

Olga Śmiech¹, Joanna Bonior²

1 Studia III stopnia, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków,
2 Zakład Fizjologii Medycznej, Instytut Fizjoterapii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Poród przedwczesny – etiopatogeneza i leczenie

Preterm delivery – etiopathogenesis and treatment

STRESZCZENIE

Poród przedwczesny to zakończenie ciąży po 22., a przed 37. tygodniem ciąży. Częstość występowania porodów przedwczesnych jest bardzo zróżnicowana – od 5% w krajach europejskich do 18% w Afryce. Etiopatogeneza przedwczesnego ukończenia ciąży jest wieloczynnikowa i nadal nie w pełni poznana. W pracy omówiono czynniki związane ze wzrostem ryzyka porodu przedwczesnego oraz możliwe metody postępowania w celu zapobiegania występowania porodu przedwczesnego. Przedstawiono postępowanie położnicze i leczenie z uwzględnieniem schematów stosowania leków tokolitycznych oraz glikokortykosteroidów zgodnie z obecnymi rekomendacjami.

Słowa kluczowe: poród przedwczesny, czynniki ryzyka, leczenie tokolityczne, tokolityki

ABSTRACT

Preterm delivery is a delivery after 22nd and before 37th weeks gestation. The incidence of preterm delivery is very diverse from 5% in European countries to 18% in Africa. The etiopathogenesis of preterm delivery is multifactorial and still not fully understood. The article presents factors related to the increased risk of preterm delivery and possible methods of treatment to prevent the occurrence of preterm delivery. It also present obstetric behavior and treatment including patterns of tocolytic and glucocorticoid treatment taking into account recommendations.

Key words: preterm labour, risk factor, tocolytic therapy, tocolytics.

Adres do korespondencji: joanna.bonior@uj.edu.pl

ORCID: Olga Śmiech – 0000-0002-9839-5076; Joanna Bonior – 0000-0003-4436-9080

Definicja

Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) porodem przedwczesnym (ang. *Preterm Birth* – PTB) nazwany jest każdy poród występujący po 22. tygodniu ciąży (154. dniu), a przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży (259. dniem) (Kalinka, Bitner, 2012; Podsiadło, 2014).

W praktyce klinicznej największe znaczenie wydaje się mieć klasyfikacja utworzona przez Czajkę (1994), która wyróżnia:

- A. zagrażający poród przedwczesny (ang. *Threatened Preterm Labour*) – obejmuje wczesną fazę porodu, możliwą do zahamowania; charakteryzuje się występowaniem czynności skurczowej mięśnia macicy przy jednoczesnym braku zmian w obrębie szyjki macicy;
- B. poród przedwczesny w toku (ang. *Preterm Labour*) odnosi się do zaawansowanej fazy porodu, trudnej do wyhamowania; cechuje się regularną i nasilającą się czynnością skurczową macicy z jednoczesnym postępującym rozwieraniem szyjki macicy;
- C. poród przedwczesny dokonany (ang. *Preterm Birth*) dotyczy urodzenia noworodka przed 37. tygodniem ciąży.

Inna klasyfikacja uwzględnia tydzień ciąży, w którym nastąpił poród przedwczesny, i dzieli go na:

- A. poród skrajnie przedwczesny (ang. *Extremely Preterm*) – przed 28. tygodniem;
- B. poród bardzo przedwczesny (ang. *Very Preterm*) – dokonany przed 32. tygodniem ciąży;
- C. poród umiarkowanie przedwczesny (ang. *Moderately Preterm*) – pomiędzy 33. a 36. tygodniem ciąży.

Cel artykułu

Celem pracy było przedstawienie czynników wpływających na zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego oraz metod leczenia mających na celu zapobieganie porodowi przedwczesnemu. Ponadto omówiono metody

położnicze i terapeutyczne, w tym wzorce leczenia tokolitycznego i glikokortykoidowego z uwzględnieniem zaleceń.

Epidemiologia

Rocznie na świat przychodzi blisko 15 milionów dzieci urodzonych przedwcześnie. Częstość porodów przedwczesnych jest bardzo zróżnicowana – od 5% w krajach europejskich do 18% w Afryce subsaharyjskiej – i w dużej mierze zależy od regionu świata. Największy odsetek, bo aż 60% wszystkich przedwczesnych narodzin odnotowywany jest w ubogich częściach świata, takich jak Afryka czy kraje południowej Azji. Na podstawie danych obejmujących kraje europejskie szacuje się częstość występowania porodów przedwczesnych w granicach 5,5–11,1%. Finlandia oraz Irlandia są krajami o najmniejszym wskaźniku porodów przedwczesnych wynoszącym 4,3%, z kolei krajem o najwyższym wskaźniku jest Austria – 8,7%. W Polsce odsetek przedwczesnych narodzin zmieniał się na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat od 6,8% notowanych w roku 1996, przez nieznaczny spadek do 6,3% w 2000 roku, po ponowny wzrost w 2012 roku do 6,8%. Obecnie w naszym kraju odsetek porodów przedwczesnych wynosi 7%. Natomiast znacząco zmniejszyła się liczba porodów występujących przed 32. tygodniem ciąży i obecnie stanowią one 0,95% wszystkich porodów (Wielgoś, 2016).

