

---

# PREHĽADOVÉ PRÁCE

---

## AKTUÁLNE MOŽNOSTI LIEČBY PREDČASNÉHO PÔRODU

R. DUDIČ, V. DUDIČOVÁ, A. NAGYOVÁ, B. KUNCOVÁ, D. TÓTH, P. URDZÍK

## CURRENT TREATMENT OPTIONS FOR PREMATURE LABOR

Gynekologicko-pôrodná klinika, LF UPJŠ a UNLP, Košice  
Prednosta: doc. MUDr. P. Urdzík, PhD., MPH, mim. prof.

### SÚHRN

**Práca prináša prehľad aktuálnych literárnych údajov z oblasti diagnostiky predčasného pôrodu, indikácií tokolytickej liečby a prehľad tokolytík.**

**Kľúčové slová:** tokolýza, predčasný pôrod, cervikometria, fibronectín

### SUMMARY

**The paper presents an overview of current literature resources in the field of diagnostics, indications of tocolytic treatment of premature labor and an overview of individual groups of tocolytics.**

**Keywords:** tocolysis, premature labor, neonatal mortality and morbidity, cervicometry, fibronectin

*Slov. Gynek. Pôrod., 27, 2020, s. 4 – 9*

### ÚVOD

Tokolýza patrí medzi najbežnejšie pôrodné intervencie. Cieľom je predĺžiť tehotenstvo najmenej o 48 hodín, čo je čas potrebný na medikamentóznú podporu indukcie plúenej zrelosti plodu a na transport tehotnej ženy s plodom in utero do perinatologického centra. Indikáciou tokolýzy je pravidelná predčasná kontrakčná činnosť ( $\geq 4$  kontrakcie/20 min.) a dynamické skrátenie dĺžky krčka maternice medzi 22+0 až 33+6 týždňom tehotenstva<sup>(1)</sup>. V tejto súvislosti môže byť dôležitou pomôckou pri diagnostike predčasného pôrodu stanovenie cervikometrie a biomarkerov v cervikovaginálnom sekréte. Z tokolytických pôsobiacich medikamentov je vzhľadom na množstvo závažných nepriaznivých účinkov pre matku kontraindikované použitie  $\beta$ -sympatomimetík. Na základe kontroverzných údajov sa v súčasných medzinárodných

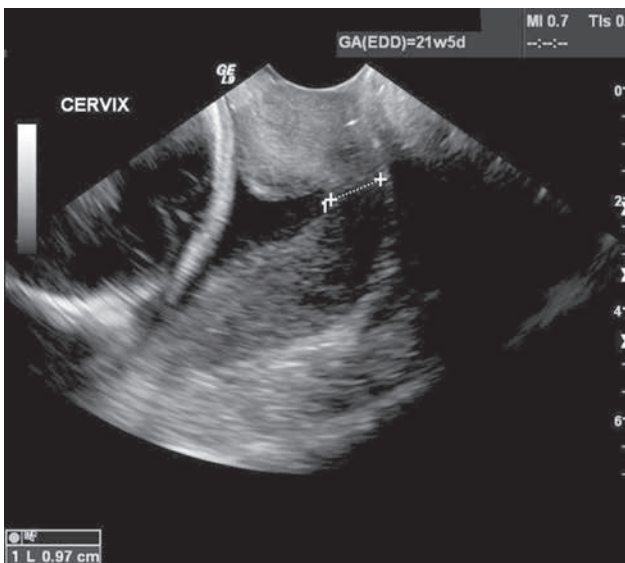
usmerneniach pre tokolýzu neodporúča ani použitie síranu horečnatého. Rovnako účinný ako  $\beta$ -sympatomimetiká pri tokolýze je atosiban. Nifedipín má najnižšiu mieru nepriaznivých účinkov na matku, ale aj najvyššiu finančnú náročnosť. Podľa medzinárodných odporúčaní sa pre akútnu tokolýzu odporúča nifedipín a indometacín. Celé desaťročia je inhibícia kontrakcií pomocou tokolytík súčasťou koncepcie liečby predčasného pôrodu (PP), ktorej miera v Európe je vysoká (5 – 18 %). Z preukázateľných dôvodov (napr. túžba tehotnej ženy po „liečbe“) sa tokolytiká používajú zbytočne príliš často a príliš dlho. Približne u 30 % tehotných žien sa predčasná kontrakčná činnosť zastaví spontánne. Asi 50 % tehotných žien bez tokolýzy porodí blízko termínu pôrodu a iba 12 – 17 % do jedného týždňa od nástupu predčasnej kontrakčnej činnosti. Z tohto dôvodu by mala byť indikácia tokolýzy prísne zvažovaná<sup>(2,3)</sup>.

## PREDČASNÝ PÔROD

PP je definovaný ako pôrod pred ukončeným 37. týždňom gravidity. PP rozdeľujeme na spontánny (70 – 80 %) a iatrogénny (20 – 30 %). Spontánny PP možno rozdeliť na PP so zachovaným vakom blán (40 – 50 %) alebo na predčasný odtok plodovej vody (Preterm Rupture Of Membranes, PROM) (20 – 30 %). Na PP sa podieľa najmä infekcia plodového vajíčka, distenzia a ischemia myometria, insuficiencia hrdla maternice, abrupcia placenty, genetické vplyvy, patologická implantácia plodového vajíčka, stres a endokrinopatie matky. Doposiaľ bolo identifikovaných mnoho ovplyvniteľných a neovplyvniteľných rizikových faktorov (RF) spontánneho PP. Medzi neovplyvniteľné RF patrí vek rodičky < 18 alebo > 40 rokov, malnutrícia, < BMI, nízky socioekonomický status, chirurgické zákroky na hrdle maternice (konizácia), vrodené chyby vnútorných genitálií, inkompetencia hrdla maternice, hyperdistenzia maternice (gemini, polyhydramnión, makrozómny plod). K ovplyvniteľným RF predčasného pôrodu patrí abúzus alkoholu, nikotinizmus, infekcie močových ciest, krátky interval medzi PP<sup>(4)</sup>.

