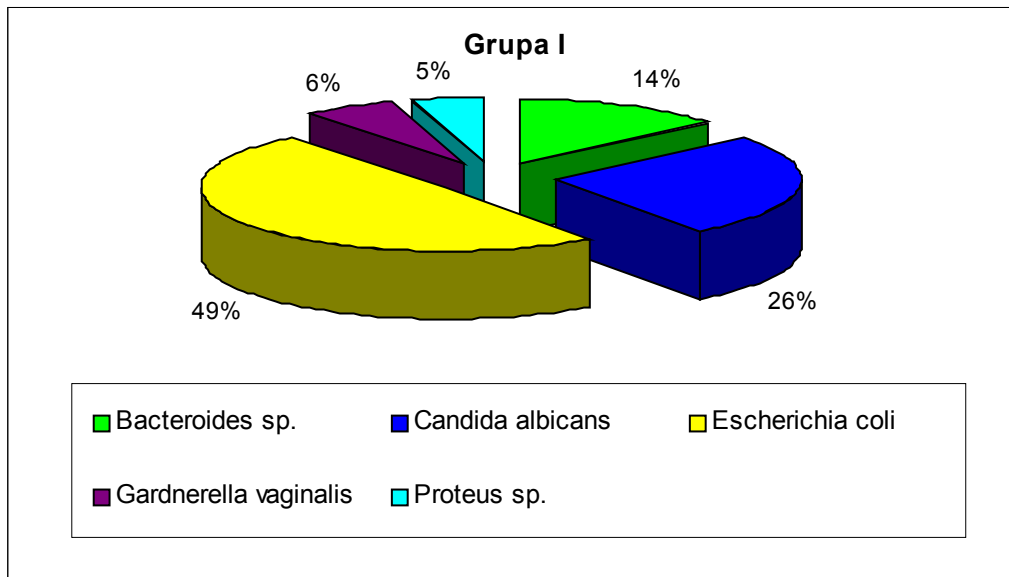
**Tab.XI** Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego:</b> [n, %]	65 (27,9)	72 (29,5)	31 (25,2)	$p^{\#} = 0,761$

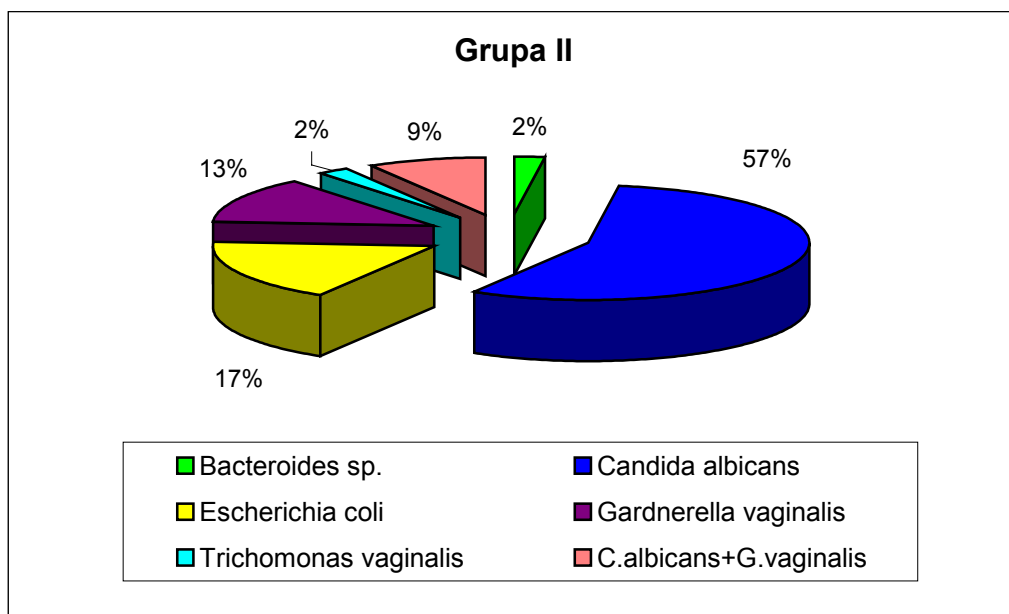
# - test chi-kwadrat

W grupie pierwszej, w oparciu o badanie mikrobiologiczne, stwierdzano *Escherichia Colli* (49 %) oraz *Candida Albicans* (26 %) [ryc.1]. Podobne wyniki otrzymano w grupie trzeciej odpowiednio 52 % i 16 % [ryc.3]. Jedynie w grupie drugiej otrzymano odmienne wyniki - najczęściej w badaniu mikrobiologicznym stwierdzano *Candida Albicans* (57 %), natomiast *Escherichia Colli* stanowiła 17 % [ryc.2]. Rodzaj i częstość rozpoznanego patogenu u ciężarnych w badanych grupach nie były istotne statystycznie.

**Ryc.1** Wynik badania mikrobiologicznego – grupa I

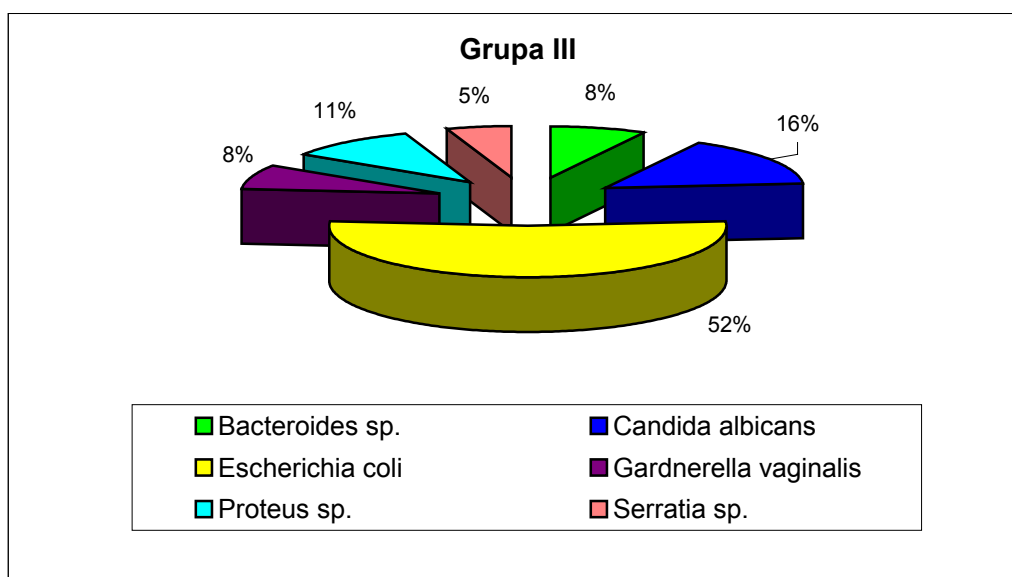


**Ryc.2** Wynik badania mikrobiologicznego – grupa II





Ryc.3 Wynik badania mikrobiologicznego – grupa III



W związku ze stwierdzonym czynnikiem infekcyjnym oraz częstym stosowaniem leków sterydowych celem wewnątrzmacicznej stymulacji dojrzewania płuc płodu ocenie poddano także częstość stosowania miejscowej i ogólnej antybiotykoterapii. W grupie pacjentek leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu najczęściej podawano antybiotyki ogólnie (81,3 %), podczas gdy u ciężarnych leczonych samym siarczanem magnezu najrzadziej (44,7 %) [tab.XII]. Miejscowo, w postaci globulek lub tabletek dopochwowych, najczęściej antybiotyki ordynowano w grupie kobiet, u których przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy hamowano jedynie siarczanem magnezu (11,1 %) [tab.XII]. Otrzymane różnice są istotne statystycznie.

Tab.XII Rodzaj stosowanej antybiotykoterapii w badanych grupach

	Grupa I [n = 233]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
<b>Antybiotyki:</b> [n, %]				$df = 4$ $p^{\#} = 0,001$
- stosowane miejscowo	16 (6,9)	27 (11,1)	6 (4,9)	
- stosowane ogólnie	156 (66,9)	109 (44,7)	100 (81,3)	

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

#### 4.4 Objawy oraz stopień zaawansowania zagrażającego porodu przedwczesnego

U pacjentek zakwalifikowanych do leczenia tokolitycznego fenoterolem, w odniesieniu do kobiet z pozostałych badanych grup, przy przyjęciu na salę porodową najczęściej stwierdzano przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (71,7 %). W tej grupie pacjentek najrzadziej rozpoznawano płamienie z dróg rodnych (10,3 %) [tab.XIII]. W grupie ciężarnych leczonych samym siarczanem magnezu najczęstszym objawem zagrażającego porodu przedwczesnego, w porównaniu do ciężarnych z pozostałych badanych grup, były dolegliwości bólowe dołem brzucha (57 %), natomiast najrzadszym przedwczesne odpływanie płynu owodniowego (9,4 %) [tab.XIII]. Kobiety ciężarne, które leczono fenoterolem razem z siarczanem magnezu najczęściej odczuwały przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (82,9 %) oraz zgłaszały dolegliwości bólowe dołem brzucha (60,2 %). W grupie tych pacjentek płamienie z dróg rodnych rozpoznawano jedynie w 13,8 % [tab.XIII]. Wszystkie powyższe wyniki są znamienne istotnie statystycznie.

Tab.XIII Objawy zagrażającego porodu przedwczesnego

Objawy zagrażającego porodu przedwczesnego	Grupa I [n = 233]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
<b>Przedwczesne odpływanie płynu owodniowego:</b> [n, %]	53 (22,8)	23 (9,4)	40 (32,5)	$df = 2$ $p^{\#} = 0,001$
<b>Płamienie z dróg rodnych</b> [n, %]	24 (10,3)	53 (21,7)	17 (13,8)	$df = 2$ $p^{\#} = 0,002$
<b>Bóle dołem brzucha:</b> [n, %]	85 (36,5)	139 (57,0)	74 (60,2)	$df = 2$ $p^{\#} = 0,001$
<b>Skurcze m.macicy:</b> [n, %]	167 (71,7)	91 (37,3)	102 (82,9)	$df = 2$ $p^{\#} = 0,001$

# - test w teście chi-kwadrat

*df*-liczba stopni swobody

U każdej pacjentki przyjętej na salę porodową wykonano ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy. Długość szyjki macicy u ciężarnych z grupy pierwszej częściej zawierała się w granicach od 3,1 do 3,9 cm (57,3 %) [tab.XIV]. W drugiej grupie ciężarnych, podobnie jak w pierwszej, stwierdzana ultrasonograficznie długość szyjki macicy częściej mieściła się w przedziale od 3,1 do 3,9 cm - 81,2 % badanych [tab.XIV]. Najbardziej skróconą szyjkę macicy - mniejszą lub równą od 3 cm - stwierdzano u ciężarnych z grupy trzeciej – 63,4 % badanych [tab.XIV].

Długość szyjki macicy mniejszą lub równą 3 cm najrzadziej diagnozowano u pacjentek z drugiej grupy (1,2 %) [tab.XIV]. Przedstawione powyżej wyniki są znamienne istotne statystycznie.

**Tab.XIV** Długość szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym – przy przyjęciu

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Długość szyjki macicy:</b> [n, %]				<b>df = 4</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
<= 3,0 cm	88 (37,9)	3 (1,2)	78 (63,4)	
3,1-3,9 cm	133 (57,3)	198 (81,2)	35 (28,5)	
>= 4,0 cm	11 (4,8)	43 (17,6)	10 (8,1)	

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

U wszystkich ciężarnych przy przyjęciu oceniano w badaniu „per vaginam” stopień skrócenia szyjki macicy oraz stopień rozwarcia ujścia zewnętrznego szyjki macicy. Największy średni stopień skrócenia szyjki macicy charakteryzował pacjentki z pierwszej i trzeciej grupy i wynosił odpowiednio 54,8 % (zakres: 10-90 %) i 55,1 % (zakres: 25-80 %). U ciężarnych z drugiej grupy średni stopień skrócenia szyjki macicy wyniósł 35,9 % (zakres: 10-75 %) [tab.XV]. Otrzymane różnice są znamienne statystycznie.

**Tab.XV** Stopień skrócenia szyjki macicy – przy przyjęciu

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>% stopień skrócenia</b> <b>szyjki macicy:</b>				<b>p* = 0,001</b>
średnia, SD	54,8% (13,0)	35,9% (10,6)	55,1% (12,6)	
<min – max>	<10-90>	<10-75>	<25-80>	

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Największe i najczęstsze rozwarcie szyjki macicy w chwili przyjęcia na salę porodową stwierdzano u pacjentek z grupy trzeciej i mieściło się ono w przedziale od 2 do 3 cm (59,4 %). W tej grupie rozpoznawano też największe rozwarcie szyjki macicy przekraczające 4 cm (2,4 %) oraz nie zdiagnozowano rozwarcia poniżej 1 cm. U ciężarnych leczonych jedynie siarczanem magnezu najczęściej stwierdzano najmniejsze rozwarcie szyjki macicy mieszczące się w granicach od 0,5 do 1 cm. Ponadto u tych pacjentek nie stwierdzono rozwarcia szyjki macicy przekraczającego 2 cm. W grupie kobiet poddanych tokolizie fenoterolem rozwarcie szyjki macicy najczęściej mieściło się w przedziałach od 1 do 2 cm (39,1 %) i od 2 do 3 cm (25,8 %) [tab.XVI].

Różnice w stopniu rozwarcia szyjki macicy pomiędzy badanymi grupami są również istotne statystycznie.

**Tab.XVI** Stopień rozwarcia szyjki macicy – przy przyjęciu

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Rozwarcie szyjki macicy:</b> (w cm) [n, %]				<b>df = 8</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
0,5-1,0	55 (23,6)	181 (74,2)	0 (0,0)	
>1,0-2,0	91 (39,1)	63 (25,8)	27 (22,0)	
>2,0-3,0	60 (25,8)	0 (0,0)	73 (59,4)	
>3,0-4,0	23 (9,9)	0 (0,0)	20 (16,3)	
>4	4 (1,7)	0 (0,0)	3 (2,4)	

# - test chi-kwadrat

df - liczba stopni swobody

Analizując łącznie stopień skrócenia szyjki macicy oraz rozwarcie szyjki macicy w oparciu o zmodyfikowany indeks prognostyczny według Bishopa stwierdzono, że największą średnią liczbę punktów (największe ryzyko porodu przedwczesnego) uzyskały pacjentki z grupy pierwszej i trzeciej, odpowiednio 2,6 (zakres: 1-6) i 2,9 pkt. (zakres: 1-5); podczas gdy z grupy drugiej 1 pkt. (zakres: 0-3) [tab.XVII]. Opisywane różnice są znamienne statystycznie.

**Tab.XVII** Zmodyfikowana skala Bishopa – przy przyjęciu

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Zmodyfikowana skala Bishopa:</b> średnia, SD <min – max>	2,6 (0,98) <1-6>	1,0 (0,73) <0-3>	2,9 (0,97) 1-5>	<b>p* &lt;0,005</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

#### 4.5 Przydatność i efektywność stosowanej tokolizy w badanych grupach

Skuteczne leczenie hamujące przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy wiązało się z możliwością wypisania pacjentki z Kliniki do 7 i 14 dni od chwili przyjęcia. Decyzję o wypisaniu pacjentki podejmowano głównie w oparciu o wynik badania położniczego, zapis KTG a także uwzględniając ustąpienie subiektywnych dolegliwości zgłaszanych przez ciężarną przy przyjęciu. U wypisywanych pacjentek najczęściej stwierdzano w badaniu ultrasonograficznym długość szyjki macicy mieszczącą się w przedziale od 3.1 cm do 3.9 cm oraz powyżej 4 cm [tab.XVIII]. W badaniu położniczym, u opuszczających Klinikę kobiet ciężarnych, rozwarcie szyjki

macycy nie przekraczało 0.5 cm. Istotne różnice wykazano w średnim stopniu skrócenia szyjki macicy u kobiet ciężarnych w momencie wypisu. W grupie kobiet leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu średni stopień skrócenia szyjki macicy przy wypisie wynosił 41.2 % podczas gdy w grupie I – 8.2 %; w grupie II – 1.7 % [tab.XVIII]. Porównując zmodyfikowany indeks prognostyczny według Bishopa w chwili wypisania kobiety ciężarnej z Kliniki stwierdzono, że był on najmniejszy dla pacjentek leczonych tylko fenoterolem oraz leczonych samym siarczanem magnezu [tab.XVIII].