Przyczyny i czynniki ryzyka porodu przedwczesnego

Poród przedwczesny jest stanem klinicznym, na którego wystąpienie ma wpływ wiele czynników. W praktyce klinicznej istnieje podział porodów przedwczesnych ze względu na przyczynę, w którym wyróżnia się (Kalinka, Bitner, 2012; Podsiadło, 2014):

- a) samoistną przedwczesną czynność skurczową mięśnia macicy (idiopatyczny poród przedwczesny) – 29–47% kobiet ciężarnych z rozpoznany porodem przedwczesnym;

- b) przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego (ang. *Premature Rupture of Membrane* – PROM) – 23–38% ciężarnych;
- c) przedwczesne zakończenie ciąży ze wskazań medycznych (jatrogenny poród przedwczesny) – 21–37% kobiet (Kalinka, Bitner, 2012; Podsiadło, 2014).

Klasyfikacja utworzona przez Chamberlaina (1984) wyróżnia cztery główne kategorie czynników (medyczne, socjalne, środowiskowe, psychogenne) predysponujące do wystąpienie porodu przedwczesnego.

A. Czynniki medyczne:

- przyczyny położnicze wymagające indukcji porodu bądź też operacyjnego ukończenia ciąży: przedwczesne odziedlenie się łożyska, podejrzenie niewydolności łożyska, łożysko przodujące, nadciśnienie indukowane ciążą, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, konflikt serologiczny;
- przyczyny położnicze prowadzące do spontanicznej czynności skurczowej mięśnia macicy: przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, wrodzone wady macicy, zakażenia wewnątrzrodnowodniowe, niewydolność cieśniowo-szyjkowa, ciążę wielopłodowe.

B. Czynniki socjalne:

niski status ekonomiczny, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, nieodpowiednia opieka w trakcie ciąży lub jej brak, stosowanie używek, wiek kobiety (poniżej 17. i powyżej 35. roku życia), wielorodność oraz wolny stan cywilny.

C. Czynniki środowiskowe:

- czynniki chemiczne: kontakt ze środowiskiem skażonym metalami ciężkimi, związkami siarki bądź fluorem
- czynniki fizyczne: pole elektromagnetyczne, wszelkie rodzaje promieniowania, wibracje, a także hałas.

D. Czynniki psychogenne:

choroby psychiczne występujące w rodzinie bądź też u ciężarnej, sytuacje konfliktowe w rodzinie, zła sytuacja materialna

rodziny, stres związany z nadmiarem obowiązków, obciążony wywiad położniczy, lęk ciężarnej o ciążę i stan zdrowia dziecka.

Czynnikami ryzyka porodu przedwczesnego mogą być również uwarunkowania genetyczne, na co wskazują wyniki badań. Porter i wsp. (Kalinka, Bitner, 2012) dowiedli, iż kobiety, które same urodziły się w 36. tygodniu, mają większe predyspozycje do porodu przedwczesnego, a iloraz szans wyniósł 1,18. Natomiast w przypadku kobiet urodzonych przed 30. tygodniem ciąży ryzyko to wzrasta 2,4-krotnie (Kalinka, Bitner, 2012; Wielgoś, 2016).

Obecnie rozważane jest również uczestnictwo polimorfizmów genów, które biorą udział w kaskadzie procesów doprowadzających do porodu przedwczesnego. Dokładnym analizom poddawane są zwłaszcza geny kodujące cytokiny prozapalne, jak również czynnik martwicy nowotworów (ang. *Tumor Necrosis Factor* – TNF), które regulują nasilenie odpowiedzi zapalnej. Białka te odpowiedzialne są za syntezę prostaglandyn, jak również zmniejszają wrażliwość macicy na progesteron, a tym samym znacząco podnoszą ryzyko wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej (Wielgoś, 2016).

Etiopatogeneza porodu przedwczesnego

Etiopatogeneza porodu przedwczesnego jest wieloczynnikowa i nie w pełni poznana. Roberto Romero i wsp. (Wielgoś, 2016) stworzyli termin „zespołu porodu przedwczesnego”, co ma odzwierciedlać złożoną patogenezę oraz różnorodność czynników ryzyka wpływających na prawdopodobieństwo przedwczesnych narodzin.

Zaburzenia biocenozy pochwy oraz infekcje wewnątrzmaciczne są lokuje się wśród dominujących przyczyn wystąpienia porodu przedwczesnego. Wystąpienie zakażenia dróg rodnych w trakcie trwania ciąży może uruchomić kaskadę kwasu arachidonowego, a w efekcie doprowadzić do syntezy prostaglandyn i kolagenaz. Substancje te są odpowiedzialne

za wystąpienie czynności skurczowej mięśnia macicy, a także dojrzewanie i skracanie szyjki macicy. Ponadto może dojść do hydrolyzy kolagenu w komórkach owodni, co może skutkować pęknięciem pęcherza płodowego (Wielgoś, 2016).