**Tab.XVIII** Stan miejscowy ciężarnych w chwili wypisania z Kliniki w badanych grupach

<b>Stan miejscowy przy wypisie</b>	<b>Grupa I</b> [n = 172]	<b>Grupa II</b> [n = 223]	<b>Grupa III</b> [n = 81]	<b>Istotność</b>
<b>Długość szyjki macicy:</b> [n, %]				
<= 3,0 cm	1 (0,6)	0	5 (6,2)	<b>p<sup>s</sup> = 0,001</b>
3,1-3,9 cm	118 (68,6)	31 (13,9)	65 (80,2)	
>= 4,0 cm	53 (30,8)	192 (86,1)	11 (13,6)	
<b>% stopień skrócenia szyjki macicy:</b> średnia, SD <min-max>	8,2% (8,0) <0-25>	1,7% (4,2) <0-15>	41,2% (10,7) <10-65>	<b>p* = 0,001</b>
<b>Rozwarcie szyjki macicy:</b> (w cm) [n, %]				<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
0	107 (62,6)	204 (91,1)	45 (55,6)	
0,5	64 (37,4)	20 (8,9)	36 (44,4)	
<b>Zmodyfikowana skala Bishopa:</b> średnia, SD <min-max>	0 <-->	0 <-->	0,7 (0,6) <0-2>	<b>p* = 0,001</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

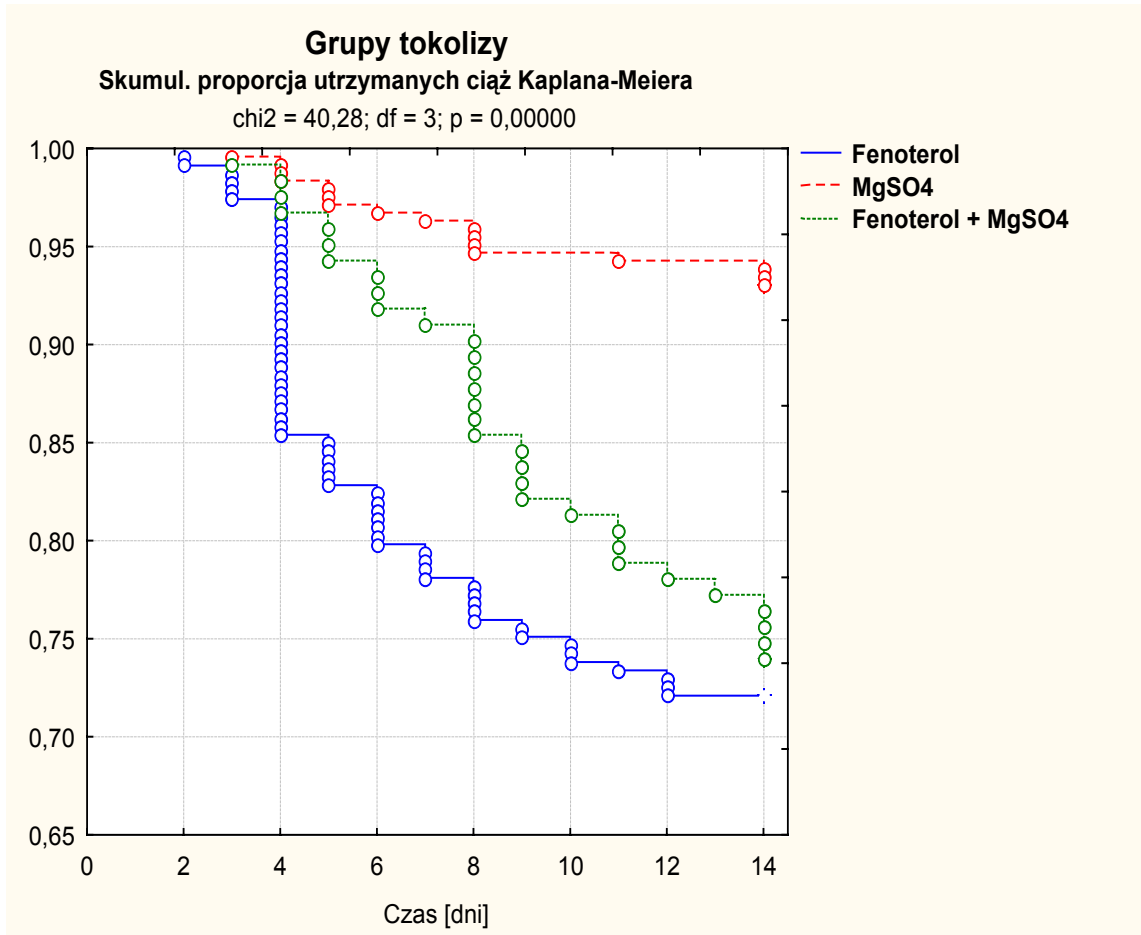
\$ - test dokładny Fisher'a

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

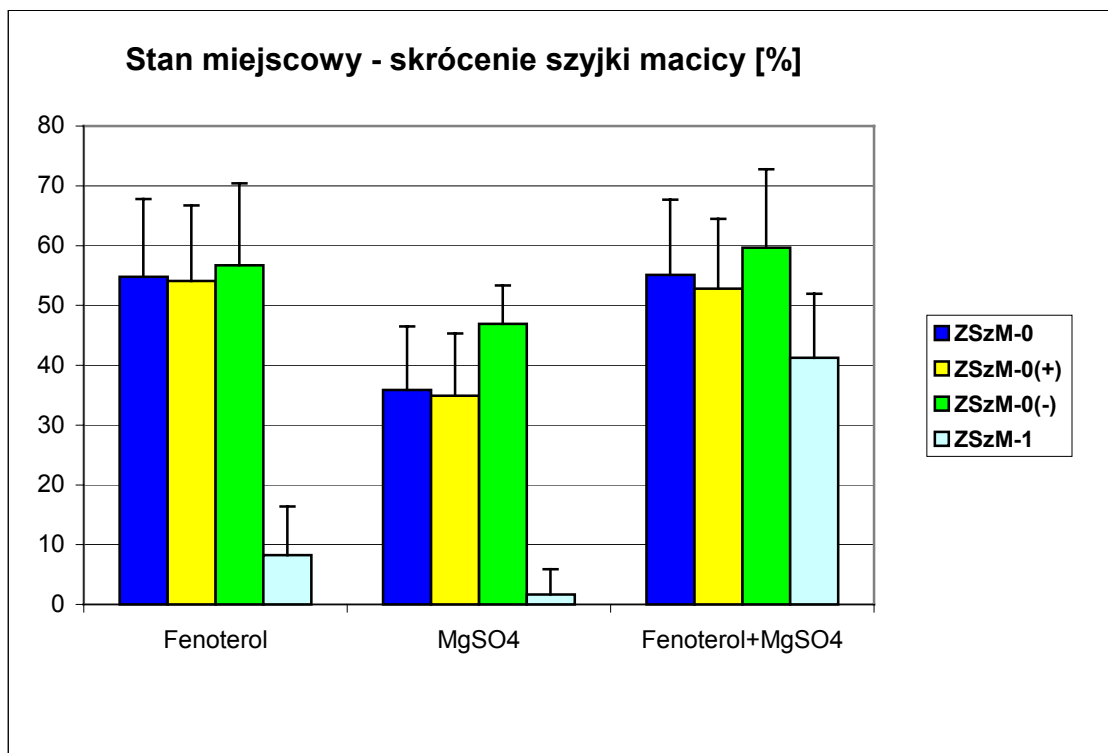
Porównując skuteczność badanych metod terapii wyrażoną kumulowaną proporcją utrzymanych ciąż w czasie 14 dni od chwili przyjęcia do Kliniki, zaobserwowano, że terapia siarczanem magnezu była najbardziej korzystna. Należy jednak zauważyć, że analiza ta nie uwzględnia początkowego stopnia zaawansowania porodu przedwczesnego [ryc.4].

**Ryc. 4** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż) – nie uwzględniający początkowego stopnia zaawansowania porodu przedwczesnego



Oceniając efektywność leczenia hamującego przedwczesną czynność mięśnia macicy porównano i przedstawiono na wykresach słupkowych stan miejscowy kobiet ciężarnych w chwili przyjęcia do Kliniki i przy wypisie z Kliniki. Porównując średnie skrócenie szyjki macicy (wyrażone w %) w badaniu położniczym wykazano, że najmniejsza jego wartość cechuje ciężarne leczone samym siarczanem magnezu i wynosi 35,9 %. Początkowo największy stopień skrócenia szyjki macicy wynoszący średnio 54,8 % i 55,1 % miały pacjentki leczone tylko fenoterolem lub fenoterolem w skojarzeniu z siarczanem magnezu co świadczy o znacznym zaawansowaniu porodu przedwczesnego. Największa regresja w zanikaniu szyjki macicy wystąpiła u ciężarnych leczonych wyłącznie fenoterolem [ryc.5].

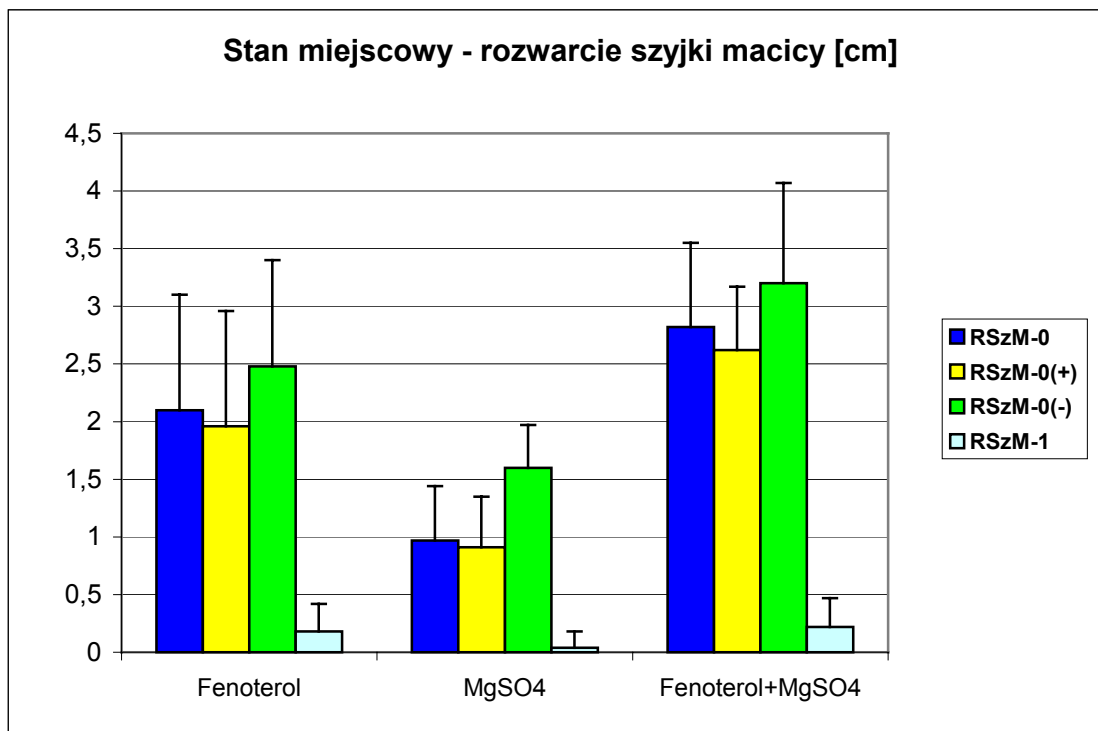
**Ryc.5** Porównanie średniego skrócenie szyjki macicy (przy przyjęciu vs. przy wypisie) w badanych grupach



**ZSzM-0**:średnie skrócenie szyjki macicy przy przyjęciu – ogółem,  
**ZSzM-0(+)**:średnie skrócenie szyjki macicy przy przyjęciu u pacjentek, które nie urodziły,  
**ZSzM-0(-)**:średnie skrócenie szyjki macicy przy przyjęciu u pacjentek, które urodziły,  
**ZSzM-1**:średnie skrócenie szyjki macicy przy wypisie – ogółem.

Porównując zmianę średniego rozwarcia szyjki macicy, wykazano iż było ono najbardziej korzystne w grupie pacjentek poddanych tokolizie przy użyciu fenoterolu i siarczanu magnezu [ryc.6]. Należy podkreślić, że w tej grupie początkowy stopień zaawansowania porodu przedwczesnego był największy. Podobne wyniki charakteryzują także grupę pacjentek leczonych samym fenoterolem [ryc.6]. Natomiast najmniejszą zmianę średniego rozwarcia szyjki macicy w przebiegu tokolizy stwierdzono u ciężarnych leczonych samym siarczanem magnezu, tutaj również początkowe rozwarcie było najmniejsze [ryc.6].

**Ryc.6** Porównanie średniego rozwarcia szyjki macicy (przy przyjęciu vs. przy wypisie) w badanych grupach



**RSzM-0:** średnie rozwarcie szyjki macicy przy przyjęciu – ogółem,  
**RSzM-0(+):** średnie rozwarcie szyjki macicy przy przyjęciu u pacjentek, które nie urodziły,  
**RSzM-0(-):** średnie rozwarcie szyjki macicy przy przyjęciu u pacjentek, które urodziły,  
**RSzM-1:** średnie rozwarcie szyjki macicy przy wypisie – ogółem.

Skuteczność badanych form terapii hamujących przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy wyrażono stopniem poprawy badanych parametrów klinicznych w grupach kobiet, u których tokoliza była pomyślna.

Średnie rozwarcie szyjki macicy w grupie pacjentek leczonych samym fenoterolem uległo zmniejszeniu o 1.8 cm, natomiast średnie skrócenie szyjki macicy uległo regresji o 45.8 % [tab.XIX].



U ciężarnych leczonych samym siarczanem magnezu stwierdzano zmniejszenie średniego rozwarcia szyjki macicy o 0.9 cm. W tej grupie stwierdzano 33.2 % zmniejszenie skrócenia szyjki macicy [tab. XIX].

Podczas tokolizy fenoterolem skojarzonym z siarczanem magnezu średnie rozwarcie szyjki macicy malało o 2.4 cm, a skrócenie szyjki macicy ulegało regresji średnio o 11.5 % [tab. XIX].

**Tab.XIX** Skuteczność badanych form terapii wyrażona stopniem poprawy badanych parametrów klinicznych (w grupach kobiet, u których tokoliza była skuteczna)

	<b>Grupa I</b> [n = 165]	<b>Grupa II</b> [n = 223]	<b>Grupa III</b> [n = 81]	<b>Istotność</b>
<b>Rozwarcie szyjki macicy:</b> w cm [średnia, SD] <min-max>	1,8 (1,0)* <0-7>	0,9 (0,4)* <0-2>	2,4 (0,6)* <1,5-4,5>	<b>p* = 0,001</b>
<b>Skrócenie szyjki macicy:</b> w % [średnia, SD] <min-max>	45,8 (15,8)* <0-80>	33,2 (11,3)* <5-75>	11,5 (15,2)* <-25-50>	<b>p* = 0,001</b>

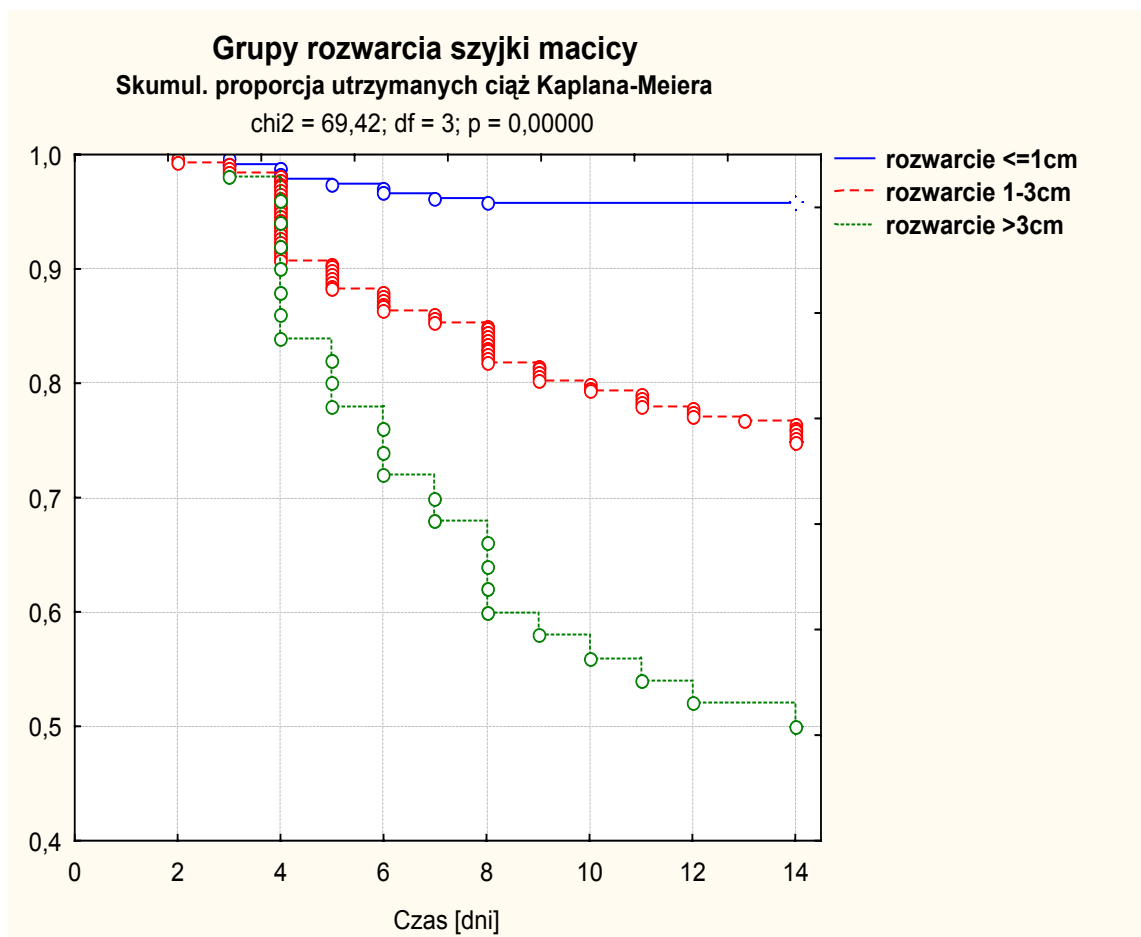
@ - test ANOVA

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

W pracy zbadano także zdolność utrzymania ciąży (wyrażoną kumulowaną proporcją utrzymanych ciąż w okresie do 14 dni) w zależności od stopnia rozwarcia szyjki macicy, oraz od długości szyjki macicy w chwili przyjęcia do Kliniki.

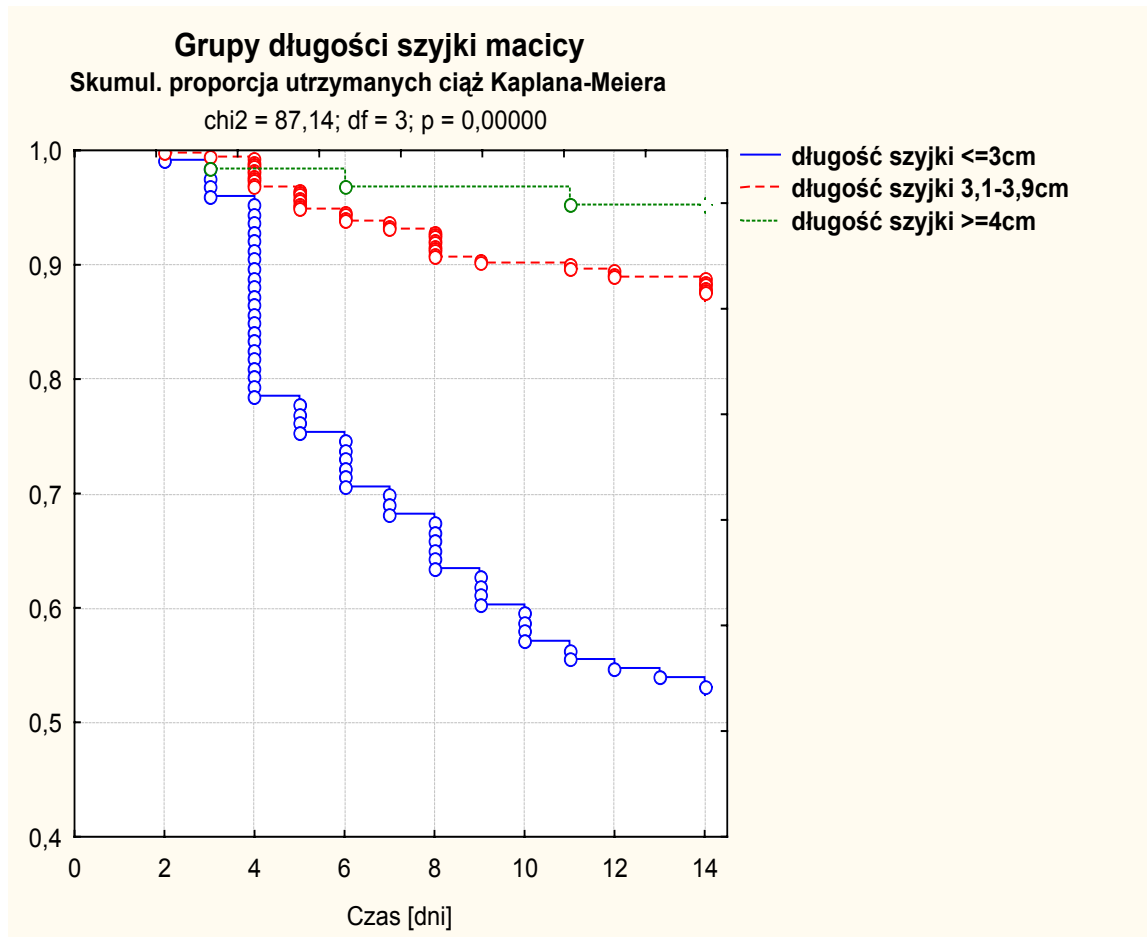
Rozwarcie szyjki macicy przekraczające 3 cm w chwili przyjęcia w największym odsetku prowadziło do wystąpienia porodu przedwczesnego, natomiast rozwarcie poniżej 1 cm było rokowniczo najkorzystniejsze [ryc.7]. Interesujący jest także fakt że w okresie do czterech dni od chwili przyjęcia do Kliniki, średnie rozwarcie szyjki macicy nie miało wpływu na odsetek porodów przedwczesnych [ryc.7].