Mikroorganizmy wnikające do jamy owodni powodują rozwój infekcji wewnątrzowodniowej i wystąpienia płodowego zespołu zapalnego. Drobnoustroje powodują aktywację receptorów toll-podobnych (ang. *Toll-like Receptor* – TLR), który łącząc się z ligandem doprowadza do aktywacji czynnika jądrowego. Na skutek tych przemian dochodzi do uwalniania przez makrofagi mediatorów reakcji zapalnej, takich jak: interleukina (IL) -1, -6, -8, -10, TNF- α . Obecne w płynie owodniowym komórki oraz cytokiny zapalne powodują uwalnianie z płuc płodu surfaktantu, który wykazuje działanie hamujące w stosunku do reakcji zapalnej, z drugiej strony doprowadza do indukcji porodu przedwczesnego. Badania wskazują, iż 12% kobiet rodzących przedwcześnie miało objawy infekcji dróg rodnych (Wielgoś, 2016; Leszczyńska, 2006).

Obecne badania dowodzą, iż nieprawidłowa implantacja, a co za tym idzie zaburzenia ukrwienia maciczno-łożyskowego, również wpływają na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia porodu przedwczesnego. Badania z udziałem zwierząt potwierdziły, iż niedokrwienie mięśnia macicy wpływa na wyzolenie czynności skurczowej. Według innej teorii niedokrwienie doprowadza do uwalniania tkankowych czynników, które z kolei pobudzają procesy hemolityczne oraz zakrzepowe. Wymyślona krew i zawarta w niej trombina wpływają na wytwarzanie proteaz, które są odpowiedzialne za rozwieranie szyjki macicy, pęknięcie pęcherza płodowego, a także zapoczątkowanie czynności skurczowej (Kalinka, Bitner, 2012; Wielgoś, 2016; Leszczyńska, 2006).

Kolejna teoria zakłada wpływ nadmierne-go rozciągnięcia mięśnia macicy na wystąpienie przedwczesnej czynności skurczowej. Ma to związek ze wzrostem ciśnienia wewnątrzmacicznego, które w ciąży fizjologicznej jest

względnie stałe i równoważone przez progesteron czy tlenek azotu (NO). W przypadku ciąży wielopłodowych lub też wielowodzia dochodzi do nadmiernego rozciągania macicy, wzmożonej produkcji prostaglandyn (PG) oraz zwiększonej liczby receptorów oksytocynowych, co w efekcie może doprowadzać do przedwczesnej czynności skurczowej macicy (Kalinka, Bitner, 2012; Leszczyńska, 2006).

Nie bez znaczenia pozostają reakcje układu immunologicznego. Ciążę można uznać za pewnego rodzaju „przeszczep”. Immunolodzy sugerują, iż niepowodzenia położnicze, takie jak: poronienia, porody przedwczesne, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, mogą być spowodowane nieprawidłową reakcją organizmu matki na obcy antygen, którym jest płód. Ponadto choroby immunologiczne, na przykład toczeń rumieniowaty trzewny, bądź też zespół antyfosfolipidowy, predysponują do wystąpienia porodu przedwczesnego. Bowiern u chorych kobiet ciężarnych doprowadzają one do patologicznych zmian w naczyniach łożyskowych, a co za tym idzie – mogą doprowadzić do krwawień i w następstwie do przedwczesnych narodzin dziecka. Na podstawie badań Arias i wsp. dowiedli, iż czynniki immunologiczne mogą być przyczyną aż 33% porodów przedwczesnych (Wielgoś, 2016).

Ostatnim mechanizmem mogącym mieć udział w porodach przedwczesnych jest mechanizm neurohormonalny. Progesteron jest hormonem odpowiedzialnym za prawidłowy przebieg implantacji, a także utrzymanie ciąży, poprzez hamowanie czynności skurczowej macicy oraz dojrzewania szyjki macicy. Najczęstszym zaburzeniem powiązaniem z niedoborami progesteronu jest niewydolność fazy lutealnej (LDP). Kobiety ciężarne z rozpoznaniem LDP, które nie przyjmują progesteronu w trakcie ciąży, rodzą przedwcześnie w 31,2%. Natomiast u kobiet przyjmujących progesteron poród przedwczesnych dotyczy 13,7% przypadków (Kalinka, Bitner, 2012).

Kolejnymi hormonami biorącymi udział w mechanizmie neurohormonalnym są kortykosteroidy. W fizjologicznej ciąży stężenie

kortykosteroidów u płodu wzrasta w okresie okołoporodowym. Natomiast w przypadku nadmiernej ekspozycji na stres dochodzi do wzrostu stężenia hormonów adrekonortykotropowych (ACTH) w ciąży, a tym samym do wzrostu 11- β -hydroksykortykosteronu w nadnerczach płodu. Enzym hydroksylazy powoduje produkcję dodatkowych ilości kortykosteroidów, wpływających na produkcję estriolu. Jest on z kolei hormonem odpowiedzialnym za indukcję porodu przy udziale prostaglandyn oraz oksytocyny (Leszczyńska, 2006).

Dotychczasowe badania wykazują, iż kortykoliberyny również mają swój udział w regulacji czasu trwania ciąży. Kortykoliberyna jest syntetyzowana zarówno w podwzgórzu, jak i łożysku. Od 16. tygodnia ciąży jej stężenie stopniowo wzrasta, a szczyt produkcji przypada na okres okołoporodowy. Badania dowodzą, iż wzrost jej stężenia pomiędzy 16. a 20. tygodniem ciąży zwiększa prawdopodobieństwa porodu przedwczesnego (Kalinka, Bitner, 2012; Wielgoś, 2016).

Diagnostyka

Kliniczne kryteria diagnostyczne porodu przedwczesnego obejmują:

- a) wiek ciążowy pomiędzy 22⁺⁰. a 36⁺⁶. tygodniem ciąży;
- b) regularną czynność skurczową mięśnia macicy (6 skurczy/godzinę);
- c) zmiany w obrębie szyjki macicy:
 - skrócenie o 80%,
 - rozwarcie ≥ 2 cm,
- d) bóle podbrzusza oraz odejście czopa śluzowego (Wielgoś, 2016).

Jeżeli u kobiety ciężarnej występuje podejrzenie zagrażającego porodu przedwczesnego, do diagnostyki włączane są badania dodatkowe, takie jak biochemiczne markery porodu przedwczesnego. Substancje te umożliwiają określenie prawdopodobieństwa wystąpienia przedwczesnych narodzin (Wielgoś, 2016).

Pierwszym markerem wykorzystywanym w diagnostyce jest fibrynonektyna płodowa

(FFN). Ta pozakomórkowa glikoproteina produkowana jest na granicy worka owodniowego i doczesnej, czyli w połączeniu maczyno-płodowym. FFN bierze udział w powstawaniu połączeń pomiędzy błonami płodowymi a błoną śluzową macicy. W fizjologicznych warunkach wysokie stężenia fibrynonektyny płodowej występują pomiędzy 10. a 12. tygodniem ciąży i świadczą o prawidłowym rozwoju tkanek w połączeniu maczyno-łożyskowym, natomiast od 18. tygodnia ciąży jej poziom powinien obniżyć się poniżej 0,05 μ g/ml. Fibrynonektyna powinna być nieoznaczalna pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży. W tym przedziale czasowym wzrost stężenia FFN powyżej 0,05 μ g/ml świadczy o zaburzeniach w połączeniu maczyno-płodowym, a tym samym o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia porodu przedwczesnego. Każdy wynik jest ważny przez okres 7–14 dni i w razie konieczności może zostać powtórzony (Kalinka, Bitner, 2012, Marszałek, Rychlik i in., 2014).

Kolejnym wskaźnikiem wykorzystywanym do oceny ryzyka porodu przedwczesnego jest stężeniu estriolu (E3) w ślinie kobiety ciężarnej. Estriol jest głównym estrogenem w ciąży i w około 90% pochodzi z prekursorów płodowych i łożyskowych. Stężenie estriolu stopniowo wzrasta podczas I i II trymestru ciąży, natomiast w III trymestrze osiąga najwyższe wartości. Szczyt produkcji tego hormonu przypada na 3–4 tygodnie przed porodem. Badania przeprowadzone przez Hedriana i wsp. dowiodły, iż stężenie estriolu wzrasta z 0,89 ng/ml oznaczanego w 30. tygodniu ciąży do 2,7 ng/ml w terminie porodu, przy czym gwałtowny skok stężenia obserwowany jest w 35. tygodniu. Dodatkowo wykazano, iż wzrost wartości estriolu powyżej 2,1 ng/ml w 30. tygodniu ciąży jest czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego. Należy jednak pamiętać, że estriol jest hormonem podlegającym wahaniom w cyklu dobowym i osiąga najwyższe stężenia w nocy, dlatego też zaleca się, aby badanie przeprowadzano w ciągu dnia, 30 minut po spożytym posiłku (Semczuk, Krzyżanowski, 2011).

Fosforylowane białko wiążące insulino-podobny czynnik wzrostu 1 (pIGFBP-1) również jest markerem wykorzystywanym do oceny ryzyka porodu przedwczesnego. Jest ono produkowane przez doczesną, a regulowane przez progesteron. Najwyższe stężenia pIGFBP-1 obserwuje się w okresie okołoporodowym, na skutek oddzielania błon płodowych od doczesnej. Wartości powyżej 30 µg/ml oznaczane w wydzielinie szyjkowej mogą wskazywać na podwyższone ryzyko porodu przedwczesnego w przeciągu siedmiu dni od dokonanego pomiaru. Badania dowodzą, iż wzrost stężenia pIGFBP-1 koreluje ze zwiększonym ryzykiem porodu (Kalinka, Bitner, 2012; Semczuk, Krzyżanowski, 2011).