**Ryc.7** Wykres zależności utrzymania ciąży od stopnia rozwarcia szyjki macicy w chwili przyjęcia do Kliniki w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



Długość szyjki macicy szacowana na podstawie badania ultrasonograficznego również miała znaczenie dla utrzymania ciąży. Stwierdzono, że długość szyjki macicy poniżej 3 cm wiązała się z największym odsetkiem wystąpienia porodu przedwczesnego w ciągu 14 dni od momentu przyjęcia do Kliniki. Pacjentki, u których - w chwili przyjęcia do Kliniki - szyjka macicy miała długość powyżej 4 cm były najmniej zagrożone ryzykiem porodu przedwczesnego [ryc.8].

**Ryc.8** Wykres zależności utrzymania ciąży od długości szyjki macicy w chwili przyjęcia do Kliniki w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych cięż)



W celu wykazania skuteczności określonych form leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy w badanych grupach zbadano, wykorzystując model regresji proporcjonalnej Cox'a, ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego, w czasie do 7 i 14 dni od przyjęcia do Kliniki, w zależności od stosowanej formy tokolizy, długości i rozwarcia szyjki macicy.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego do 7 dni było najmniejsze wśród ciężarnych leczonych samym siarczanem magnezu, a największe w grupie kobiet leczonych fenoterolem, jednak obserwowane różnice nie były statystycznie istotne [tab.XX]. Biorąc pod uwagę stan miejscowy stwierdzono, że długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejszała ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego o 80 %, natomiast długość szyjki macicy mieszcząca się w przedziale od 3.1 cm do 3.9 cm zmniejszała ryzyko wystąpienia porodu

przedwczesnego o 54 % [tab. XX]. Z kolei rozwarcie szyjki macicy większe od 3 cm zwiększało o 3.4 razy prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego do 7 dni, podczas gdy rozwarcie w granicach od 1 cm do 3cm o 2.27 razy [tab. XX].

**Tab.XX** Ryzyko porodu przedwczesnego w czasie 7 dni od przyjęcia do Kliniki

	<b>HR*</b>	<b>95% PU</b>
<b>Rodzaj zastosowanej tokolizy: #</b>		
fenoterol	1	
MgSO4	0,67	0,29-1,58
fenoterol+MgSO4	0,71	0,35-1,45
<b>Stan miejscowy przy przyjęciu:</b>		
<b><i>długość szyjki macicy</i></b>		
≤ 3,0 cm	1	
3,1-3,9 cm	0,46	0,26-0,81
≥ 4 cm	0,20	0,05-0,85
<b><i>rozwarcie szyjki macicy</i></b>		
≤ 1 cm	1	
1-3 cm	2,27	0,96-5,36
> 3 cm	3,39	1,23-9,38

\* **HR** - *hazard ratio*; model regresji proporcjonalnej Cox'a; standaryzowano na liczbę ciąż, wiek ciążowy w chwili przyjęcia, nadciśnienie ciążowe, obecność zakażenia dróg rodnych, zastosowanie sterydoterapii oraz pozostałe zmienne wymienione w tabeli.

# - za grupę odniesienia przyjęto grupę pacjentek leczonych fenoterolem.

Oceniając ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego w czasie do 14 dni od momentu przyjęcia do Kliniki wykazano, że leczenie siarczanem magnezu lub fenoterolem skojarzonym z siarczanem magnezu nie wpływało istotnie na ryzyko porodu przedwczesnego [tab.XXI]. W tym okresie leczenia duże znaczenie miał wyjściowy stan położniczy obejmujący rozwarcie szyjki macicy. Rozwarcie szyjki macicy przekraczające przy przyjęciu 3 cm zwiększało 7.77 razy ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego do 14 dni, natomiast początkowe rozwarcie mieszczące się w granicach od 1 cm do 3 cm zwiększało to ryzyko o 4.82 razy [tab. XXI]. Wpływ wyjściowej długości szyjki macicy na utrzymanie ciąży do 14 dni był podobny jak ten uzyskany do 7 dni - długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejszała ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego o 82 %, natomiast długość szyjki macicy mieszcząca się w przedziale od 3.1 cm do 3.9 cm zmniejszała ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego o 53 % [tab. XXI].

**Tab.XXI** Ryzyko porodu przedwczesnego w czasie **14 dni** od przyjęcia do Kliniki

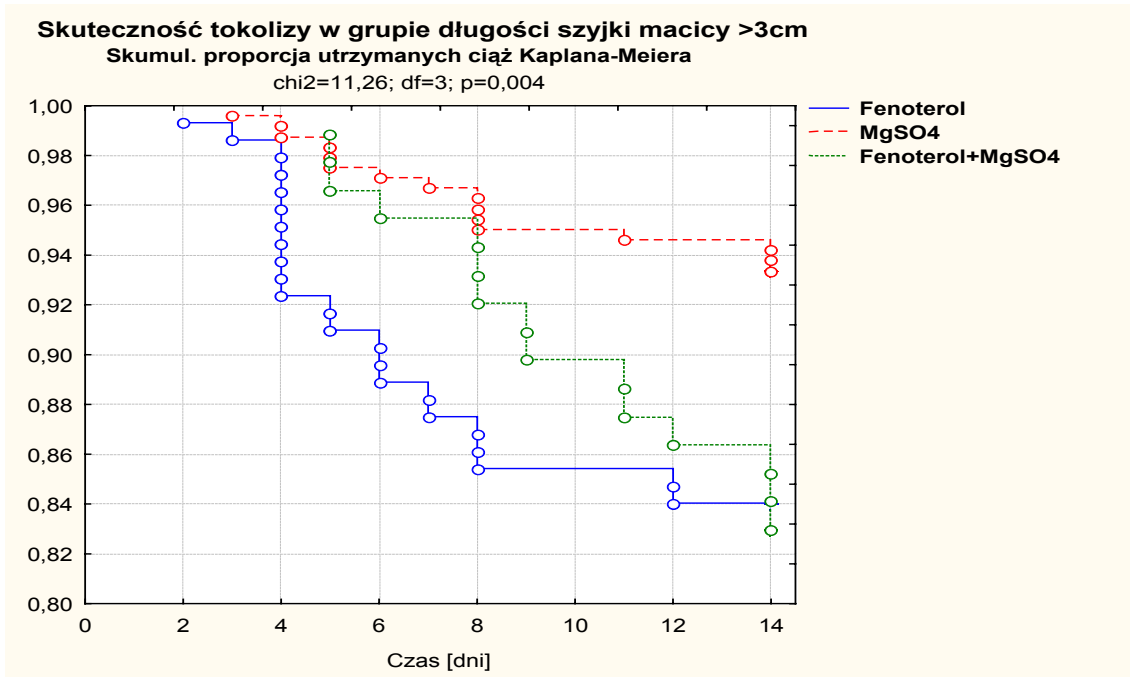
	<b>HR*</b>	<b>95% PU</b>
<b>Rodzaj zastosowanej tokolizy: #</b>		
fenoterol	1	
MgSO4	1,06	0,55-2,04
fenoterol+MgSO4	1,17	0,74-1,86
<b>Stan miejscowy przy przyjęciu:</b>		
<i><b>długość szyjki macicy</b></i>		
≤ 3,0 cm	1	
3,1-3,9 cm	0,47	0,30-0,73
≥ 4 cm	0,18	0,06-0,60
<i><b>rozwarcie szyjki macicy</b></i>		
≤ 1 cm	1	
1-3 cm	4,82	2,17-10,68
> 3 cm	7,77	3,10-19,50

\* **HR** - *hazard ratio*; model regresji proporcjonalnej Cox'a; standaryzowano na liczbę ciąż, wiek ciążowy w chwili przyjęcia, nadciśnienie ciążowe, obecność zakażenia dróg rodnych, zastosowanie sterydoterapii oraz pozostałe zmienne wymienione w tabeli.

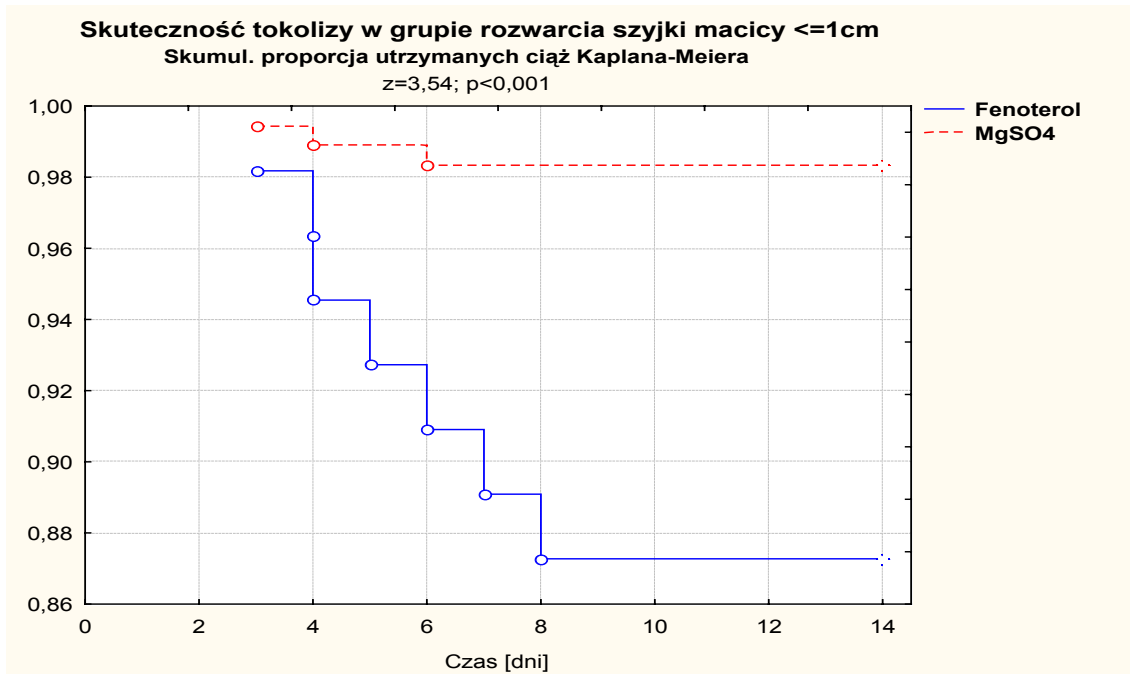
# - za grupę odniesienia przyjęto grupę pacjentek leczonych fenoterolem.

W analizie skumulowanych proporcji utrzymanych ciąż, przeprowadzoną metodą Kaplana-Meiera, porównującą stopień zaawansowania porodu przedwczesnego oraz ryzyko jego wystąpienia zaobserwowano, że przy długości szyjki macicy przekraczającej 3 cm oraz rozwarciu szyjki macicy nie przekraczającym 1 cm., najbardziej skuteczną formą tokolizy jest terapia siarczanem magnezu [ryc.9, ryc.10]. W innych przypadkach jedynie fenoterol lub fenoterol i siarczan magnezu gwarantują najbardziej skuteczną formę tokolizy.

**Ryc.9** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni w grupie kobiet o długości szyjki macicy > 3 cm (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



**Ryc.10** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni w grupie kobiet o rozwarciu szyjki macicy  $\leq 1$  cm (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż)



Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że średni czas tokolizy w grupie pierwszej wyniósł 6.3 dnia (zakres: 2-28); w grupie drugiej 6.1 dnia (zakres: 1-30), natomiast w grupie trzeciej 11,7 dnia (zakres: 2-52) [tab.XXII]. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

**Tab.XXII** Średni czas trwania tokolizy w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Średni czas trwania tokolizy: (dni)</b> średnia, SD <min-max>	6,3 (3,6) <2-28>	6,1 (4,3) <1-30>	11,7 (9,0) <2-52>	<b>p* &lt; 0,001</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Efektorem nieskutecznej tokolizy było wystąpienie porodu przedwczesnego. Największy odsetek porodów przedwczesnych wynoszący 34,2 % zaobserwowano wśród pacjentek leczonych fenoterolem w skojarzeniu z siarczanem magnezu, natomiast najmniejszy 8,6 % stwierdzono u kobiet leczonych samym siarczanem magnezu [tab.XXIII]. Z pośród pacjentek leczonych fenoterolem, 28.8 % urodziło przedwcześnie [tab.XXIII]. Powyższe różnice są znamienne statystycznie, jednak nie uwzględniają początkowego stopnia zaawansowania porodu przedwczesnego.

**Tab.XXIII** Liczba porodów przedwczesnych w analizowanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Liczba porodów przedwczesnych:</b> ogółem [n, %]	67 (28,8)	21 (8,6)	42 (34,2)	<b>df = 2</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
w tym: z ciąży pojedynczej z ciąży bliźniaczej	61 (91,0) 6 (9,0)	20 (95,2) 1 (4,8)	39 (92,9) 3 (7,1)	<b>p<sup>\$</sup> = 1,000</b>

\$ - test dokładny Fisher'a

# - test chi-kwadrat

df - liczba stopni swobody

W analizowanych grupach kobiet, które urodziły przedwcześnie zaobserwowano także statystycznie istotne różnice w odsetku przeprowadzonych cięć cesarskich. W grupie drugiej, spośród ciężarnych, które urodziły przedwcześnie, 67 % urodziło drogami i siłami natury, natomiast odsetek cięć cesarskich wyniósł 33 % [tab.XXIV]. Odsetek porodów siłami i drogami natury w grupie pierwszej i trzeciej stanowił 33 %. W tych grupach odsetek cięć cesarskich wyniósł 67 % [tab.XXIV].

**Tab.XXIV** Sposób rozwiązania w badanych grupach

<b>Sposób rozwiązania</b>	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>PSN:</b> [n, %]	22 (33)	14 (67)	14 (33)	<b>df = 4</b> <b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
<b>Cięcie cesarskie:</b> [n %]	45 (67)	7 (33)	28 (67)	

# - test chi-kwadrat

df -liczba stopni swobody

#### **4.6 Efekty uboczne stosowanej tokolizy**

W pracy analizie poddano także możliwe efekty uboczne podczas stosowania określonego leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy.

U pacjentek leczonych wyłącznie fenoterolem najczęstszym niepożądanym objawem była tachykardia (25,8 %) stwierdzana podczas rutynowego badania pulsu oraz nerwowość (11,6 %). U ciężarnych z tej grupy nie stwierdzano żadnych przypadków uderzeń gorąca oraz senności [tab.XXV].

W grupie kobiet leczonych wyłącznie siarczanem magnezu odmiennie prezentują się efekty uboczne - najczęściej stwierdzano uderzenia gorąca oraz senność (13,1% i 7,8%), natomiast nie zaobserwowano tachykardii, nadmiernej nerwowości, hypokaliemii oraz hyperglikemii [tab. XXV].

Terapia przy użyciu fenoterolu i siarczanu magnezu najczęściej skutkowałą wystąpieniem uderzeń gorąca i tachykardii, odpowiednio w 20,3 % i 14,6 %. Dość często stwierdzano także nudności i/lub wymioty (11,4 %), hyperglikemię (9,8 %) oraz hypokaliemię (7,3 %) [tab. XXV].

Interesujący z punktu widzenia klinicznego jest fakt, że skojarzenie fenoterolu z siarczanem magnezu redukuje częstość występowania matczynej tachykardii z 25.8 % (podczas terapii samym fenoterolem) do 14.6 % [tab. XXV].

Wyniki w zakresie tachykardii, nerwowości, hypokaliemii, hyperglikemii, uderzeń gorąca i senności wykazują istotne statystycznie różnice.



Tab.XXV Efekty uboczne stosowanej tokolizy w badanych grupach

<b>Efekty Uboczne</b>	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Tachykardia:</b> [n, %]	60 (25,8)	0 (0,0)	18 (14,6)	<b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
<b>Nerwowość:</b> [n, %]	27 (11,6)	0 (0,0)	6 (4,9)	<b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
<b>Nudności i/lub wymioty:</b> [n, %]	18 (7,7)	12 (4,9)	14 (11,4)	<b>p<sup>#</sup> = 0,078</b>
<b>Bóle głowy:</b> [n, %]	17 (7,3)	14 (5,7)	14 (11,4)	<b>p<sup>#</sup> = 0,151</b>
<b>Hypokaliemia:</b> [n, %]	5 (2,2)	0 (0,0)	9 (7,3)	<b>p<sup>s</sup> = 0,001</b>
<b>Hyperglukemia:</b> [n, %]	4 (1,7)	0 (0,0)	12 (9,8)	<b>p<sup>s</sup> = 0,001</b>
<b>Uderzenia gorąca:</b> [n, %]	0 (0,0)	32 (13,1)	25 (20,3)	<b>p<sup>#</sup> = 0,001</b>
<b>Senność:</b> [n, %]	0 (0,0)	19 (7,8)	4 (3,3)	<b>p<sup>s</sup> = 0,001</b>

# - test chi-kwadrat;

\$ - test dokładny Fisher'a.

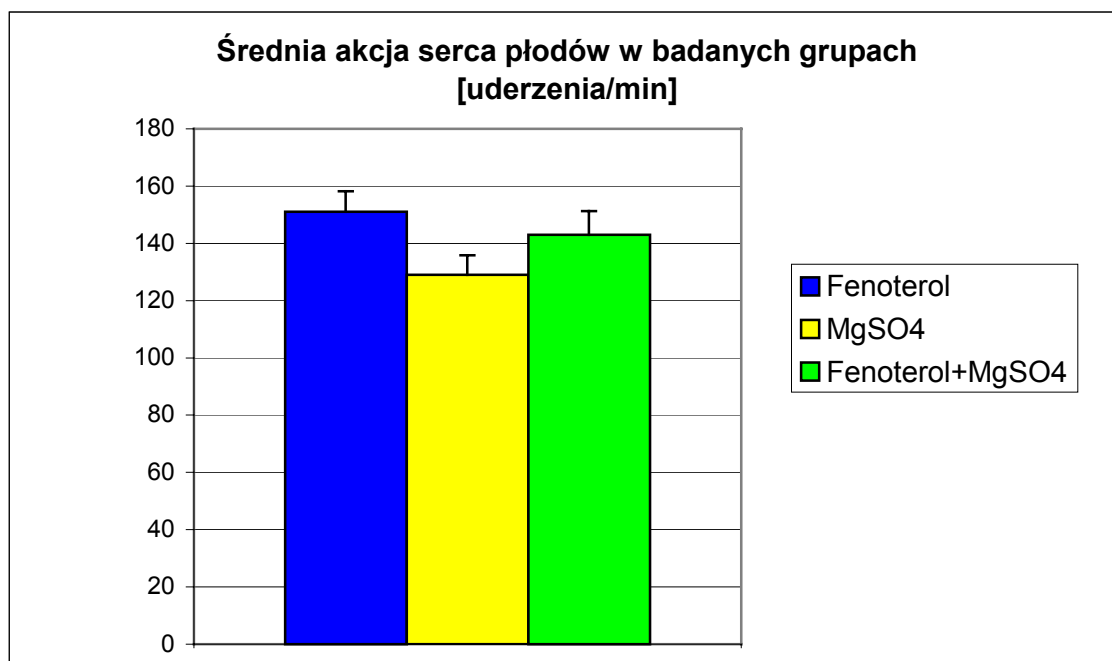
Dodatkowo zbadano wpływ stosowanej tokolizy na zapis kardiograficzny, będący jedną z praktycznych metod przed i śródporodowego monitorowania dobrostanu płodu. Znamienne szybszą podstawową akcję serca miały płody ciężarnych leczonych wyłącznie fenoterolem w porównaniu z innymi grupami. Połączenie fenoterolu z siarczanem magnezy znamienne statystycznie zmniejszyło wartość średniej podstawowej akcji serca płodów ze 151 uderzeń/minutę (zakres: 134-167) do 143 uderzeń/minutę (zakres: 120-160) [tab.XXVI] [ryc.11].

Tab.XXVI Średnia częstość akcji serca płodów w badanych grupach

Średnia akcja serca płodów	Grupa I [n = 233]	Grupa II [n = 244]	Grupa III [n = 123]	Istotność
KTG: [uderzeń/min] Średnia, (SD) <min – max>	151 (7,2) <134-167>	129 (6,8) <112-145>	143 (8,3) <120-160>	p*=0,001

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Ryc.11 Średnia częstość akcji serca płodów w badanych grupach



Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania oscylacji milczącej, skaczącej i falującej zawężonej a także w częstości występowania deceleracji wczesnych, późnych i zmiennych, w zapisie kardiotokograficznym, świadczących o zagrażającej wewnątrzmacicznej zamartwicy płodu w zależności od stosowanej formy tokolizy.

Biorąc pod uwagę fakt, że efekty uboczne związane ze stosowaniem siarczanu magnezu zależą od poziomu magnezu w surowicy krwi, każda z kobiet ciężarnych miała oznaczany średni poziom magnezu w surowicy krwi (w chwili przyjęcia i w chwili wypisu). Przeanalizowano także wpływ stosowanych dawek siarczanu magnezu na zmiany wartości stężenia tego pierwiastka w surowicy krwi. Wśród kobiet, którym podano siarczan magnezu wydzielono 4 grupy w zależności od dawki stosowanego leku (6 g, 8 g, 10 g, 14 g).

Stwierdzono, że średni wzrost stężenia magnezu w surowicy krwi kobiet ciężarnych w czasie terapii był statystycznie większy przy zastosowaniu dobowej dawki siarczanu magnezu na poziomie 14 g i wynosił 1.02 mM [tab.XXVII].

Najczęściej jednak stosowano dawkę 8 g (n=135), która dawała średnią zmianę poziomu magnezu w surowicy krwi na poziomie 0.50 mM [tab.XXVII].

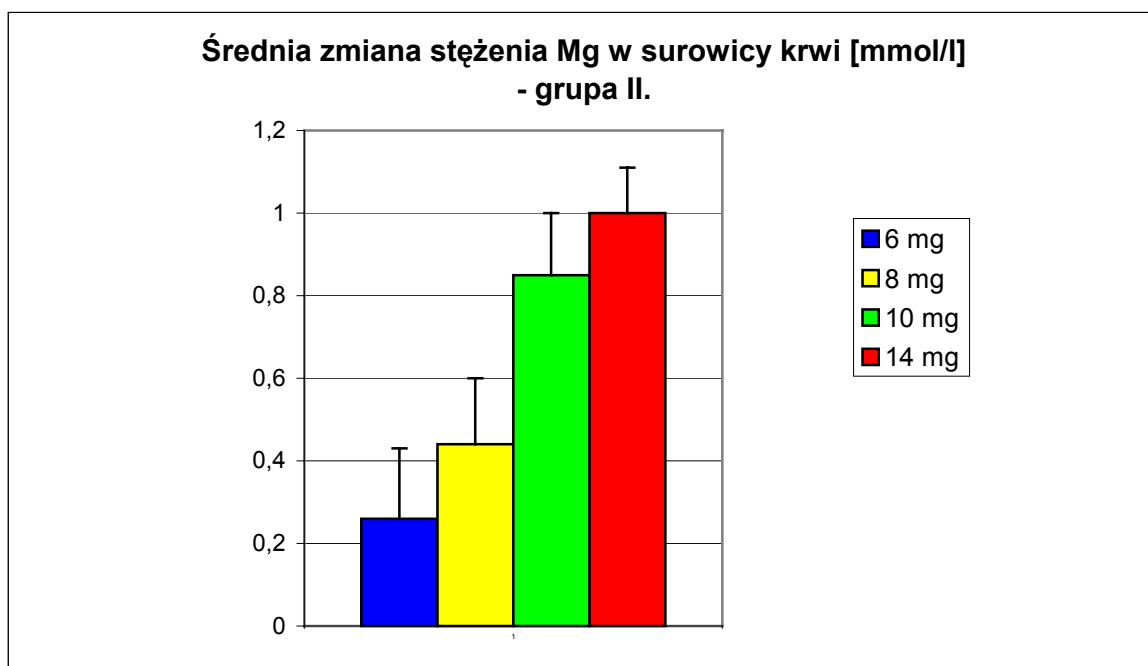
**Tab.XXVII** Stężenia magnezu w surowicy krwi badanych matek (dane dla kobiet, u których zastosowano leczenie MgSO<sub>4</sub>)

	<b>Zastosowane dawki MgSO<sub>4</sub></b>				<b>Istotność</b>
	<b>6g [n=54]</b>	<b>8g [n=135]</b>	<b>10g [n=39]</b>	<b>14g [n=16]</b>	
<b>Średnie stężenie Mg w surowicy krwi w chwili przyjęcia: (mM)</b> średnia, SD <min-max>	0,92 (0,13) <0,8-1,2>	0,93 (0,13) <0,1-1,3>	0,92 (0,11) <0,8-1,1>	1,01 (0,11) <0,8-1,2>	<b>p<sup>@</sup> = 0,101</b>
<b>Średnie stężenie Mg w surowicy krwi w chwili wypisu:(mM)</b> średnia, SD <min-max>	1,20 (0,11) <sup>1,3</sup> <1-1,7>	1,43 (0,12) <sup>2</sup> <1,1-1,8>	2,21 (2,60) <sup>1,2</sup> <1,5-1,8>	2,03 (0,13) <sup>3</sup> <1,8-2,2>	<b>p<sup>1,2</sup> = 0,001</b> <b>p<sup>3</sup> = 0,016</b>
<b>Średnia zmiana stężenia Mg w surowicy krwi w czasie terapii: (mM)</b> średnia, SD <min-max>	0,27 (0,17) <-0,1-0,70>	0,50 (0,18) <0-1,2>	0,88 (0,17) <0,5-1,2>	1,02 (0,16) <0,7-1,3>	<b>p &lt; 0,05</b>

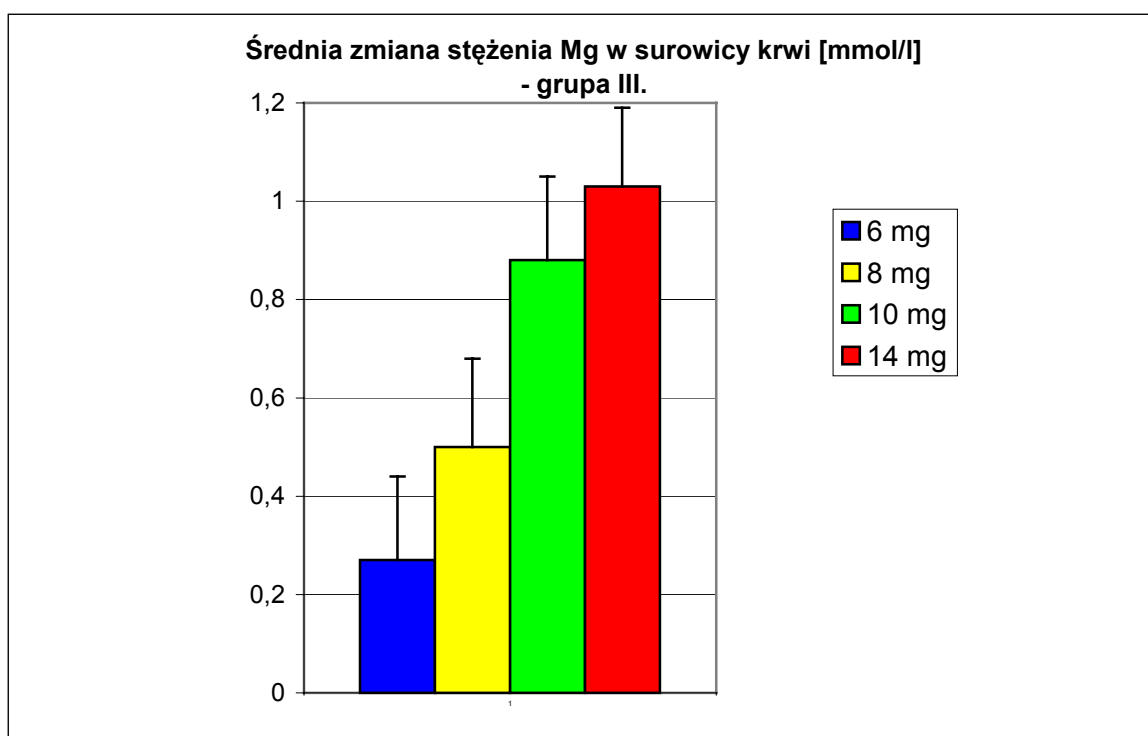
@ - test ANOVA, w pozostałych przypadkach wykorzystano test ANOVA Kruskala-Wallisa

Nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic w średniej zmianie stężenia magnezu w surowicy pomiędzy pacjentkami z drugiej i trzeciej grupy [ryc.12, ryc.13].

Ryc.12 Średnia zmiana stężenia Mg w surowicy krwi [mmol/l] – grupa II



Ryc.13 Średnia zmiana stężenia Mg w surowicy krwi [mmol/l] – grupa III



#### 4.7 Charakterystyka noworodków urodzonych przedwcześnie

Stan ogólny oraz stopień dojrzałości noworodków urodzonych przedwcześnie oceniano w oparciu o skalę Apgar oraz skalę Ballard - Klimek. Dodatkowo ocenie poddano także masę urodzeniową noworodków.

Dzieci urodzone przedwcześnie przez matki leczone fenoterolem i siarczanem magnezu w porównaniu z dziećmi z innych grup miały niższą średnią punktację w skali Apgar wynoszącą 6,9 pkt. [tab.XXVIII]. Nie wykazano natomiast różnic w średniej liczbie punktów w skali Apgar u noworodków z ciąży bliźniaczych urodzonych przez kobiety z badanych grup [tab.XXVIII].

**Tab.XXVIII** Średnia liczba punktów w skali Apgar u noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Skala Apgar:</b> [średnia, SD] z ciąży pojedynczej	8,1 **	8,4 *	6,9 (***)	<b>p* = 0,001</b> <b>p**=0,015</b>
z ciąży bliźniaczej	7,3	8	6,5	<b>p* = 0,619</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

W skali Ballard – Klimek oceniającej stopień dojrzałości noworodka, jedynie pomiędzy grupą drugą i trzecią zaobserwowano istotne statystycznie różnice w średniej liczbie punktów. Wcześniaki urodzone przez matki leczone fenoterolem i siarczanem magnezu miały niższą średnią ilość punktów w porównaniu z noworodkami urodzonymi przedwcześnie przez matki leczone wyłącznie siarczanem magnezu (6,1 pkt. vs. 7,8 pkt.) [tab.XXIX]. Nie wykazano różnic w średniej liczbie punktów w skali Ballard – Klimek u noworodków z ciąży bliźniaczych urodzonych przez kobiety z badanych grup [tab.XXIX].

**Tab.XXIX** Średnia liczba punktów w skali Ballard-Klimek u noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Skala Ballard-Klimek:</b> [średnia, SD] z ciąży pojedynczej	7,1	7,8 *	6,1 *	<b>p* = 0,001</b>
z ciąży bliźniaczej	4,5	6,3	4,8	<b>p* = 0,182</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

Ponadto, wykazano znamienne statystycznie różnice w średniej masie urodzeniowej noworodków, z ciąży pojedynczych, urodzonych przedwcześnie przez kobiety z analizowanych grup. Najmniejszą średnią masę urodzeniową miały noworodki kobiet leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu i wynosiła ona 1486 g. (zakres: 660-2650 g.) [tab.XXX]. Największą średnią masą urodzeniową wynoszącą 2137 g. charakteryzowały się noworodki urodzone przez kobiety leczone wyłącznie siarczanem magnezu [tab.XXX]. Nie wykazano znamienych różnic w masie urodzeniowej noworodków z ciąży bliźniaczych urodzonych przedwcześnie [tab.XXX].

**Tab.XXX** Średnia masa urodzeniowa noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach

	<b>Grupa I</b> [n = 233]	<b>Grupa II</b> [n = 244]	<b>Grupa III</b> [n = 123]	<b>Istotność</b>
<b>Średnia masa urodzeniowa noworodków:</b> [g] [średnia, SD] z ciąży pojedynczej <min-max>	1797 (665,1) <780-2650>	2137 (401,6) <1200-2720>	1486 (648,0) <660-2650>	<b>p* = 0,001</b>
z ciąży bliźniaczej <min-max>	1405 (190,9) <1270-1540>	1871 (369,9) <1290-2370>	1363 (790) <790-1810>	<b>p* = 0,229</b>

\* - test ANOVA Kruskala-Walisa

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Pomimo znaczącego postępu w rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych, jaki dokonał się w ostatnich latach, poród przedwczesny i związane z nim następstwa stanowią największy problem we współczesnej perinatologii. Porody przedwczesne są nadal główną przyczyną umieralności okołoporodowej płodów i noworodków i stanowią od 60 do 80 % wszystkich wczesnych zgonów dzieci oraz odpowiadają za ciężkie powikłania występujące u noworodków, takie jak: zespół zaburzeń oddychania, wylewy śródczaszkowe, martwicze zapalenie jelit, uszkodzenia narządu słuchu i wzroku oraz różnego stopnia upośledzenie rozwoju intelektualnego (5,30,126). Zahamowanie przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy uzyskuje się głównie na drodze farmakologicznej. W praktyce klinicznej w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego najszerszej stosowanymi lekami hamującymi przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy są siarczany magnezu i/lub agoniści receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych (fenoterol). Powyższa praktyka zgodna jest z zleceniami Polskiego Towarzystwa Medycyny Perinatalnej, które w ustalonych rekomendacjach zaleca, że u pacjentek z regularną czynnością skurczową mięśnia macicy po 23 tygodniu trwania ciąży – tokolizę należy rozpocząć od wlewu dożylnego podając beta-mimetyk lub siarczan magnezu. Zgodnie z zaleceniami, po zahamowaniu przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy należy rozważyć kontynuację terapii na drodze doustnej (5).

Do badania włączono 600 kobiet ciężarnych hospitalizowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2001 roku do 31 grudnia 2004 roku. W zależności od stosowanego schematu leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy, wyodrębniono trzy grupy badawcze:

- Grupa I (n=233) – ciężarne leczone wyłącznie fenoterolem,
- Grupa II (n=244) – ciężarne leczone wyłącznie siarczanem magnezu,
- Grupa III (n=123) – ciężarne leczone fenoterolem i siarczanem magnezu.

Analizując podstawowe dane demograficzne stwierdzono, że kobiety ciężarne z grupy pierwszej były średnio o 2 lata starsze w porównaniu do kobiet z grupy drugiej i o rok starsze od kobiet z grupy trzeciej [tab.I]. Zgodnie z doniesieniami z piśmiennictwa

odsetek porodów przedwczesnych jest wyższy u kobiet przed ukończeniem 17 roku życia oraz po ukończeniu 35 roku życia (30). Średni wiek ciężarnych biorących udział w badaniu mieścił się w granicach od 26.1 lat do 28 lat i nie miał wpływu na zwiększenie odsetka porodów przedwczesnych w badanych grupach. Większość pacjentek z analizowanych grup zamieszkiwała miasto powyżej 100 000 mieszkańców, co nie potwierdza wyników badania A. Cencylewicz i wsp., dotyczące oceny czynników ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, gdzie istotnie większy odsetek porodów przedwczesnych występował w populacji pochodzącej z terenów wiejskich (127). W pracy wykazano także, że wśród hospitalizowanych pacjentek przeważały kobiety nie posiadające wyższego wykształcenia [tab.IV]. Niższe wykształcenie oraz związany z tym niższy status społeczno-ekonomiczny są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, co zostało potwierdzone w wielu badaniach naukowych (30,33,34). Podobnie nadmierna masa ciała ciężarnych również sprzyja większemu odsetkowi porodów przedwczesnych (34). W przeprowadzonym badaniu średnia masa ciała pacjentek nie różnicowała grup i wyniosła 73 kg i nie można stwierdzić, że wpływała na częstość przedwczesnego ukończenia ciąży [tab.II]. W pracy M. Kruczkowskiej-Sarna i wsp. porównującej skuteczność stosowania siarczanu magnezu i fenoterolu w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego wykazano, że tokolizę najczęściej rozpoczynano pomiędzy 29 a 32 tygodniem trwania ciąży – zarówno u leczonych siarczanem magnezu jak i fenoterolem (128). W przeprowadzonym badaniu, uzyskano natomiast statystycznie znamienne różnice w wieku ciążowym kobiet ciężarnych poddanych różnym formą tokolizy. Średni wiek ciążowy pacjentek leczonych samym siarczanem magnezu był bardziej zaawansowany niż u ciężarnych z pozostałych grup [tab.V].

Biorąc pod uwagę przeszłość położniczą pacjentek z analizowanych grup ustalono, że w grupie kobiet leczonych fenoterolem przeważały wieloródki, natomiast pierwiastki w grupie leczonych siarczanem magnezu [tab.VI]. Wyniki te są odmienne od danych otrzymanych przez M. Kruczkowską-Sarna i wsp., gdzie w grupie ciężarnych, u których zastosowano siarczan magnezu przeważały wieloródki, natomiast w grupie leczonych fenoterolem pierwiastki i wieloródki stanowiły podobny odsetek (128).



Na podstawie analizy uzyskanych wyników, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w liczbie przebytych poronień - ich odsetek wyniósł odpowiednio 15 %, 17.2 % i 22.7 %.