Ultrasonograficzny (USG) przezpochwowy pomiar długości szyjki macicy jest badaniem wykorzystywanym w praktyce klinicznej do oceny ryzyka porodu przedwczesnego. Podczas badania pacjentka powinna mieć opróżniony pęcherz moczowy. Głowica USG zostaje umieszczona w przednim sklepieniu pochwy, by uzyskać prawidłowy przekrój strzałkowy. Podczas badania należy zidentyfikować ujście zewnętrzne oraz wewnętrzne szyjki macicy, jak również błonę śluzową kanału. Pomiar musi zostać dokonany pomiędzy trójkątnym obszarem ujścia zewnętrznego i V-kształtnym wgłębieniem ujścia wewnętrznego i powtórzony 2–3-krotnie podczas całego badania USG. Badania dowodzą, iż skracanie się szyjki macicy w II trymestrze jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia porodu przedwczesnego. W grupie kobiet ciężarnych o zwiększonym ryzyku przedwczesnych ukończeń ciąży zalecane jest ultrasonograficzne badanie długości szyjki macicy co 2 tygodnie pomiędzy 14. a 22. tygodniem ciąży. Prawdopodobieństwo wystąpienia przedwczesnych narodzin jest odwrotnie skorelowane z długością szyjki macicy (Wielgoś, 2016; Wielgoś, Szymusik, 2011).

Innymi czynnikami, które mogą być wykorzystane do oceny ryzyka porodu przedwczesnego, są: ocena IL-6 w wydzielinie z pochwy oraz IL-8 w wydzielinie szyjkowej; ocena odczynu pH wydzieliny pochwowej; test

z nitrazyną; ocena stężenia prolaktyny oraz α-fetoproteiny (Semczuk, Krzyżanowski, 2011).

Podsumowując, diagnostyka porodu przedwczesnego powinna obejmować: dokładny wywiad rodzinny w celu oceny ryzyka porodu przedwczesnego, monitorowanie czynności skurczowej mięśnia macicy, ocenę infekcji oraz zakażeń w obrębie dolnego odcinka dróg rodnych, ocenę stanu szyjki macicy obejmującą badanie USG oraz badania biochemiczne, jak również ocenę odpływania płynu owodniowego (Semczuk, Krzyżanowski, 2011).

Profilaktyka porodu przedwczesnego

Etiopatogeneza porodu przedwczesnego nie została jeszcze do końca poznana, ponadto wielorakość czynników zwiększających ryzyko sprawia, iż nie ma jednej skutecznej metody zapobiegającej przedwczesnemu urodzeniu noworodka. W doborze odpowiedniego postępowania położniczego powinny zostać wzięte pod uwagę zarówno czynniki ryzyka, jak i prawdopodobne mechanizmy patogenezyczne (Wielgoś, 2016).

Jednym z czynników znacząco zwiększających możliwość wystąpienia porodu przedwczesnego są zaburzenia biocenozy pochwy oraz infekcje wewnątrzmaciczne. Badania dowodzą, iż stosowanie antybiotykoterapii co 4 miesiące aż do momentu poczęcia u kobiet, których wywiad jest obciążony porodem przedwczesnym, nie przynosi oczekiwanych efektów (Wielgoś, 2016). U ciężarnych cierpiących na waginozę bakteryjną w trakcie ciąży wdrożenie leczenia klindamycyną zmniejsza prawdopodobieństwo późnego poronienia, a także porodu przed 37. tygodniem ciąży. Natomiast ryzyko porodu przed 33. tygodniem ciąży nie obniża się pomimo podjętego leczenia (Wielgoś, Szymusik, 2011). W przypadku bakteryjnej waginozy słuszne wydaje się stosowanie klindamycyny, gdyż wykazuje ona większą skuteczność w porównaniu do metronidazolu (Wielgoś, 2016). W przypadku gdy drobnoustroje skolonizują szyjkę macicy, endometrium, a także doczesną, stosowanie

antybiotyków w formie dopochwowej nie wiąże się z obniżeniem ryzyka.

W profilaktyce porodu przedwczesnego występującego na skutek infekcji narządów rodnych utrzymanie ekosystemu pochwy wydaje się mieć bardzo ważne znaczenie. Głównym drobnoustrojem ekosystemu pochwy są pałeczki kwasu mlekowego, które utrudniają rozwój patogenów chorobotwórczych. Oprócz stosowania probiotyków pochodzenia ludzkiego ważną wydaje się być dieta kobiety ciężarnej. Powinna ona obfitować w produkty mleczne zawierające probiotyki, a także w czosnek czy suszone owoce, które są naturalnym źródłem prebiotyków. Zarówno probiotyki, jak i prebiotyki obniżają ryzyko porodu przedwczesnego. Jednakże teorie te są nadal w fazie badań (Myhre, Brantsæte i in., 2011; Myhre, Brantsæte i in., 2013).

Kolejnym czynnikiem wpływającym na prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego są przedwczesne rozwieranie oraz skracanie szyjki macicy. Obecnie w obszarze profilaktyki stosowane są: progesteron, szew szyjkowy lub pessar szyjkowy (Wielgoś, 2016; Milanowska-Koloch, 2014).