W pracy przeanalizowano także możliwe powikłania występujące w przebiegu ciąży, takie jak: nadciśnienie ciążowe, cukrzyca ciężarnych, infekcje dróg moczowych oraz niezgodność serologiczną w zakresie RhD. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania powyższych patologii w badanych grupach [tab.IX]. Częstość występowania nadciśnienia ciążowego wyniosła, wśród kobiet z poszczególnych grup, odpowiednio: 7.3 %, 6.2 % i 8.1 % i mieści się w granicach podawanych przez J. Oleszczuka i wsp. - od 6 % do 8 % (129). Należy podkreślić, że nadciśnienie ciążowe jest dużym zagrożeniem dla matki i płodu i stanowi jedną z trzech (obok krwotoków i zakażeń) głównych przyczyn śmiertelności okołoporodowej matek i noworodków (130). Częstość zdiagnozowanej cukrzycy ciężarnych, u kobiet poddanych różnym formą tokolizy, określono na poziomie: 3.9 %, 4.1 % oraz 4.1 % i nie przekracza normy przyjętej w literaturze - do 11.4 % (130). Stan płodu i noworodka matki cukrzycowej jest zależny od stopnia nasilenia zaburzeń metabolicznych, powikłań o typie mikroangiopatii oraz od okresu ciąży, w którym się one pojawiają. Dzięki prawidłowej opiece diabetologicznej i ginekologicznej w ciąży powikłanej cukrzycą umieralność okołoporodowa obniżyła się z 40 % w latach trzydziestych do 1-2 % obecnie (130). Podobnie odsetek infekcji dróg moczowych w ciąży w badanych grupach - 9.9 %, 8.6 %, 8.9 % - nie był większy od prezentowanego w piśmiennictwie - do około 10 % (36). Możliwymi konsekwencjami nie leczonego lub niewłaściwie leczonego zakażenia dróg moczowych u ciężarnych są: nawracające zakażenia górnego odcinka układu moczowego, ostra niewydolność nerek, wodonercze, ropień nerki, ropień okołonerkowy, posocznica (36). Niezgodność serologiczną w zakresie RhD potwierdzoną ujemnym pośrednim odczynem Coombsa stwierdzono odpowiednio u 6.4 %, 9 % i 9.8 % kobiet ciężarnych biorących udział w badaniu. Zaobserwowana częstość tego powikłania, w przeprowadzonej analizie jest zbliżona do prezentowanej przez B. Schneeweissa - poniżej 10 % (131). Należy podkreślić, że wszystkie prezentowane powyżej patologie położnicze są niezależnymi czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego (33,34,35).

Biorąc pod uwagę fakt, że według M. Diversa i R. Lilforda infekcje pochwy i szyjki macicy mogą być przyczyną nawet 40 % porodów przedwczesnych w pracy dodatkowo analizowano wyniki mikrobiologiczne wymazów z szyjki macicy i pochwy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że czynnik infekcyjny odgrywał rolę w przedwczesnym stymulowaniu mięśnia macicy do skurczów odpowiednio w 27.9 %, 29.5 % i 25.2 % przypadków [tab.XI]. W pierwszej i trzeciej grupie pacjentek najczęściej stwierdzano *Escherichię Coli* oraz *Candida Albicans*, natomiast w grupie drugiej dominował *Candida Albicans* oraz *Escherichia Coli* [ryc.1, ryc.2, ryc.3]. Powyższe wyniki badań mikrobiologicznych są zgodne z rezultatami badań klinicznych w których wykazano, że najsilniejszy związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego wykazują infekcje pochwy i szyjki macicy: *Escherichia Coli* i *Candida Albicans* (16,17,18,132). Konsekwencją infekcyjnej etiologii porodu przedwczesnego jest miejscowe lub ogólne podawanie antybiotyków. We wszystkich grupach pacjentek najczęściej podawano antybiotyki w postaci ogólnej, natomiast miejscowo - w postaci globulek lub tabletek dopochwowych – antybiotyki ordynowano odpowiednio w 6.9 %, 11.1 % i 4.9 % [tab.XII]. Należy podkreślić, że nawet jednorazowe podanie antybiotyku zaburza ekosystem pochwy stanowiący jeden z podstawowych elementów ochrony płodu przed zakażeniem wstępującym, dlatego antybiotyki stosuje się w przypadku potwierdzonego zakażenia (133).

W sytuacji klinicznej, gdy objawy porodu przedwczesnego są zaawansowane lub gdy poród przedwczesny jest nieuchronny wdrożenie postępowania stymulującego dojrzałość płuc płodu jest powszechnie stosowane. Glikokortykosterydy są najefektywniejszym środkiem podawanym kobiecie ciężarnej celem stymulacji dojrzałości płuc płodu (122). W przeprowadzonym badaniu, najczęściej bo w 74.8 % sterydy podawano u pacjentek z grupy trzeciej co związane było z największym zaawansowaniem objawów zagrażającego porodu przedwczesnego. W pierwszej i drugiej grupie pacjentek wewnątrzmaciczną stymulację dojrzałości płuc płodu przeprowadzono odpowiednio w 49.4 % i 40.98 % [tab.X]. W zależności od dostępności podawano jeden cykl Celestonu w dawce 2x12 mg co 24 godziny lub Dexaven w dawce 4x6 mg co 12 godzin. Odpowiedź na pytanie ile serii sterydów należy zastosować prenatalnie przyniosło randomizowane badanie kliniczno-kontrolne D. Guinn i wsp., w którym autorzy wykazali, że w grupie 502 kobiet ciężarnych cotygodniowa podaż sterydów nie zmniejszała częstości występowania zespołu zaburzeń oddechowych, dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz martwiczego zapalenia jelit w porównaniu do grupy badanych, w której stosowano jednorazowo serię betametazonu (123). Od tego czasu podawanie jednego cyklu glikokortykosterydu jest zgodne z powszechnie przyjętą praktyką kliniczną. Brak jest w chwili obecnej jednoznacznych

wyników oceniających ryzyko wpływu sterydoterapii prenatalnej na występowanie mózgowego porażenia dziecięcego. Wiąże się to prawdopodobnie ze stosowaniem sterydów najpierw prenatalnie a następnie w okresie noworodkowym u tych samych dzieci (134). W związku z tym nakazana jest daleko idąca ostrożność w podawaniu sterydów prenatalnie. W tym miejscu należy przytoczyć wskazania do stosowania sterydów prenatalnie ustalone przez Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, Krajowy Zespół Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Położnictwa i Ginekologii oraz Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (135):

- zagrażający poród przedwczesny między 25 a 34 tygodniem trwania ciąży – gdy są wątpliwości co do wieku ciążowego można rozpocząć stymulację już od 24 tygodnia trwania ciąży,
- zagrażający poród przedwczesny po 34 tygodniu trwania ciąży, jeśli badania wskazują na niedojrzałość płuc płodu,
- uzasadnione poważne wskazania do ukończenia ciąży przed 35 tygodniem trwania ciąży.

W pracy, oceniając przydatność stosowanego leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy porównano objawy oraz stopień zaawansowania porodu przedwczesnego u pacjentek z analizowanych grup w chwili przyjęcia do Kliniki. U ciężarnych z grupy pierwszej najczęściej stwierdzano przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy, natomiast najrzadziej płamienie z dróg rodnych [tab.XIII]. Dolegliwości bólowe dołem brzucha najczęściej towarzyszyły pacjentką leczonym siarczanem magnezu [tab.XIII]. W grupie pacjentek leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu najczęściej stwierdzano przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy oraz dolegliwości bólowe dołem brzucha [tab.XIII]. Każda pacjentka w chwili przyjęcia była badana położniczo (ocena stopnia rozwarcia szyjki macicy {cm} oraz stopnia skrócenia szyjki macicy {%}) i wykonywano u niej ultrasonograficzny pomiar długości szyjki macicy. Największy stopień rozwarcia (>2,0 – 3,0 cm) oraz skrócenia szyjki macicy (55.1 %), a więc i największe zaawansowanie porodu przedwczesnego stwierdzano u pacjentek poddanych terapii fenoterolem i siarczanem magnezu [tab.XV, tab.XVI]. W tej grupie pacjentek również w badaniu ultrasonograficznym stwierdzano najkrótszą szyjkę macicy (poniżej 3,0 cm) [tab.XIV]. Najmniejsze początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego obserwowano u pacjentek leczonych wyłącznie siarczanem magnezu – rozwarcie szyjki macicy poniżej

1 cm, średnie skrócenie szyjki macicy na średnim poziomie 35,9 % oraz szacowaną ultrasonograficznie długość szyjki macicy w granicach od 3,1 cm do 3,9 cm [tab.XIV, tab.XV, tab.XVI]. Pośrednie zaawansowanie porodu przedwczesnego stwierdzano u kobiet ciężarnych leczonych jedynie przy użyciu fenoterolu - rozwarcie szyjki macicy poniżej 2 cm, skrócenie szyjki macicy na średnim poziomie 54,8 % oraz szacowaną ultrasonograficznie długość szyjki macicy w granicach od 3,1 cm do 3,9 cm [tab.XIV, tab.XV, tab.XVI]. Podsumowując należy stwierdzić, że największe zaawansowanie porodu przedwczesnego w chwili przyjęcia do Kliniki było u pacjentek z grupy trzeciej natomiast najmniejsze u pacjentek z grupy drugiej. Potwierdza to także uzyskana punktacja w zmodyfikowanej skali Bishopa, gdzie kobiety ciężarne z grupy trzeciej uzyskały największą liczbę punktów (2,9 pkt.) a z grupy drugiej najmniejszą liczbę punktów (1,0) [tab.XVII]. Interesujący jest fakt, że u pacjentek leczonych wyłącznie siarczanem magnezu nie stwierdzano początkowego rozwarcia szyjki macicy przekraczającego 2 cm. W badaniu J. Larmon i wsp., w którym również oceniano skuteczność leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego siarczanem magnezu początkowe rozwarcie zawierające się w granicach od 3 cm do 4 cm zaobserwowano u 24,6 % ciężarnych (136). Podobnie w pracy Polskiego zespołu M. Kruczkowska-Sarna i wsp. również stwierdzono duży odsetek początkowego rozwarcia szyjki macicy powyżej 2 cm (35 %) u pacjentek leczonych wyłącznie siarczanem magnezu (128).

Jedną z biofizycznych metod oceny prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego jest ultrasonograficzna ocena długości szyjki macicy. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że długość szyjki macicy poniżej 3 cm związana była z największym odsetkiem wystąpienia porodu przedwczesnego w czasie 14 dni od momentu przyjęcia do Kliniki (ryc.8). Natomiast pacjentki, u których, w chwili przyjęcia do Kliniki, szyjka macicy miała długość powyżej 4 cm były najmniej zagrożone porodem przedwczesnym (ryc.8). Podobnego zdania są S. Hassan i wsp., którzy w badaniu w grupie 6877 kobiet ciężarnych zaobserwowali, że szacowana ultrasonograficznie długość szyjki macicy poniżej 3,0 cm wiąże się ze zwiększonym odsetkiem porodów przedwczesnych (137). Również IB. Fuchs i wsp. w badaniu obejmującym 253 kobiety ciężarne z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego wykazali, że ultrasonograficznie szacowana długość szyjki macicy wynosząca poniżej 1,5 cm jest najbardziej miarodajną informacją w przewidywaniu porodu przedwczesnego do 7 dni (138). W świetle przedstawionych faktów nie można zgodzić się ze stwierdzeniem P. Rozenberga i wsp., że powtarzane ultrasonograficzne pomiary

długości szyjki macicy nie są przydatne w monitorowaniu zagrożenia porodem przedwczesnym (139).

Skuteczność i efektywność leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy oceniano możliwością wypisania pacjentki z Kliniki do 7 i 14 dni od chwili przyjęcia w oparciu o wynik badania położniczego, zapis KTG oraz subiektywne ustąpienie zgłaszanych dolegliwości. Największą regresję w zanikaniu szyjki macicy stwierdzono u pacjentek leczonych wyłącznie fenoterolem i wynosiła ona 45,8 % - w pozostałych grupach odpowiednio: 33,2 % i 11,5 % [tab.XIX]. Porównując zmianę średniego rozwarcia szyjki macicy wykazano, że była ona najbardziej korzystna w grupie kobiet ciężarnych leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu i wynosiła 2,4 cm. Dla porównania w grupie pierwszej wynosiła 1,8 cm, natomiast w grupie drugiej 0,9 cm. [tab.XIX]. Stosowane leczenie tokolityczne miało także wpływ na szacowaną ultrasonograficznie długość szyjki macicy – u wypisywanych pacjentek najczęściej stwierdzano długość szyjki macicy w przedziale od 3,1 cm do 3,9 cm oraz powyżej 4 cm [tab.XVIII]. Po przedstawieniu powyższych faktów nie można zgodzić się z K. Forrester, który w artykule poświęconym tokolizie i porodowi przedwczesnemu wyraża opinię, że beta-mimetyki oraz siarczan magnezu powinny zostać pominięte we współczesnej tokolizie ze względu na bardzo małą skuteczność i efektywność (140).

Wyniki uzyskane w przeprowadzonym badaniu, w których zmianą parametrów miejscowych - skrócenia szyjki macicy, rozwarcia szyjki macicy, długości szyjki macicy – wykazano pozytywny wpływ leczenia tokolitycznego siarczanem magnezu są różne od wyników otrzymanych w badaniu S.M. Cox i wsp. W cytowanej pracy autorzy przeprowadzili randomizowane badanie, w którym porównywali skuteczność siarczanu magnezu z 0.9 % roztworem NaCl jako placebo. W oparciu o uzyskane wyniki nie wykazali możliwej do udowodnienia różnicy w skuteczności tokolitycznej siarczanu magnezu (141). Nie biorąc pod uwagę początkowego zaawansowania porodu przedwczesnego należy zgodzić się z wynikami badania J.M Miller i wsp. porównującego stosowanie siarczanu magnezu i terbutaliny (beta-mimetyk), gdzie wykazano podobną skuteczność obu leków i mniejszą liczbę działań niepożądanych w przypadku siarczanu magnezu (142).

Początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego ma istotny wpływ na jego wystąpienie, co znacznie obniża skuteczność leczenia tokolitycznego. W przeprowadzonym badaniu wykorzystując model regresji Cox'a oceniający ryzyko porodu przedwczesnego do 7 i 14 dni w oparciu o rozwarcie szyjki macicy i długość

szyjki macicy stwierdzono, że w okresie do 7 dni od chwili przyjęcia początkowa długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejszała ryzyko porodu przedwczesnego o 80 %, natomiast początkowe rozwarście szyjki macicy przekraczające 3 cm zwiększało o 3,4 razy prawdopodobieństwo porodu przedwczesnego [tab.XX]. W okresie do 14 dni od momentu przyjęcia również początkowy stan miejscowy miał największy wpływ na prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego. W tym wypadku początkowa długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejszała ryzyko przedwczesnego ukończenia ciąży o 82 %, natomiast początkowe rozwarście szyjki macicy większe od 3 cm zwiększało 7,77 razy ryzyko porodu przedwczesnego [tab.XXI]. Widać zatem, jak znacząco początkowy stan miejscowy – a szczególnie rozwarście szyjki macicy - wpływa, niezależnie od stosowanego leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy, na przedwczesne ukończenie ciąży. Powyższe wyniki badania są zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa, w których podkreśla się rolę początkowego zaawansowania porodu przedwczesnego, w oparciu o rozwarście szyjki macicy i długość szyjki macicy, w zwiększeniu odsetka porodów przedwczesnych niezależnie od stosowanego leczenia tokolitycznego (9,33,41,44).

Na podstawie uzyskanych wyników, chcąc ocenić efektywność i przydatność odpowiednich form tokolizy w zależności od stopnia zaawansowania porodu przedwczesnego, analizie poddano skumulowane proporcje utrzymanych ciąż metodą Kaplana-Meiera, porównującą stopień zaawansowania porodu przedwczesnego oraz ryzyko jego wystąpienia. Wykazano, że przy początkowej długości szyjki macicy, ocenianej w badaniu ultrasonograficznym, przekraczającej 3 cm oraz początkowym rozwarciu szyjki macicy nie przekraczającym 1 cm, wystarczającą i skuteczną formą hamowania przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy jest terapia siarczanem magnezu. W innych przypadkach, gdzie początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego jest bardziej znaczne, jedynie fenoterol lub fenoterol i siarczan magnezu gwarantują najbardziej skuteczną formę tokolizy [ryc.9, ryc.10]. Średni czas tokolizy u pacjentek leczonych fenoterolem wyniósł 6,3 dnia a w grupie leczonych siarczanem magnezu 6,1 dnia. Najdłuższy średni czas tokolizy cechował kobiety ciężarne leczone fenoterolem i siarczanem magnezu i wyniósł 11,7 dnia, ale także i u tych ciężarnych największe było początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego. W pracy M. Kruczkowskiej-Sarno i wsp. w 73,4 % przypadków podczas stosowania siarczanu magnezu czas trwania leczenia nie przekraczał 7 dni, co odpowiada wynikom

otrzymanym w badaniu (128). Odmienne przedstawia się natomiast czas trwania tokolizy przy użyciu fenoterolu, mianowicie w 63,6 % przekroczył 7 dni, dla porównania w przeprowadzonym badaniu 6,3 dni (128). W badaniu M. Kruczkowskiej-Sarno i wsp. nie oceniano skuteczności równoczesnego leczenia fenoterolem i siarczanem magnezu (128).

Wynikiem nieskutecznego leczenia tokolitycznego było wystąpienie porodu przedwczesnego. Największy odsetek porodów przedwczesnych stwierdzono u kobiet leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu (34,2 %) oraz u pacjentek leczonych fenoterolem (28,8 %). Należy jednak pamiętać, że u tych pacjentek początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego było największe. Najmniejszy odsetek porodów przedwczesnych wynoszący 8,6 % zaobserwowano u kobiet leczonych wyłącznie siarczanem magnezu i nie odbiegał on od średniego odsetka porodów przedwczesnych w Polsce (3,4). W wielośrodkowym badaniu, oceniającym między innymi skuteczność leczenia beta-mimetykami, odsetek nieskutecznej tokolizy wyniósł 22,4 % a więc był niższy niż otrzymany w przeprowadzonym badaniu (105). W prospektywnej, randomizowanej analizie D.A Terrone oceniającej skuteczność różnych form leczenia porodu przedwczesnego siarczanem magnezu odsetek nieskutecznego leczenia wyniósł 10,3 % i był większy od otrzymanego w przeprowadzonej analizie (143).