Progesteron jest hormonem hamującym przedwczesne rozwieranie szyjki macicy. Badania dowodzą, iż progesteron zaaplikowany dopochwowo w dawce 250 mg/tydzień u ciężarnych z szyjką skróconą poniżej 25 mm zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia porodu przedwczesnego przed 35. tygodniem ciąży (Bomba-Opoń, 2012). W przypadku kobiet, u których występuje skrócenie szyjki macicy poniżej 15 mm, aplikacja progesteronu nie zmniejsza ryzyka porodu przedwczesnego. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) zaleca stosowanie dopochwowo progesteronu u kobiet ciężarnych ze skróconą szyjką macicy, bądź też obciążonym wywiadem położniczym (Bomba-Opoń, 2012). W 2008 r. ACOG zaleciło profilaktyczną podaż progesteronu u kobiet z obciążonym wywiadem położniczym w kierunku przedwczesnego porodu. Z kolei Agencja Leków i Żywności (FDA) w 2011 r. wydała rekomendację, według której zalecane jest

stosowanie 17- α -hydroksyprogesteronu u kobiet z porodem przedwczesnym w wywiadzie, przy czym początek suplementacji przypada pomiędzy 16. a 21. tygodniem ciąży. Profilaktyczne stosowanie progesteronu w ciążach wielopłodowych niestety nie przynosi oczekiwanych efektów (Bomba-Opoń, 2012).

Szew szyjkowy to jedna z najstarszych metod leczenia niewydolności szyjki macicy i bazuje na założeniu szwu okrężnego McDonalda, Shirodkara, bądź też szwu brzuszego. Metoda ta wykonywana jest w znieczuleniu ogólnym i wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań takich jak: przedwczesne pęknięcie pęcherza płodowego, śródporodowy uraz szyjki, zakażenie wewnątrzmaciczne, zsuniecie szwu z szyjki, a także krwawienia z dróg rodnych. Założenie szwu szyjkowego ciężarnej ze skróceniem szyjki poniżej 25 mm potwierdzonego badaniem USG zmniejsza odsetek przedwczesnych narodzin, a tym samym poprawia wyniki neonatologiczne. Stosowanie szwu ratunkowego, który zakładany jest przed 24. tygodniem ciąży u ciężarnych z rozwarciem nie mniejszym niż 4 cm, przy braku czynności skurczowej mięśnia macicy wpływa na poprawę wyników położniczych oraz neonatologicznych (Wielgoś, 2016; Milanowska-Koloch, 2014).

Pessar szyjkowy ma na celu wsparcie szyjki macicy poprzez skierowanie szyjki w kierunku kości krzyżowej, a tym samym odciążenie ujścia wewnętrznego. Szyjka macicy umieszczana jest w otworze centralnym pessaru. Są one wykonane z elastycznego sylikonu. Pomimo tego u kobiet mogą występować zwiększone upławy oraz uczucie dyskomfortu. Dlatego też obecnie w celach profilaktyki porodu przedwczesnego nie są one zalecane (Wielgoś, 2016; Milanowska-Koloch, 2014).

Nieprawidłowa implantacja także może wpływać na wystąpienie porodu przedwczesnego. Stan ten może doprowadzić do pre eklampsji, przedwczesnego oddzielania łożyska, bądź też wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu. Patologie te stanowią wskazania do jatrogennego przedwczesnego ukończenia ciąży (Wielgoś, 2016). Wdrożenie

profilaktyki w okresie rozwoju krążenia maciczno-łożyskowego oraz tworzenia tętnic spiralnych może znacząco wpłynąć na obniżenie ryzyka ujawnienia się powikłań położniczych w drugiej połowie ciąży (Wielgoś, 2016). Wdrożenie kwasu acetylosalicylowego u kobiet ciężarnych z obciążonym wywiadem, a także z nieprawidłowościami w obrębie tętnic macicznych zmniejsza ryzyko wystąpienia preeklampsji, a co za tym idzie – także porodu przedwczesnego. Ważne jest, aby profilaktyka została włączona przed 16. tygodniem ciąży, zanim proces tworzenia ścian tętnic spiralnych się zakończy (Bujold, Roberge i in., 2010). Preparaty z kwasem acetylosalicylowym powinny być przyjmowane wieczorem, a dobową dawkę powinna mieścić się w granicach 50–100 mg. Heparyna drobnocząsteczkowa jest substancją wdrażaną ciężarnym z trombofilią. Ostatnie badanie z zastosowaniem heparyny wraz z kwasem acetylosalicylowym jako profilaktyki preeklampsji u kobiet ciężarnych niecierpiących z powodu trombofilii wykazały znaczną poprawę wyników położniczych (Wielgoś, 2016).

Postępowanie położnicze i leczenie

Głównym celem postępowania terapeutycznego w porodzie przedwczesnym jest zmniejszenie do minimum umieralności i zachorowalności noworodków urodzonych przed czasem. Badania dowodzą, iż samoistna czynność skurczowa macicy poprzedza około 40–45% porodów przedwczesnych. Wdrożenie tokolizy, mającej na celu wyhamowanie czynności skurczowej i opóźnienie porodu przedwczesnego, ma istotne znaczenie dla noworodka (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013). Umożliwia wdrożenie następujących działań:

- zapewnienie kobiecie miejsca w szpitalu o III stopniu referencyjności;
- podanie kortykosteroidów, aby przyspieszyć rozwój płuc płodu;
- podaż siarczanu magnezu przed 32. tygodniem ciąży – w celu obniżenia ryzyka porażenia mózgowego;

- zastosowanie antybiotykoterapii – jako profilaktyki infekcji paciorkowcami z grupy B (GBS).