U wszystkich kobiet ciężarnych biorących udział w badaniu analizowano także efekty uboczne stosowanego leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy oraz wpływ leczenia na zapis kardiogramu. W przebiegu terapii fenoterolem najczęstszym niepożądanym objawem była matczyzna tachykardia (25,8 %) oraz nerwowość (11,6 %) [tab.XXV]. W pracy J. Moutquin i wsp. również najczęstszym efektem ubocznym terapii beta-mimetykiem była, występująca w 73,6 %, matczyzna tachykardia. Interesujący jest fakt, że u J. Moutquin i wsp. stosunkowo często obserwowano wymioty (23,1 %) oraz ból w klatce piersiowej (10,7 %), jak również zaburzenia elektrolitowe: hyperglikemię (12,4 %) oraz hypokaliemię (6,6 %) (144). W porównaniu do badania J. Moutquin i wsp. w analizowanym materiale stosunkowo rzadkie były zaburzenia elektrolitowe: hyperglikemia (1,7 %) oraz hypokaliemia (2,2 %) [tab.XXV]. Być może blisko dwukrotnie większa liczebność pacjentek w grupie wpłynęła na otrzymane różnice w porównaniu do wyników J. Moutquin i wsp. (233 vs. 121). W żadnym przypadku nie stwierdzono ciężkich powikłań sercowo-płucnych w przebiegu terapii fenoterolem. Interesujący jest fakt, że opisywany w literaturze obrzęk

płuc w przebiegu terapii beta-agonistami występujący w około 4 % przypadków nie został stwierdzony u żadnej z kobiet ciężarnych otrzymujących fenoterol lub fenoterol i siarczan magnezu (4,30). Powikłania sercowo-płucne oraz zaburzenia elektrolitowe opisywane są częściej w trakcie stosowania rytodryny niż fenoterolu, dlatego też terapia fenoterolem wydaje się być bezpieczniejsza. Nie stwierdzono także niekorzystnego wpływu fenoterolu na czynność wątroby, nie potwierdzając tym samym doniesień P. Fontaine i wsp., którzy opisują przypadek reaktywnego zapalenia wątroby podczas terapii fenoterolem (145).

W grupie drugiej, u pacjentek leczonych siarczanem magnezu, najczęstszym objawem ubocznym były uderzenia gorąca (13,1 %) oraz senność (7,8 %) [tab.XXV]. W żadnym przypadku nie stwierdzono matczynej tachykardii oraz nerwowości. W prospektywnym, randomizowanym badaniu D.A Terrone, oceniającym skuteczność różnych form terapii porodu przedwczesnego siarczanem magnezu, również najczęstszym objawem ubocznym były uderzenia gorąca – występujące u 52 % badanych (143). Również bóle głowy (25,6 %) były często związane ze stosowaniem siarczanu magnezu (143). D.A Terrone i wsp. zaobserwowali 2 % odsetek ciężkiego powikłania, jakim był obrzęk płuc w przebiegu terapii siarczanem magnezu (143). Podobnie J.M Samol i wsp. na podstawie przeprowadzonych obserwacji u 789 kobiet ciężarnych leczonych siarczanem magnezu, stwierdzili u 8,5 % pacjentek objawy obrzęku płuc w przebiegu terapii (146). Autorzy wielu publikacji, uważają, że rozwinięciu obrzęku płuc sprzyja przeciążenie płynowe ustroju, dlatego należy okresowo monitorować gospodarkę płynową kobiety ciężarnej hospitalizowanej z powodu objawów zagrażającego porodu przedwczesnego (30,85,86,87,146).

Biorąc pod uwagę fakt, że objawy uboczne u ciężarnych otrzymujących siarczan magnezu związane są z poziomem jonów magnezu w surowicy krwi oraz, że stężenie jonów magnezu potrzebne do zahamowania czynności skurczowej wynosi od 2,1 mM/L do 3,3 mM/L w pracy przeanalizowano poziom jonów magnezu w surowicy krwi w zależności od dawki stosowanego leku (6 g, 8 g, 10 g, 14 g). Wykazano, że największy średni wzrost stężenia magnezu w surowicy krwi kobiet ciężarnych był przy zastosowaniu dawki 10 g i 14 g i wynosił odpowiednio 0,88 mM/L i 1,02 mM/L [tab.XXVII]. Największe średnie stężenie magnezu w surowicy krwi w trakcie terapii również stwierdzano przy zastosowaniu dawki 10 g i 14 g – 2,21 mM/L i 2,03 mM/L [tab.XXVII]. Jedynie przy dawkach 10 g i 14 g otrzymywano, zbliżony do tego podawanego w piśmiennictwie, terapeutyczny poziom jonów magnezu (30). Należy



podkreślić, że przy dawkach 6 g i 8 g również tokolizy była skuteczna pomimo, że średnie stężenie magnezu w surowicy krwi w trakcie terapii wynosiło 1,2 mM/L i 1,43 mM/L [tab.XXVII]. Powyższe wyniki należy tłumaczyć tym, że po dożylnym podaniu siarczanu magnezu następuje gwałtowny aczkolwiek przemijający wzrost stężenia jonów magnezu, który następnie po około 60 minutach spada do 1,5 mM/L co związane jest z przechodzeniem jonów magnezu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (85,88).

W grupie kobiet ciężarnych leczonych fenoterolem i siarczanem magnezu najczęściej występowały uderzenia gorąca oraz matczyzna tachykardia: 20,3 % i 14,6 %. Dość często stwierdzano także nudności i/lub wymioty (11,4 %), hyperglikemię (9,8 %) oraz hypokaliemię (7,3 %) [tab.XXV]. W żadnym przypadku nie zaobserwowano ciężkich powikłań mogących bezpośrednio zagrażać życiu pacjentek biorących udział w badaniu. W oparciu o uzyskane wyniki nie można zgodzić się z poglądem J.P Elliot i wsp. Zacytowani autorzy, na podstawie przeprowadzonych obserwacji klinicznych, uważają, że nie powinno łączyć się w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego beta-mimetyków i siarczanu magnezu. Takie połączenie nasila możliwe efekty uboczne wynikające z terapii tymi lekami (147). Również J. Durlach i wsp. twierdzą, w świetle przeprowadzonych badań, że jednoczesne stosowane beta-mimetyków i siarczanu magnezu powinno być przeciwwskazane ze względu na nasilone możliwe efekty uboczne. Dodatkowo uważają, że stosowane w nadmiarze beta-mimetyki mogą indukować spadek jonów magnezu w surowicy krwi i przez to obniżać skuteczność terapeutyczną siarczanu magnezu, w związku z czym nie ma sensu łączyć tych leków w terapii przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy (148).

Jedną z metod precyzyjnego monitorowania wewnątrzmacicznego stanu płodu jest kardiokografia. W przeprowadzonym badaniu, dodatkowo zbadano wpływ stosowanej tokolizy na zapis kardiokograficzny. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania oscylacji falującej zawężonej, skaczącej i milczącej a także w częstości występowania deceleracji wczesnych, późnych i zmiennych w zależności od formy stosowanej tokolizy. Wykazano, że znamienne szybszą podstawową akcję serca miały płody ciężarnych leczonych wyłącznie fenoterolem w porównaniu z innymi grupami (151/min vs. 129/min vs. 143/min) [tab.XXVI]. Ważny jest fakt, że skojarzenie fenoterolu z siarczanem magnezu powodowało zmniejszenie średniej wartości podstawowej akcji serca płodów ze 151/min do 143/min [tab.XXVI]. Należy zgodzić się z opinią wielu autorów, że płodowa tachykardia związana jest z bezpośrednim wpływem i mechanizmem działania beta-mimetyków na serce płodu

(4,30,96). W pracy O. Palomaki i wsp., autorzy zaobserwowali, że tokoliza z udziałem beta-mimetyków jest efektywna w normalizacji zapisów KTG u kobiet ciężarnych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego (149). Niepokojące jest natomiast doniesienie M.C Rhodes i wsp., w którym podkreśla się fakt, że jeden z szeroko stosowanych beta-mimetyków (terbutalina) może uwrażliwiać serce płodu na czynniki toksyczne (150). Wpływ siarczanu magnezu na serce płodu również budzi wiele kontrowersji. Niektórzy autorzy postulują, że siarczan magnezu działa depresyjnie w stosunku do ośrodka oddechowego płodu, co może wywoływać wewnątrzmaciczną kwasicę, a także wpływać na zmienność akcji serca płodu (91,92). W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono niekorzystnego wpływu siarczanu magnezu na zmienność akcji serca płodu. Według A.M Peaceman i wsp. terapia siarczanem magnezu zmniejsza reaktywność zapisów kardiograficznych oraz ruchliwość płodów (151). Nie potwierdzają tych doniesień S. Gray i wsp., którzy nie zaobserwowali znacząco niekorzystnego wpływu siarczanu magnezu na reaktywność zapisu kardiograficznego oraz na profil biofizyczny płodu (152).

Znaczenie porodu przedwczesnego w perinatologii wynika z faktu, że jego następstwem jest większość okołoporodowych zgonów płodów i noworodków oraz wiele przypadków zaburzeń rozwoju u dzieci, które przeżyły. Z porodem przedwczesnym wiąże się też zjawisko wcześniactwa. Współcześnie granicą przeżywalności u wcześniaków jest 23 tydzień ciąży, co odpowiada masie ciała około 500 g (126). Umieralność wcześniaków jest ściśle związana ze stopniem niedojrzałości oraz małą masą ciała. Obecnie obserwuje się znaczące zmniejszenie umieralności wcześniaków (153,154):

- w grupie z masą ciała 501 - 1000 g mieści się w granicach 20 – 40 %,
- w grupie z masą ciała 1001 - 1500 g nie przekracza 10 %.

Noworodek urodzony przedwcześnie jest zagrożony wystąpieniem wielu powikłań zarówno bezpośrednio po urodzeniu, jak i w późniejszym okresie życia – najważniejsze to (126,153, 154):

- niedotlenienie około- i poporodowe,
- zespół zaburzeń oddechowych,
- krwawienia około- lub dokomorowe,
- przetrwały przewód tętniczy Botalla,
- infekcje miejscowe i uogólnione,

- zaburzenia metaboliczne,
- zaburzenia termoregulacji,
- martwicze zapalenie jelit,
- uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego,
- uszkodzenia narządu wzroku i słuchu,
- wady rozwojowe.

Zespół zaburzeń oddychania (*RDS*) stanowi jedno z najczęstszych i najcięższych powikłań wcześniactwa. Niemożność utrzymania odpowiedniej wymiany gazowej stanowi główny czynnik ograniczający przeżywalność dzieci urodzonych przedwcześnie. Częstość *RDS* jest odwrotnie proporcjonalna do wieku płodowego i urodzeniowej masy ciała (153):

- 500 – 700 g – 86%,
- 751 – 1000 g – 79%,
- 1001 – 1250 g – 48%,
- 1251 – 1500 g – 27%.

W patofizjologii *RDS* główną rolę odgrywa niedostateczna synteza surfaktantu prowadząca do obniżenia podatności płuc oraz niedodmy co powoduje spadek wentylacji i wymiany gazowej, hipoksemię, hiperkapnię oraz kwasicę (127). W leczeniu *RDS* podstawowe znaczenie ma wyrównanie współistniejących zaburzeń homeostazy ustrojowej, ściśle monitorowanie stanu noworodka, terapia objawowa niewydolności oddechowej oraz dotchawicze podawanie surfaktantu. U 10 do 20 % wcześniaków z *RDS* występuje przetrwały przewód tętniczy Botalla, którego główną przyczyną jest hipoksemia. Późno rozpoznany i nieleczony przetrwały przewód tętniczy prowadzi do przewlekłej choroby obturacyjnej płuc (126,153).

Krwawienia dokomorowe są następstwem niedojrzałej budowy mózgu wcześniaka oraz zaburzeń krążenia mózgowego. Większość (80 – 90 %) wylewów dokonuje się w pierwszych trzech dobach życia (126,153). Wystąpieniu tego powikłania sprzyja szeroko rozumiana destabilizacja stanu ogólnego dziecka. Częstym następstwem uszkodzeń niedotleniowo-niedokrwienych jest martwica zlokalizowana w sąsiedztwie komór bocznych w postaci leukomalacji (153). Podstawowe znaczenie dla rozpoznania ma badanie ultrasonograficzne, natomiast leczenie ma charakter objawowy. Powikłania wylewów śródczaszkowych mogą mieć charakter trwały i

prowadzić do kalectwa - ryzyko mózgowego porażenia dziecięcego u wcześniaków jest od 3 do 5 razy wyższe, niż u noworodków urodzonych o czasie (153).

Retinopatia wcześniaków jest to nieprawidłowy rozrost naczyń siatkówki, który może doprowadzić do krwawienia do ciała szklanego i całkowitej utraty wzroku (126). Za główną przyczynę tej patologii uważa się: małą masę urodzeniową, tlenoterapię oraz wentylację mechaniczną. Występuje przede wszystkim u wcześniaków urodzonych przed 28 tygodniem trwania ciąży, rzadziej w grupie noworodków urodzonych po 33 tygodniu ciąży (153). U każdego wcześniaka należy przeprowadzić badania dna oka w czwartym tygodniu życia, a następnie co dwa tygodnie, aż do regresji zmian.

Martwicze zapalenie jelit jest powikłaniem występującym głównie u wcześniaków, którego przyczyną jest obniżona zdolność do trawienia i pasażowania treści pokarmowej oraz zaburzenia krążenia krwi w przewodzie pokarmowym (126,153). Leczenie martwiczego zapalenia jelit może mieć, w zależności od fazy choroby, charakter zachowawczy lub operacyjny.

Innym problemem, który wymaga indywidualnych rozstrzygnięć jest podjęcie decyzji o prowadzeniu leczenia tokolitycznego w sytuacji, w której nie ma pewności o braku zespołu zakażenia owodni. W takiej sytuacji należy pamiętać o możliwości nieodwracalnego uszkodzenia substancji białej mózgu płodu przez cytokiny w przebiegu zakażenia (153,154). Wydaje się, że w sytuacji takiej niepewności wskazane jest leczenie tokolityczne jedynie na czas niezbędny do podania pełnej dawki steroidów przyspieszających wewnątrzmaciczne dojrzewanie płuc płodu.

Biorąc pod uwagę możliwe powikłania, we współczesnym położnictwie nie ma jednoznacznego poglądu odnośnie sposobu ukończenia ciąży w porodzie przedwczesnym. W przeprowadzonym badaniu zarówno w grupie kobiet ciężarnych leczonych fenoterolem jak i fenoterolem i siarczanem magnezu odsetek wykonanych cięć cesarskich u pacjentek, u których tokoliza okazała się nieskuteczna wyniósł 67 % [tab.XXIV]. W grupie pacjentek leczonych siarczanem magnezu, u których nie udało się wyhamować przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy, odsetek wykonanych cięć cesarskich wyniósł 33 % [tab.XXIV]. Większa liczba wykonanych cięć cesarskich u kobiet z pierwszej i trzeciej grupy związana była z większym zaawansowaniem porodu przedwczesnego w chwili przyjęcia do Kliniki oraz z faktem mniejszej zdolności płodu do życia pozamacicznego. Świadczy o tym fakt, że noworodki urodzone przez kobiety z pierwszej i trzeciej grupy miały, w porównaniu do noworodków urodzonych przez matki z grupy drugiej, mniejszą średnią masę

urodzeniową oraz charakteryzowały się mniejszą średnią liczbą punktów w skali Apgar oraz w skali dojrzałości Ballard-Klimek [tab.XXVIII, tab.XXIX]. W badaniu D.A Terrone i wsp., na skutek nieskutecznego leczenia siarczanem magnezu, poród przedwczesny ukończono cięciem cesarskim w 22,9 % przypadków, a więc w zbliżonym odsetku, co w przeprowadzonym badaniu (143). W pracy D.A Terrone i wsp. oraz w badaniu D.F Lewis i wsp. średnia liczba punktów w skali Apgar przyznana noworodkom, urodzonym przez kobiety, u których leczenie siarczanem magnezu nie przyniosło efektu, była większa niż 7 (143,155). Natomiast w przeprowadzonej analizie średnia liczba punktów w skali Apgar u noworodków urodzonych przez kobiety nieskutecznie leczone siarczanem magnezu wyniosła 8,4 [tab.XXVIII]. D.F Lewis i wsp. zaobserwowali, że średnia masa urodzeniowa noworodków urodzonych na skutek nieskutecznej tokolizy siarczanem magnezu wyniosła 2198 g, a więc była podobna do tej otrzymanej w przeprowadzonej analizie – 2137 g [tab.XXX] (155). W randomizowanym badaniu J. Moutquin i wsp. odsetek cięć cesarskich wykonanych na skutek nieskutecznego leczenia beta-mimetykiem wyniósł 18,2 % i był blisko trzy razy mniejszy niż ten obserwowany w pierwszej i trzeciej grupie pacjentek - 67 % (144). Średnia masa urodzeniowa noworodków wykazana przez autorów wyniosła 2478 g – dla porównania w przeprowadzonym badaniu 1797 g (144). Dodatkowo w badaniu J. Moutquin i wsp. większość noworodków miało średnią liczbę punktów w skali Apgar większą od 7, co jest podobnym wynikiem jak u noworodków urodzonych przedwcześnie przez pacjentki z grupy pierwszej (144). W trzeciej grupie pacjentek, u których początkowe zaawansowanie porodu przedwczesnego było największe, noworodki urodzone przedwcześnie charakteryzowały się najmniejszą średnią masą urodzeniową wynoszącą 1486 g, najmniejszą średnią ilością punktów w skali Apgar (6,9 pkt) oraz najmniejszą średnią liczbą punktów w skali Ballard-Klimek (6,1 pkt) – świadczącą o najmniejszej dojrzałości w chwili urodzenia [tab.XXVIII, tab.XXIX, tab.XXX].

Na podanej różnicy w odsetku wykonanych cięć cesarskich widać, jakim problemem dla współczesnego położnictwa jest wybór drogi ukończenia ciąży w porodzie przedwczesnym. Kwestię problematyczną stanowi także dolna granica wieku ciążowego i związany z nią stopień dojrzałości płodu do życia pozamacicznego. W ośrodku w którym przeprowadzono badanie (III stopień referencji), w którym znajduje Klinika Neonatologii, mająca wysokie wskaźniki przeżywalności noworodkowej z niską masą urodzeniową, cięć cesarskie, jeśli są wskazania, wykonuje się już od 24

tygodnia trwania ciąży. Poród zakończony operacyjnie w grupie noworodków z niską masą urodzeniową zmniejsza ryzyko niedotlenienia okołoporodowego, wylewów śródczaszkowych, hypotermii oraz hypoglikemii (30,35). W szczególnych przypadkach powinno się także uwzględnić zdanie rodziców na temat możliwego postępowania. W piśmiennictwie spotyka się także odrębne opinie na temat słuszności rozwiązywania rodzących przedwcześnie cięciem cesarskim. Według G.D Andersona i wsp. przedwczesne ukończenie ciąży cięciem cesarskim nie obniża odsetka krwotoków śródczaszkowych u noworodków (156). Podobnego zdania są także S. Grisar-Granovsky i wsp., którzy twierdzą, że cięcie cesarskie w porodzie przedwczesnym w położeniu podłużnym główkowym płodu nie wpływa znacząco na stan neurologiczny noworodka (120). A. Grant i C.M Glazener wyrażają pogląd, że nie ma wystarczającej liczby przekonywujących dowodów, że wykonanie cięcia cesarskiego u pacjentek rodzących przedwcześnie jest skuteczniejsze niż poród drogami natury (157).

W przeprowadzonym badaniu oceniono efektywność i przydatność odpowiednich form tokolizy w zależności od zaawansowania porodu przedwczesnego. Ocenie poddano dwa najczęściej stosowane leki hamujące przedwczesną czynność mięśnia macicy: fenoterol i siarczan magnezu. Pamiętać jednak należy, że poród przedwczesny będzie nadal ważnym problemem klinicznym, stanowiącym główną przyczynę powikłań i umieralności noworodków.