Ostra tokoliza powinna zostać wdrożona od dolnej granicy przeżywalności noworodków do 34⁺⁶ tygodnia ciąży i być prowadzona od 48 do 72 godzin. Przedłużanie terapii nie wydaje się być zasadne, bo nie wpływa na zmniejszenie częstości przedwczesnych narodzin. Przeciwwskazania do zlecenia tokolizy przedstawia tabela 1 (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

W obecnych czasach do leczenia porodu przedwczesnego zalecane są leki takie jak: blokery kanału wapniowego, β -mimetyki, inhibitory cyklooksygenazy (COX), antagoniści receptora oksytocynowego (tabela 2). W Polsce najczęściej wdrażanymi lekami są fenoterol jako przedstawiciel β -mimetyków lub nifedypina, będąca antagonistą receptora wapniowego (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Nifedypina wykazuje działanie hamujące napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórek mięśni gładkich, w efekcie czego dochodzi do ich relaksacji. Wyróżnia się dwa schematy dawkowania doustnego:

1. podaż 6×10 mg lub 4×10 mg w odstępie 20 minut, po upływie 4 godzin 6×20 mg przez 48 godzin, a następnie 3×10 mg
2. podaż dawki początkowej równej 20 mg, następnie co 6 do 8 godzin po 10–20 mg przez 48 godzin.

Podczas podaży tokolizy według powyższego schematu niezbędne jest monitorowanie stanu zdrowia matki: ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz temperatury, jak również dobrostanu płodu. Nifedypina osiąga maksymalne stężenia we krwi w przeciągu 15–90 minut po podaniu. Powyższego leku nie można łączyć z β -mimetykami oraz podawać jednocześnie (Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013; Czajka, 2008).

Zastosowanie β -mimetyków umożliwia odroczenie porodu przedwczesnego, jednak

Tabela 1. Przeciwwskazania do wdrożenia tokolizy (Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Przeciwwskazania matczyne	Przeciwwskazania płodowe
<ul style="list-style-type: none"> ■ ciężkie nadciśnienie tętnicze ■ krwawienie z dróg rodnych ■ choroby serca z upośledzeniem wydolności układu krążenia ■ przeciwwskazania lekarskie i położnicze ■ zła tolerancja leków stosowanych do tokolizy 	<ul style="list-style-type: none"> ■ rozwarcie szyjki macicy na 4–5 cm ■ skrócenie szyjki macicy ■ wiek ciążowy powyżej 34. tygodnia ■ zakażenie wewnątrzrodniowe ■ wewnątrzmaciczne obumarcie płodu ■ wady letalne u płodu ■ objawy zagrożenia życia płodu: niedotlenienie, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu

Tabela 2. Charakterystyka leków stosowanych w tokolizie (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013)

Lek	Opis
Antagoniści wapnia – nifedypina	<ul style="list-style-type: none"> ■ wykazują dużą skuteczność ■ tylko postać doustna ■ wyższe bezpieczeństwo stosowania w porównaniu do β-mimetyków ■ nie może być łączona z β-mimetykami oraz siarczanem magnezu
β -mimetyki – fenoterol	<ul style="list-style-type: none"> ■ wykazują dużą skuteczność ■ postać dożylna ■ liczne przeciwwskazania uwzględniające stan zdrowia ciężarnej ■ konieczność intensywnego monitorowania ciężarnej oraz płodu ■ występowanie objawów ubocznych zarówno u matki, jak i płodu ■ nie wolno ich łączyć z antagonistami wapnia, gdyż może dojść do powikłań naczyniowych
Inhibitor cyklooksygenazy – indometacyna	<ul style="list-style-type: none"> ■ wykazuje skuteczność, a mimo to jest stosowano rzadko ■ może być podawana jedynie poniżej 32. tygodnia ciąży ■ wymaga intensywnego monitorowania dobrostanu płodu (ocena AFI, badanie przepływów przy pomocy techniki Dopplera)
Antagonista oksytocyny – atozyban	<ul style="list-style-type: none"> ■ wykazuje dużą skuteczność, a także bezpieczeństwo stosowania od 24. tygodnia ciąży ■ postać wlewu dożylnego ■ brak występowania przeciwwskazań ze strony matki ■ nieznaczne objawy uboczne stosowania ■ lek ten może być łączony z siarczanem magnezu podawanym w celach neuroprotekcyjnych ■ wysoki koszt leczenia

wykazuje wiele działań niepożądanych zarówno u matki, jak i u płodu. Skutki uboczne wynikają z niewybiórczej stymulacji wszystkich receptorów, wywołujących relaksację mięśni. U kobiety ciężarnej mogą doprowadzać do: tachykardii, duszności, kołatania serca, wzrostu stężenia glukozy we krwi powyżej 180 mg/dl czy spadku stężenia potasu poniżej 2,5 mEq/l. Dlatego też β -mimetyki są przeciwwskazane u kobiet z chorobami serca, cukrzycą oraz nadczynnością tarczycy. Wdrożenie tokolizy zalecane jest pomiędzy 22. a 37. tygodniem ciąży przez 48 h w warunkach ciągłego monitorowania stanu zdrowia matki dziecka.