## 6. WNIOSKI

1. Porównując stopień zaawansowania porodu przedwczesnego wykazano, że przy długości szyjki macicy przekraczającej 3 cm oraz rozwarciu szyjki macicy nieprzekraczającym 1 cm, wystarczająco skuteczną formą leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy jest terapia siarczanem magnezu. W innych przypadkach fenoterol lub fenoterol i siarczan magnezu są najbardziej skuteczną formą tokolizy.
2. Wykazano, że w okresie do 7 dni od chwili przyjęcia do Kliniki początkowa długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejsza ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego o 80 %.
3. Stwierdzono, że początkowe rozwarcie szyjki macicy przekraczające 3 cm zwiększa o 3.4 razy ryzyko porodu przedwczesnego w okresie do 7 dni od chwili przyjęcia do Kliniki.

4. Analizując efekty uboczne leczenia tokolitycznego wykazano, że:
- u pacjentek leczonych wyłącznie fenoterolem najczęstszym niepożądanym objawem jest tachykardia,
  - u kobiet leczonych wyłącznie siarczanem magnezu najczęściej stwierdza się uderzenia gorąca oraz senność,
  - tokoliza przy użyciu fenoterolu i siarczanu magnezu najczęściej skutkuje wystąpieniem uderzeń gorąca i tachykardii,
  - skojarzenie fenoterolu z siarczanem magnezu redukuje częstość występowania matczynej tachykardii o 11.2 %,
  - połączenie fenoterolu z siarczanem magnezy znamienne statystycznie zmniejsza wartość średniej podstawowej akcji serca płodu.
5. Noworodki urodzone przedwcześnie przez matki leczone fenoterolem i siarczanem magnezu miały niższą średnią punktację w skali Apgar, niższą średnią masę urodzeniową, a także niższy stopień dojrzałości ocenianej skalą Ballard-Klimek w porównaniu z dziećmi urodzonymi przedwcześnie przez matki poddane innym formą terapii co związane jest z największym początkowym zaawansowaniem porodu przedwczesnego u tych pacjentek i krótszym czasem trwania ciąży.



## 7. STRESZCZENIE

Porody przedwczesne stanowią w Polsce około 7.4 - 8.2 % ogólnej liczby porodów. Choć opieka położnicza na przełomie ostatnich lat znacznie się poprawiła, częstość porodów przedwczesnych nie tylko, że nie uległa zmniejszeniu, ale w większości krajów uprzemysłowionych nieznacznie wzrosła. Porody przedwczesne stanowią istotny problem patologii ciąży ze względu na związane z nimi zjawisko wcześniactwa u noworodków.

Etiologia porodu przedwczesnego w 40 – 50 % nie jest znana i nie wiadomo, czy stanowi on następstwo przedwczesnego idiopatycznego pobudzenia mechanizmów porodowych czy też wywołany jest działaniem czynników patologicznych. Obecnie coraz więcej danych naukowych potwierdza ważną rolę infekcji o charakterze wstępującym w patogenezie porodu przedwczesnego.

Postępowanie lecznicze w zagrażającym porodzie przedwczesnym cechuje się znaczną różnorodnością, generalnie jednak przybiera pięć głównych kierunków: hamowanie czynności skurczowej mięśnia macicy, leczenie spoczynkowe, wewnątrzmaciczna stymulacja dojrzewania układu oddechowego płodu, wybór ewentualnego sposobu ukończenia ciąży oraz odpowiednie postępowanie z noworodkami urodzonymi przedwcześnie poprzez współpracę położników z wysoko specjalistycznym zespołem neonatologów.

Celem przeprowadzonego badania było:

1. Ocena efektywności i przydatności leczenia fenoterolem i/lub siarczanem magnezu w zależności od zaawansowania porodu przedwczesnego.
2. Ocena ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego, w czasie do 7 dni w zależności od długości i rozwarcia szyjki macicy.
3. Kliniczna ocena efektów ubocznych związanych ze stosowaniem fenoterolu i/lub siarczanu magnezu.
4. Ocena stanu ogólnego przedwcześnie urodzonych noworodków kobiet leczonych fenoterolem i/lub siarczanem magnezu, w oparciu o skalę Appgar i skalę Ballard - Klimek.

Badanie miało charakter kohortowy i objęło 600 kobiet ciężarnych hospitalizowanych z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego w Klinice Ginekologii i Położnictwa Septycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie od 1 stycznia 2001 roku do 31 grudnia 2004 roku.

W zależności od stosowanego schematu leczenia hamującego przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy, wyodrębniono trzy grupy badawcze:

- **Grupa I** (n=233) – ciężarne leczone fenoterolem,
- **Grupa II** (n=244) – ciężarne leczone siarczanem magnezu,
- **Grupa III** (n=123) – ciężarne leczone fenoterolem i siarczanem magnezu.

W wyodrębnionych grupach analizie poddano następujące parametry:

- podstawowe dane demograficzne,
- przeszłość położniczą,
- dolegliwości zgłaszane przy przyjęciu,
- stan miejscowy przy przyjęciu,
- stan miejscowy przy wypisie,
- zmodyfikowany Indeks Progностyczny Bishopa,
- aktualny przebieg ciąży,
- leczenie hamujące przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy,
- możliwe efekty uboczne stosowanej tokolizy,
- stan ogólny noworodków urodzonych przedwcześnie,
- sposób ukończenia ciąży w przypadku nieskutecznej tokolizy,
- obecność stosowania wewnątrzmacicznej stymulacji dojrzewania płuc płodu,
- rodzaj stosowanej antybiotykoterapii.

Na podstawie przeprowadzonej analizy przedstawiono następujące wnioski:

1. Porównując stopień zaawansowania porodu przedwczesnego wykazano, że przy długości szyjki macicy przekraczającej 3 cm oraz rozwarciu szyjki macicy nieprzekraczającym 1 cm, wystarczająco skuteczną formą leczenia przedwczesnej czynności skurczowej mięśnia macicy jest terapia siarczanem magnezu. W innych przypadkach fenoterol lub fenoterol i siarczan magnezu są najbardziej skuteczną formą tokolizy.

2. Wykazano, że w okresie do 7 dni od chwili przyjęcia do Kliniki początkowa długość szyjki macicy równa lub większa od 4 cm zmniejsza ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego o 80 %.

3. Stwierdzono że, początkowe rozwarcie szyjki macicy przekraczające 3 cm zwiększa o 3.4 razy ryzyko porodu przedwczesnego w okresie do 7 dni od chwili przyjęcia do Kliniki.

4. Analizując efekty uboczne leczenia tokolitycznego wykazano, że:

- u pacjentek leczonych wyłącznie fenoterolem najczęstszym niepożądanym objawem jest tachykardia,
- u kobiet leczonych wyłącznie siarczanem magnezu najczęściej stwierdza się uderzenia gorąca oraz senność,
- tokoliza przy użyciu fenoterolu i siarczanu magnezu najczęściej skutkuje wystąpieniem uderzeń gorąca i tachykardii,
- skojarzenie fenoterolu z siarczanem magnezu redukuje częstość występowania matczynej tachykardii o 11.2 %,
- połączenie fenoterolu z siarczanem magnezy znamienne statystycznie zmniejsza wartość średniej podstawowej akcji serca płodu.

5. Noworodki urodzone przedwcześnie przez matki leczone fenoterolem i siarczanem magnezu miały niższą średnią punktację w skali Apgar, niższą średnią masę urodzeniową, a także niższy stopień dojrzałości ocenianej skalą Ballard-Klimek w porównaniu z dziećmi urodzonymi przedwcześnie przez matki poddane innym formą terapii co związane jest z największym początkowym zaawansowaniem porodu przedwczesnego u tych pacjentek i krótszym czasem trwania ciąży.

## SUMMARY

Preterm deliveries in Poland constitute about 7.4 - 8.2 % total deliveries. Although obstetrical care has recently significantly improved, the frequency of preterm deliveries not only has not decreased, but in the majority of industrialised countries has slightly increased. Preterm deliveries are an important problem of gestational pathology due to the related prematurity in neonates.

The aetiology of a preterm delivery in 40 – 50 % is unknown, and we do not know whether it is a result of a preterm idiopathic stimulation of labour mechanisms, or whether it is caused by pathological factors. Presently, increasingly more scientific data confirm the important role of infections of ascending character in the pathogenesis of the preterm delivery.

Medical treatment in the threat of a preterm delivery is characterised with high diversification, yet it generally features five main areas: inhibiting the contracting activity of the uterus, treatment by resting, intrauterine stimulation of the foetus's respiratory system maturation, selection of the method for pregnancy termination, and appropriate procedure with preterm newborns by cooperation of obstetricians with highly specialised team of neonatologists.

The purpose of the study was as follows:

1. Assessment of the effectiveness and usefulness of treatment with fenoterol and/or magnesium sulphate depending on the advancement of the preterm delivery.
2. Assessment of the risk of preterm delivery occurrence in the period up to 7 days depending on the length and opening of the uterine cervix.
3. Clinical assessment of side effects related to the application of fenoterol and/or magnesium sulphate.
4. Assessment of the general status of the premature neonates in women treated with fenoterol and/or magnesium sulphate, based on Apgar scale and Ballard – Klimek scale.

This was a cohort study involving 600 pregnant women hospitalised with the symptoms of threatening preterm delivery at the Department of Septic Gynaecology and Obstetrics of the Jagiellonian University, in the period from 1 January 2001 to 31 December 2004.

Depending on the applied protocol of treatment inhibiting the contracting activity of the uterus, three study groups were formed:

- **Group I** (n=233) – pregnant women treated with fenoterol,
- **Group II** (n=244) – pregnant women treated with magnesium sulphate,
- **Group III** (n=123) – pregnant women treated with fenoterol and magnesium sulphate.

In the above groups, the analysis involved the following parameters:

- Basic demographic data,
- Obstetrical history,
- Ailments reported on admission,
- Local status on admission,
- Local status on discharge,
- Modified Bishop's prognostic index,
- Current gestation history,
- Treatment inhibiting the preterm contracting activity of the uterus,
- Tocolysis period,
- Possible side effects of the tocolysis applied,
- General status of premature newborns,
- Method of pregnancy termination in the event of ineffective tocolysis,
- Application of intrauterine stimulation of foetus's lungs maturation,
- Type of antibiotic treatment.

On the basis of the analysis performed, the following conclusions were presented:

1. By comparing the advancement of preterm delivery it was shown that with the length of uterine cervix exceeding 3 cm and opening of uterine cervix not exceeding 1 cm, the sufficient form of treatment of the preterm contracting activity of the uterus is the treatment with magnesium sulphate. In other cases, fenoterol or fenoterol and magnesium sulphate are the most effective form of tocolysis.

2. It was shown that in the period up to 7 days from admission, the initial length of uterine cervix equal or exceeding 4 cm decreases the risk of occurrence of a preterm delivery by 80 %.

3. It was stated that initial opening of uterine cervix exceeding 3 cm increases the risk of preterm delivery by 3.4 in the period up to 7 from admission.

4. When analysing side effects of the tocolytic treatment, it was shown that:

- In patients treated only with fenoterol, the most frequent side effect is tachycardia,
- In patients treated only with magnesium sulphate, the most frequent symptoms are hot flushes and sleepiness,
- Tocolysis on application of fenoterol and magnesium sulphate most frequently results in the occurrence of hot flushes and tachycardia,
- Concomitant administration of fenoterol with magnesium sulphate reduces the occurrence of tachycardia in mothers by 11.2 %,
- Concomitant administration of fenoterol with magnesium sulphate significantly reduces the value of average basic heart rate of the foetus.

5. Premature neonates of mothers treated with fenoterol and magnesium sulphate had lower average score in the Apgar scale, lower average birth weight, as well as lower maturity according to the Ballard-Klimek's scale as compared to children born prematurely by mothers undergoing other forms of treatment, which is related to the greatest initial advancement of preterm delivery in these patients and shorter gestational period.

## 8. PIŚMIENNICTWO

1. Klimek R. (red.). Położnictwo. DREAM, Kraków, 1999: : 6 – 32.
2. Iams J.D.: The epidemiology of preterm birth. *Clin. Perinatol.*, 2003; 30: 651-664.
3. Reroń A. Rola czynnika infekcyjnego w porodach przedwczesnych. *Problemy Współczesnej Perinatologii*. 2001: 87 – 96.
4. Ronin-Walknowska E. Diagnostyka i leczenie porodu przedwczesnego. *Med. Prakt.* 2004, 6, 34: 22 – 29.
5. Bręborowicz G, Markwitz W. Poród przedwczesny. Rekomendacje postępowania w Medycynie Perinatalnej. 2002: 13 – 16.
6. Keelan J.A., Coleman M.A., Mitchell M.D.: The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1997, 40, 460-478.
7. Gibbs R.S., Romero R., Hillier S.L. i wsp.: A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet. Gynecol.*, 1992, 166, 1515-1528.
8. Romero R., Mazor M., Ying K.W. i wsp.: Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin. Perinatol.*, 1988, 12,262-279.
9. Challis J.R.G.: Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2000; 85: 650-660.
10. Bry K., Lappalainen U.: Interleukin-4 and transforming growth factor-beta 1 modulate the production of interleukin-1 receptor antagonist and of prostaglandin E2 by decidual cells. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170, 1194-1198.
11. Challis J.R.G.: Understanding preterm birth. *Clin. Invest. Med.*, 2001; 24: 60-67.
12. Divers M, Lilford R. Infection and preterm labor: a metaanalysis. *Contemp Rev Obstet Gynecol.* 1993, 5: 71 – 84.
13. Guzik D, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1985, 65: 11 – 15.
14. Watts D, Krohn M, Hillier S, Eschenbach D. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992, 79: 351 – 357.

15. Klimek M, Czajka R. Poród przedwczesny. W: Rudolfa Klimka Położnictwo. DREAM, Kraków 1999: 339 - 369.
16. McGregor J, French J, Parker R. Prevention of premature births by screening and treatment for common genital tract infections: result of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 173: 157 – 167.
17. McDonald H, O'Loughlin J, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald P. Vaginal infections and preterm labor. *Br J Obstet Gynecol.* 1991, 98: 427 – 435.
18. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Kawazoe K, Hua Y, Tamaya T. Bacterial isolates from patients with preterm labor with and without preterm rupture of fetal membranes. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999, 7,4 : 190 – 194.
19. Moutquin JM. Maternal genital infection and premature delivery. *J Obstet Gynecol Biol Reprod.* 2000, 29,3: 302 – 305.
20. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *ACOG Technical Bulletin.* 1996, 226: 7-78.
21. Kalinka J, Hanke W, Misiak G, Wasiela M. Ocena wpływu bacterial vaginosis na wystąpienie porodu przedwczesnego oraz małej urodzeniowej masy ciała noworodka. *Gin Prak.* 2001, 7(60): 100-104.
22. Govender L, Hoosen AA, MoodleyJ, Moodley P, Sturm AW. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1996, 55:23-8.
23. Reroń A, Wąs K, Trojnar-Podleśny M, Huras H. Bacterial vaginosis u ciężarnych leczonych z powodu zagrażającego porodu przedwczesnego. *Twój Magazyn Medyczny – Ginekologia.* 2003, 1:87.
24. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KSC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and micro-biologic and epidemiology associations. *Am J Med* 1983, 74:14-22.
25. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer B.M, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL. The preterm prediction study: the value of new v.s standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998,88:233-8.
26. Donders G, Buick B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183:431-7.



27. Basta A, Pityński K. Ciąża powikłana infekcjami wirusowymi. Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego (red. Kalita J). Kraków, 2001: 246 – 270.
28. Adamek K, Basta A. Technika hybrydyzacji w ocenie infekcji HPV w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu u kobiet ciężarnych. *Przegl Lek.* 1996, 53: 85 – 87.
29. Basta A. Kolposkopia w ciąży. Wybrane zagadnienia Perinatologiczne. 2004, tom:I: 47 – 59.
30. Goldenberg L. The management of preterm labor. *Obstet and Gynecol.* 2002, 100: 1020 – 1037.
31. Mercer B, Goldenberg L, Moawad A, Meis P et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181: 1216 – 1221.
32. Haram K., Mortensen J.H., Wollen A.L.: Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2003; 82: 687-704.
33. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet. Gynecol.*, 2001; 98: 709-716.
34. ACOG Issues Recommendations on Assessment of Risk Factors for Preterm Birth. *Am. Fam. Physicians*, 2002, 65, 509-510.
35. Kalita J, Kaim I. Poród przedwczesny. Wybrane zagadnienia intensywnego nadzoru położniczego (Kalita J. red.). Kraków, 2001: 192 – 207.
36. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins J. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteruria and preterm delivery/birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989, 73: 576 – 582.
37. Taylor D. Zakażenia bakteryjne a poród przedwczesny. *Wiad Gin Pol.* 1997, 3: 181 – 184.
38. Drews K., Bręborowicz G. H. Przedwczesne pęknięcie błon płodowych. W: Ciąża wysokiego ryzyka pod red. G. H. Bręborowicza. Ośrodek Wyd. Naukowych, Poznań 2000: 189.
39. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003, 101: 178-193.
40. Shiono P, Klebanhoff M, Rhoads G. Smoking and drinking during pregnancy. *JAMA*, 1986, 255: 82 – 84.

41. Pawelczyk L, Skrzypczak J, Pisarski T. Niewydolność cieśniowo-szyjkowa. W: Położnictwo i Ginekologia. (Pisarski T. red.). PZWL, 1998:352 – 357.
42. Silva PD, Sloane KA. Uterine leiomyomata: an overview. *The Female Patient*. 1992;17:49-56.
43. Buttram V Jr, Reiter R. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil. Steril*. 1981; 36:433-445.
44. Katz M, Robertson M. Diagnosis of the preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1981, 139: 605 – 609.
45. Klimek M, Kukulski T, Rzepecka A, Tomaszewska B, Wiesiołek B. Enzymatyczna diagnostyka ginekologiczno-położnicza. *Dzieje Krakowskich Nauk Ginekologicznych w XX Wieku*. P.T.G. Kraków. 2000: 45 – 54.
46. Klimek R. Enzymatic and ultrasonographic monitoring of pregnancy and prediction of birth-date. EAGO. ISPMM. Cracow 1992.
47. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1996, 87, 643-648.
48. Peaceman A, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997, 177, 13-8.
49. Goepfert A, Goldenberg R, Andrews W, Hauth J et al. The preterm prediction study: Association between cervical IL-6 concentration and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184, 483-8.
50. Hvilsum G.B. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery?. *Acta Obstet. et Gynecol. Scand*. 2002, 81, 424.
51. Ghezzi F. et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amnioncentesis is marker for preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002, 186(2), 268-273.
52. Murtha A., Greig P.C., Jimmerson C.E., Roitman-Johnson B. i wsp.: Maternal seruminterleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 175, 966-969.
53. Lange M, Chen F, Wessel K, Buscher U et al. Elevation of IL-6 levels in cervical cesretions as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet et Gynecol Scand*. 2003, 82, 4, 326-329.

54. Romero R., Yoon B.H., Mazor M., Gomez R. i wsp.: The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and Gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169: 805-816.
55. Romero R., Mazor M., Sepulveda W., Avila C. i wsp.: Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166, 1576-2587.
56. Inglis S., Jeremias J., Kuno K., Lescale K. i wsp.: Detection of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171: 5-10.
57. Fortunata S.J., Menon R.P., Swan K.F., Menon R.: Inflammatory cytokine (interleukins 1, 6 and 8 and tumor necrosis factor-alpha) release from cultured human fetal membranes in response to endotoxic lipopolysaccharide mirrors amniotic fluid concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 174: 1855-1862.
58. Jun J., Yoon B.H., Romero R., Kim M. i wsp.: Interleukin 6 determinations in cervical fluid have diagnostic and prognostic value in preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183, 868-873.
59. Vogel I., Glavind-Kristensen M., Thorsen R i wsp.: S-relaxin as a predictor of preterm delivery in women with symptoms of preterm labour. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 2002; 101: 977-982.
60. Gregor H, Helmer H, Witt A. The role of PCT in diagnosis of preterm delivery. *Geburtsh Frauenheilk.* 2000, 60: 362 – 365.
61. Torbe A, Szych Z, Czajka R. Stężenie prokalcytoniny w surowicy krwi ciężarnych i w płynie owodniowym w ciąży zakończonej porodem przedwczesnym. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia.* 2002, 36: 590 – 594.
62. Moawad A, Goldenberg L, Mercer B, Meis P. The preterm prediction study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186: 990 – 996.
63. Mackiewicz A, Jakubek P, Sajdak S, Bręborowicz J. Microheterogeneity forms of alpha-fetoprotein present in amniotic fluid. *Placenta.* 1984, 5,5: 373 – 380.
64. McGrath S, McLean M, Smith D, Bisits A et al. Maternal plasma CRH trajectories vary depending on the cause of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186: 257 - 60.

65. Simpson J, Mercer B. Associations between adverse perinatal outcome and serial obtained second and third trimester maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1999, 94: 450 – 454.
66. Nodwell A, Carmichael L, Fraser M, Challis J et al. Placental release of CRH across the umbilical circulation of the human newborn. *Placenta.* 1999, 20, 197-202.
67. McGrath S, McLean M, Smith D, Bisits A et al. Maternal plasma CRH trajectories vary depending on the cause of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186, 257-60.
68. Ramsey P, Tsunenobu T, Goldenberg R, Mercer B et al. The preterm prediction study: elevated cervical Ferritin levels at 22 to 24 weeks of gestation are associated with spontaneous preterm delivery in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2002. 186, 458-63.
69. Xiao R, Sorensen T, Frederick A, Ihunnaya O. Maternal second-trimester serum Ferritin concentrations and subsequent risk of preterm delivery. *Pead and Perinatal Epidem.* 2002, 16,4, 297-304.
70. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP et al. Serum Ferritin: a predictor of early spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1996, 87, 360-5.
71. Elovitz M, Saunders T, Ascher-Landsberg J, Phillippe M. Effects of thrombin on myometrial contractions in vitro and in vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 183, 799-804.
72. Elovitz M, Baron J. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 185, 1059-63.
73. McGregor JA, Hastings C, Roberts T et al. Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 180, 223-225.
74. McGregor JA, Heine RP, Artal R et al. Results of a prospective blinded, multicenter trial of salivary estriol for risk of preterm labour and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, S18.
75. Robertson P, McGregor JA, Varner M et al. The role of salivary estriol in predicting symptomatic patients. Presented at the 68<sup>th</sup> Annual Clinical Meeting of 68<sup>th</sup> American Clinical Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists; April 1998; Atlanta, GA.

76. Bernstein P., Stern R., Lin N., Fwgiuele J. i wsp.: beta-Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179: 870-873.
77. Hoskins L, Zandieh R, Schatz F., Lee C.: Amniotic fluid granulocyte colony stimulating factor levels: a rapid marker for diagnosing chorioamnionitis. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1997, 38, 286-288.
78. Goldenberg R., Andrews W.W., Mercer B.M., Moawad A.H. i wsp.: The Preterm Prediction Study: Granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000, 182: 625-630.
79. Maymon E., Romero R., Pacora R, Gomez R. i wsp.: Human neutrophil collagenase (matrixmetal-loproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000, 183, 94-99.
80. Jaekle R., Lutz P.D., Rosenn B., Siddiqi T.A. i wsp.: Nitric oxide metabolites and preterm pregnancy complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, 1115-1119.
81. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I et al. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol* 1993, 82, 829-32.
82. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992, 2, 402-9.
83. Czekanowski, R. Poród przedwczesny. Warszawa: PZWL. 1980: 25.
84. Ohki S, Ikura M, Zhang M. Identification of magnesium binding sites and the role of magnesium on target recognition by calmodulin. *Biochemistry.* 1997; 36:4309–4316.
85. Petrie RH. Preterm parturition. Tocolysis using magnesium sulfate. *Semin Perinatol.* 1981; 5:266–273.
86. Kmiecik-Kołada, K. Tomala, J. . Farmakoterapia w okresie ciąży. PZWL. 1998: 215 – 216.
87. Wright JW. Et all. Adjusting the loading dose of magnesium sulfate for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 1963: 889 – 92.
88. Madden et all. Magnesium tocolysis: serum levels versus success. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1177-80.

89. Warren H et al. Magnesium sulphate: a review of clinical pharmacology applied to obstetrics. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. March 1998, vol. 105. pp. 260-268.
90. Walsh, W . Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 1998,1: 7-12.
91. Grether J. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol*.1998,1: 1-6.
92. Herschel, M. Mittendorf, R. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. *Journal of Perinatology*, 2001,21: 261-262.
93. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsop M. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA*. 1996, 276: 1805–1810.
94. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Haslam R.R.; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgS04) Collaborative Group: Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290:2669-2676.
95. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med*.1992;327:308–312.
96. Benedetti T. Maternal complications of parenteral beta sympathomimetic therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1983; 145:1–6.
97. Barden T, Peter J, Merkatz J. Ritodrine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. *Pharmacology, clinical history, administration, side effects and safety*. *Obstet Gynecol*. 1980,56: 1 – 6.
98. Merkatz J, Peter J, Barden T. Ritodrine hydrochloride: a beta-mimetic agent for use in preterm labor. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol*. 1980,56: 7 – 12.
99. King JF, Grant A, Keirse MJNC, et al. Beta-mimetics in preterm labor: An overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 95:211–222.
100. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med*.1992;327:308–312.

101. King J., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M. i wsp.: Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software.
102. Sayin N., Varol F.G., Balkanli-Kaplan R, Sayin M.: Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J. Perinat. Med.*, 2004; 32: 220-224.
103. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:1173–1183.
104. Goodwin T. M. et al.: The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.*, 1994, 170, 474 – 478.
105. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *B J Obstet Gynecol.* 2001, 108: 133 – 142.
106. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, et al. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med.* 1984; 12:25–30.
107. Sawdy R.J., Lye S., Fisk N.M., Bennet RR.: A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003; 188: 1046-1051.
108. Morales W, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993, 169: 97 – 102.
109. Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G. i wsp.: A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002; 187: 653-660.
110. Keirse M., Van Hoven M.: Reanalysis of a multireported trial on home uterine activity monitoring. *Birth*, 1993; 20: 117-122.

111. Meis R., Klebanoff M., Thom E. i wsp.: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 2379-2385.
112. Paszkowski T, Czajkowski K, Pawelczyk L, Pertyński T, Spaczyński M, Warenik-Szymankiewicz A. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie miejsca progesteronu we współczesnej ginekologii i położnictwie. *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne. Rekomendacje 2004*: 2 – 5.
113. Lees C, Lojaccono A, Thompson C, Danti L, Black R. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *GTN Preterm Labour Investigation Group. Obstet Gynecol.* 1999, 94: 403 – 408.
114. El-Sayed Y, Riley E, Holbrook R, Cohen S. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1999, 93: 79 – 83.
115. Sanchez-Ramos L, Kaunitz A.M., Gaudier F.L., Delke I.: Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 181: 484-490.
116. Gyetvai K., Hannah M.E., Hodnett E.D., Ohlsson A.: Tocolysis for preterm labor: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 1999; 94: 869-877.
117. Tocolytic drugs for women in preterm labour. RCOG Guideline no. 1 (B) October 2002. [http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Tocolytic\\_Drugs\\_No1\(B\).pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Tocolytic_Drugs_No1(B).pdf).
118. American College of Obstetricians and Gynecologists AGOG committee opinion no 265. Mode of single breech delivery. *Obstet Gynecol.* 2001, 98: 1189 – 1190.
119. Czajka R. Delivery by natural birth or cesarean section in preterm labor. *Med Wiek Rozwoj.* 2003, 7, 3: 97 – 103.
120. Grisaru-Granovsky S, Schimmel M, Granovsky R, Diamant Y, Samueloff A. Cesarean section is not protective against adverse neurological outcome in survivors of preterm delivery due to overt chorionamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003, 13,5: 323 – 327.



121. Liggins G, Howie R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972, 50: 515 – 525.
122. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000,2: CD000065.
123. Guinn D, Atkinson M, Sullivan L. Single vs. Weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001, 286: 1581 – 1587.
124. ACOG Committee Opinion. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Inter J Obstet Gynecol*. 2002, 78: 95 – 97.
125. Antenatal corticosteroid revisited: repeated courses. *NIH Consensus Statement*. 2000, 17: 1 – 10.
126. Górnicki B (red.). *Pediatrics. PZWL*. 1997, tom I: 39 – 714.
127. Cencelewicz A, Żórawska X, Kraczkowski J, Smoleń A, Robak J, Semczuk M. Ocena ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. *Klin Perinat Gin*. 2002,36: 493 – 498.
128. Kruczkowska-Sarna M, Meciejewski M, Pałys B. Porównanie skuteczności stosowania siarczanu magnezu i fenoterolu w leczeniu zagrażającego porodu przedwczesnego. *Klin Perinat Gin*. 2002,36: 203 – 209.
129. Oleszczuk J, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B, Sawulicka-Oleszczuk H. Nadciśnienie tętnicze w ciąży. Niektóre stany w patologii ciąży w ocenie internisty, położnika i neonatologa. *PIN*. Kraków. 2003: 27 – 40.
130. Sieradzki J. Rozpoznanie i leczenie cukrzycy ciężarnych. Niektóre stany w patologii ciąży w ocenie internisty, położnika i neonatologa. *PIN*. Kraków. 2003: 132 – 138.
131. Schneeweiss B. Zagrożenia i choroby płodu podczas ciąży. *Położnictwo praktyczne i operacje położnicze. PZWL*. 1997: 135 – 175.
132. Raszeja-Kotelba B, Adamski Z, Chojecka A, Sajdak S. Vaginal microflora in vaginitis in randomly selected group of women. *Wiad Lek*. 1979, 1,32,13: 907 – 912.
133. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia w położnictwie i ginekologii. *Gin Prakt*. 2004, 6,34: 97 – 108.

134. Lauterbach R. Uwagi o stosowaniu sterydów w okresie perinatalnym. Niektóre stany w patologii ciąży w ocenie internisty, położnika i neonatologa. PIN. Kraków. 2003: 91 - 93.
135. Słomko Z, Bręborowicz G, Mościcki A. Stymulacja dojrzałości układu oddechowego płodu. Rekomendacje postępowania w Medycynie Perinatalnej. 2002: 5 – 8.
136. Larmon J, Ross B, May W, Dickerson G, Fischer R, Morrison J. Oral nifedipine versus intravenous magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1999, 181: 1432 – 1437.
137. Hassan S, Romero R, Berry S, Dang K, Blackwell S, Treadwell M. Patients with an ultrasonographic cervical length <15 mm have nearly a 50 % of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182: 1458 – 1467.
138. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004, 24,5 : 554 – 557.
139. Rozenberg P, Rudant J, Chevret S, Boulogne A. Repeat measurement of cervical length after successful tocolysis. *Obstet Gynecol.* 2004, 104,5: 995 – 999.
140. Forrester K. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004, 16,6: 459 – 463.
141. Cox S.M., Sherman M.L, Leveno K.J.: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990; 163: 767-772.
142. Miller J.M, Keane M.W, Horger E. A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med.* 1982,27: 348 – 351.
143. Terrone D.A, Rinehart B, Kimmel E, May W, Larmon J, Morrison J. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2000,182: 1477 – 1482.
144. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide P et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182: 1191 – 1199.

145. Fontaine P, Gehenot M, Goffin P, Horsmans Y. Fenoterol-induced hepatitis in a pregnant woman: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, 174: 1647 – 1648.
146. Samol J.M, Lambers D.S. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle ? *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192: 1430 – 1432.
147. Elliott J.P, Istwan N, Rhea D, Stanziano G. The occurrence of adverse events in women receiving continuous subcutaneous terbutaline therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191: 1277 – 1282.
148. Durlach J, Pages N, Bac P, Bara M, Guet-Bara A. Beta-2 mimetics and magnesium: true or false friends ? *Magnes Res.* 2003, 16: 218 – 233.
149. Palomaki O, Jansson M, Huhtala H, Kirkien P. Severe cardiotocographic pathology at labor: effect of acute intravenous tocolysis. *Am J Perinatol.* 2004, 21: 347 – 353.
150. Rhodes M.C, Nyska A, Seidler F, Slotkin T. Does terbutaline damage the developing heart ? *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol.* 2003, 68: 449 – 455.
151. Peaceman A.M, Meyer B, Thorp j, Parisi V, Creasy R. The effect of magnesium sulfate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1989, 161: 771 – 774.
152. Gray S, Rodis J, Lettieri L, Egan J, Vintzileos A. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994, 170: 1131 – 1135.
153. Kruczek P. Wcześnieactwo. W: *Wybrane Zagadnienia z Pediatrii.* Pietrzyk J (red). WUJ. 2004: 87 – 121.
154. Kornacka M. Aktualne problemy w neonatologii. *Gin Prakt.* 2004, 6,34: 30 – 37.
155. Lewis D.F, Bergstedt S, Edwards M, Burlison S, Gallaspy J, Brooks G, Adair C. Successful magnesium sulfate tocolysis: Is “weaning” the drug necessary ? *Am J Obstet Gynecol.* 1997, 177: 742 – 745.
156. Anderson G.D, Bada H, Shaver D, Harvey C, Korones S, Wong S, Arheart K, Magill H. The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol.* 1992, 166: 1091 – 1099.

157. Grant A, Glazener C.M. Elective cesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001, 2: CD000078.

## 9. SPIS RYCIN

- Rycina 1** Wynik badania mikrobiologicznego – grupa I.
- Rycina 2** Wynik badania mikrobiologicznego – grupa II.
- Rycina 3** Wynik badania mikrobiologicznego – grupa III.
- Rycina 4** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż) – nie uwzględniający początkowego stopnia zaawansowania porodu przedwczesnego.
- Rycina 5** Porównanie średniego skrócenie szyjki macicy (przy przyjęciu vs. przy wypisie) w badanych grupach.
- Rycina 6** Porównanie średniego rozwarcia szyjki macicy (przy przyjęciu vs. przy wypisie) w badanych grupach.
- Rycina 7** Wykres zależności utrzymania ciąży od stopnia rozwarcia szyjki macicy w chwili przyjęcia do Kliniki w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż).
- Rycina 8** Wykres zależności utrzymania ciąży od długości szyjki macicy w chwili przyjęcia do Kliniki w czasie 14 dni (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż).
- Rycina 9** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni w grupie kobiet o długości szyjki macicy  $> 3$  cm (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż).
- Rycina 10** Wykres zależności utrzymania ciąży od zastosowanej formy tokolizy w czasie 14 dni w grupie kobiet o rozwarciu szyjki macicy  $\leq 1$  cm (kumulowane proporcje utrzymanych ciąż).
- Rycina 11** Średnia częstość akcji serca płodów w badanych grupach.
- Rycina 12** Średnia zmiana stężenia Mg w surowicy krwi [mmol/l] – grupa II.
- Rycina 13** Średnia zmiana stężenia Mg w surowicy krwi [mmol/l] – grupa III.

## 10. SPIS TABEL

<b>Tabela I</b>	Średni wiek kobiet w badanych grupach.
<b>Tabela II</b>	Średnia masa ciała kobiet w chwili przyjęcia do Kliniki.
<b>Tabela III</b>	Miejsce zamieszkania kobiet w badanych grupach.
<b>Tabela IV</b>	Stopień wykształcenia w analizowanych grupach.
<b>Tabela V</b>	Średni wiek ciążowy kobiety przy przyjęciu do Kliniki.
<b>Tabela VI</b>	Przeszość położnicza w badanych grupach.
<b>Tabela VII</b>	Sposób ukończenia poprzedniej ciąży w badanych grupach.
<b>Tabela VIII</b>	Liczba przebytych poronień w analizowanych grupach.
<b>Tabela IX</b>	Powikłania obecnej ciąży w badanych grupach.
<b>Tabela X</b>	Rodzaj stosowanej sterydoterapii w badanych grupach.
<b>Tabela XI</b>	Pozytywny wynik badania mikrobiologicznego w badanych grupach.
<b>Tabela XII</b>	Rodzaj stosowanej antybiotykoterapii w badanych grupach.
<b>Tabela XIII</b>	Objawy zagrażającego porodu przedwczesnego.
<b>Tabela XIV</b>	Długość szyjki macicy w badaniu ultrasonograficznym – przy przyjęciu.
<b>Tabela XV</b>	Stopień skrócenia szyjki macicy – przy przyjęciu.
<b>Tabela XVI</b>	Stopień rozwarcia szyjki macicy – przy przyjęciu.
<b>Tabela XVII</b>	Zmodyfikowana skala Bishopa – przy przyjęciu.
<b>Tabela XVIII</b>	Stan miejscowy ciężarnych w chwili wypisania z Kliniki w badanych grupach.
<b>Tabela XIX</b>	Skuteczność badanych form terapii wyrażona stopniem poprawy badanych parametrów klinicznych (w grupach kobiet, u których tokoliza była skuteczna).
<b>Tabela XX</b>	Ryzyko porodu przedwczesnego w czasie 7 dni od przyjęcia do Kliniki.
<b>Tabela XXI</b>	Ryzyko porodu przedwczesnego w czasie 14 dni od przyjęcia do Kliniki.
<b>Tabela XXII</b>	Średni czas trwania tokolizy w badanych grupach.
<b>Tabela XXIII</b>	Liczba porodów przedwczesnych w analizowanych grupach.
<b>Tabela XXIV</b>	Sposób rozwiązania w badanych grupach.

<b>Tabela XXV</b>	Efekty uboczne stosowanej tokolizy w badanych grupach.
<b>Tabela XXVI</b>	Średnia częstość akcji serca płodów w badanych grupach.
<b>Tabela XXVII</b>	Stężenia magnezu w surowicy krwi badanych matek (dane dla kobiet, u których zastosowano leczenie MgSO <sub>4</sub> ).
<b>Tabela XXVIII</b>	Średnia liczba punktów w skali Apgar u noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach.
<b>Tabela XXIX</b>	Średnia liczba punktów w skali Ballard-Klimek u noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach.
<b>Tabela XXX</b>	Średnia masa urodzeniowa noworodków urodzonych przedwcześnie w badanych grupach.