Schemat dawkowania obejmuje podaż fenoterolu we wlewie dożylnym od 1 mg do $\frac{3}{4}$ mg na minutę, a dawka początkowa powinna wynosić 3,5 mg/min. Po wygaszeniu czynności skurczowej macicy ustalana jest minimalna skuteczna dawka (Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013; Czajka, 2008).

Działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) polega na hamowaniu cyklooksygenazy (COX), która to bierze udział w syntezie prostaglandyn G_2 . Głównym przedstawicielem inhibitorów COX jest indometacyna. Ograniczenia w jej stosowaniu podczas porodów przedwczesnych wynikają z jej

niekorzystnego wpływu na stan noworodka, na skutek zablokowania COX konstruktywnej (COX-1) w tkankach płodu. Lek ten nie może być podawany powyżej 32. tygodnia ciąży. Według schematu początkowa dawka wynosi 50 mg podanych doustnie bądź doodbytniczo; dawka podtrzymująca wynosi 25–50 mg podawanych co 6 h, przy czym dawka dobową nie może przekroczyć 200 mg. Farmakoterapia nie może trwać dłużej niż 48 godzin. Zarówno przed leczeniem, jak i po 48 i 72 godzinach należy wykonać USG w celu oceny AFI (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Antagoniści receptora oksytocynowego, których przedstawicielem jest atozyban, skutecznie wyciszają czynność skurczową macicy, a także nie wykazują znaczących działań niepożądanych. Nie wpływa on jednak na poprawę wyników położniczych. Farmakoterapia może zostać wdrożona pomiędzy 24. a 33. tygodniem ciąży i nie może przekraczać okresu 48 godzin. Całkowita dawka możliwa do przyjęcia wynosi 330 mg. Początkowo dożylnie podawane jest 6,75 mg, po czym przez 3 godziny zalecany jest wlew ciągły z przepływem 18 mg/godzinę, a następnie zmniejsza się przepływ do 6 mg/godzinę przez 45 minut (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Antybiotykoterapia stosowana w przypadku zagrażającego porodu przedwczesnego ma na celu zredukowanie infekcji okołoporodowej noworodka przez paciorkowce z grupy B w przypadku potwierdzonego zakażenia u matki. Dodatkowo ACOG zaleca wdrożenie odpowiednich antybiotyków w takich przypadkach jak: PROM, bakteryjna waginoza czy zakażenie wewnątrzowodniowe (Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Poród przedwczesny zawsze musi odbywać się w wysokospecjalistycznych ośrodkach, które są w stanie zapewnić tak bezpieczeństwo kobiecie rodzącej, jak i opiekę neonatologiczną noworodkom urodzonym przed czasem.

Steroidoterapia i neuroprotekcja

U kobiet ciężarnych z zagrażającym porodem przedwczesnym istotnym elementem postępowania terapeutycznego jest podaż glikokortykosteroidów. Wdrożenie leczenia znacząco obniża prawdopodobieństwo wystąpienia u noworodka zespołu zaburzeń oddychania, martwiczego zapalenia jelit, krwawienia dokomorowego, a także umieralność okołoporodową. Zgodnie z wytycznymi PTG, farmakoterapia powinna zostać wdrożona w przypadku każdego zagrażającego porodu przedwczesnego mającego miejsce pomiędzy 24⁺⁰ a 34⁺⁶ tygodniem ciąży, przy jednoczesnym braku przeciwwskazań. Dodatkowo możliwe jest powtórzenie terapii (tzw. ratunkowy cykl steroidoterapii) u kobiet ciężarnych, u których pierwsza kuracja miała miejsce przed 26. lub 32. tygodniem ciąży przy prawdopodobnym ukończeniu ciąży w przeciągu 7 dni. Wyróżnia się dwa schematy dawkowania:

1. betametazon – 12 mg co 24 godziny w 2 dawkach podawany domięśniowo
2. deksametazon – 6 mg co 12 godzin w 4 dawkach podawany domięśniowo (Wielgoś, 2016; Poniedziałek-Czajkowska, Mierzyński i in., 2013).

Poród przedwczesny, jak i wcześniactwo wiążą się ze wzrostem ryzyka powikłań neurologicznych u noworodka. W obecnych czasach stosowanie siarczanu magnezu (MgSO₄) jako leku wykazującego działanie tokolityczne jest minimalne. Jednakże wyniki badań pokazują, iż wpływa on protekcyjnie na ośrodkowy układ nerwowy wcześniaka, a tym samym znacząco obniża wystąpienie dziecięcego porażenia mózgowego oraz zmniejsza prawdopodobieństwo deficytów motorycznych. Schemat farmakoterapii zakłada podaż dawki początkowej w postaci 4 g MgSO₄ dożylnie przez 20 do 30 minut, następnie do 24 godzin podaż 1 g/h we wlewie dożylnym jako dawkę podtrzymującą. Poród nigdy nie powinien być opóźniany w celu wdrożenia terapii siarczanem magnezu, gdy występują jakiegokolwiek matczyne bądź płodowe wskazania do