## MANAŽMENT PREDČASNÉHO PÔRODU – TOKOLÝZA

Tokolytiká sú skupina liečiv, ktoré inhibujú kontrakčnú činnosť maternice. Cieľom ich použitia je oddialiť PP najmenej o 48 hodín, ktoré sú potrebné pre transport rodičky (transport in utero) do perinatologického centra a pre indukciu pľúcnej zrelosti plodu pomocou kortikoidov (betametazón, dexametazón). Indikáciou tokolýzy je pravidelná kontrakčná činnosť a významné skrátenie dĺžky krčka maternice medzi 24+0 až 33+6 týždňom tehotenstva (obrázok 1)<sup>(5)</sup>.



**Obrázok 1.** USG cervikometria v 21. týždni gravidity s funkčnou dĺžkou 9,7 mm a funnelingom tvare U (zdroj autor)

## INDIKÁCIE TOKOLÝZY

Podľa súčasných odporúčaní Európskej asociácie perinatálnej medicíny je tokolýza indikovaná na začiatku pravidelných kontrakcií (viac ako 4 kontrakcie v priebehu 20 minút) a v prípade dynamických zmien krčka maternice (skrátene/dilatácia krčka maternice) medzi 22+0 a 36+6 týždňom tehotenstva. Z predchádzajúcich výskumov je známe, že USG cervikometria (so senzitivitou 78,1 % a špecificitou 82,7 %) má v predikcii predčasného pôrodu do 7 dní lepšiu výpovednú hodnotu ako digitálne vyšetrenie (so senzitivitou 65,6 % a špecificitou 72,4 %)<sup>(6)</sup>. Tehotné ženy s predčasnými kontrakciami a dĺžkou krčka maternice  $\geq 30$  mm bez liečby majú riziko PP < 2 % v priebehu nasledujúcich 7 dní a viac ako 95 % pravdepodobnosť pôrodu po 35. týždni tehotenstva<sup>(7)</sup>. Indikácia tokolýzy čoraz viac zahŕňa okrem cervikometrie kvalitatívne (kvantitatívne) stanovenie biomarkerov (fetálny fibronektín, proteín viažuci sa na rastový faktor podobný inzulínu-1 a placentárny  $\alpha$ -mikroglobulín-1) v cervikovaginálnom sekréte s cieľom predikcie predčasného pôrodu do 7 dní. Podľa systematického prehľadu prospektívnych kohortných a observačných štúdií má stanovenie placentárneho  $\alpha$ -mikroglobulínu-1 v porovnaní s ostatnými biomarkermi vo všetkých rizikových oblastiach najvyššiu pozitívnu prediktívnu hodnotu pre PP do 7 dní<sup>(8)</sup>. Kombinácia USG cervikometrie a stanovenie biomarkerov by mala umožniť diferenciaciu skupiny tehotných žien s nízkym rizikom PP do 7 dní (< 2-5 %), ktoré tokolýzu nevyžadujú, a skupinu žien s vysokým rizikom, ktorým je odporúčaná hospitalizácia s následnou tokolýzou, ako aj indukcia dozrievania pľúc plodu. V súčasnosti sa diskutuje o tom, či okrem cervikometrie stanovenie ďalších biomarkerov, ako je fibronektín, významným spôsobom zlepšuje predikciu predčasného pôrodu. Podľa výsledkov prospektívnej kohortovej štúdie s celkovým počtom 665 pacientok v rozmedzí 24. – 34. týždňa gravidity tehotné ženy s predčasnými kontrakciami a s dĺžkou krčka maternice > 30 mm alebo s dĺžkou krčka 15 – 30 mm a negatívnym fibronektínom mali mieru rizika predčasného pôrodu do jedného týždňa < 5 %. V prípade pravidelnej kontrakčnej činnosti s dĺžkou krčka maternice < 15 mm alebo s cervikometriou 15 – 30 mm a pozitívnym fibronektínovým testom malo riziko predčasného pôrodu do 7 dní 11 – 7 % žien, a teda indikáciu tokolýzy<sup>(9)</sup>. V prípade cervikometrie > 30 mm alebo < 20 mm sa ďalšie stanovenie fibronektínu neodporúča, pretože v týchto prípadoch je riziko predčasného pôrodu do jedného týždňa v prvom prípade < 2-5 % a v druhom prípade > 25 %<sup>(10)</sup>.

## DIAGNOSTIKA A MANAŽMENT PREDČASNÉHO PÔRODU

Podľa usmernení NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z roku 2015 hrozíci PP je definovaný ako kombinácia pravidelnej kontrakčnej činnosti so skrátením krčka maternice  $\leq 15$  mm. Ak nie je k dispozícii možnosť stanovenia funkčnej dĺžky krčka maternice pomocou USG, malo by sa vyšetrenie doplniť o stanovenie

fibronektínu v cervikovaginálnom sekréte po 30. týždni tehotenstva na stratifikáciu rizika v prípade hrozby PP. Tokolyza by sa mala vykonávať u tehotných žien medzi 24+0 – 25+6 týždňom tehotenstva s intaktnými plodovými obalmi a „podozrením na predčasný pôrod“ (pravidelné, bolestivé kontrakcie a skrátenie/dilatácia cervixu do 4 cm prostredníctvom vaginálneho vyšetrenia) a rovnako medzi 26+0 – 33+6 týždňom tehotenstva v prípade podozrenia alebo diagnostikovania PP (obrázok 2)<sup>(11)</sup>.

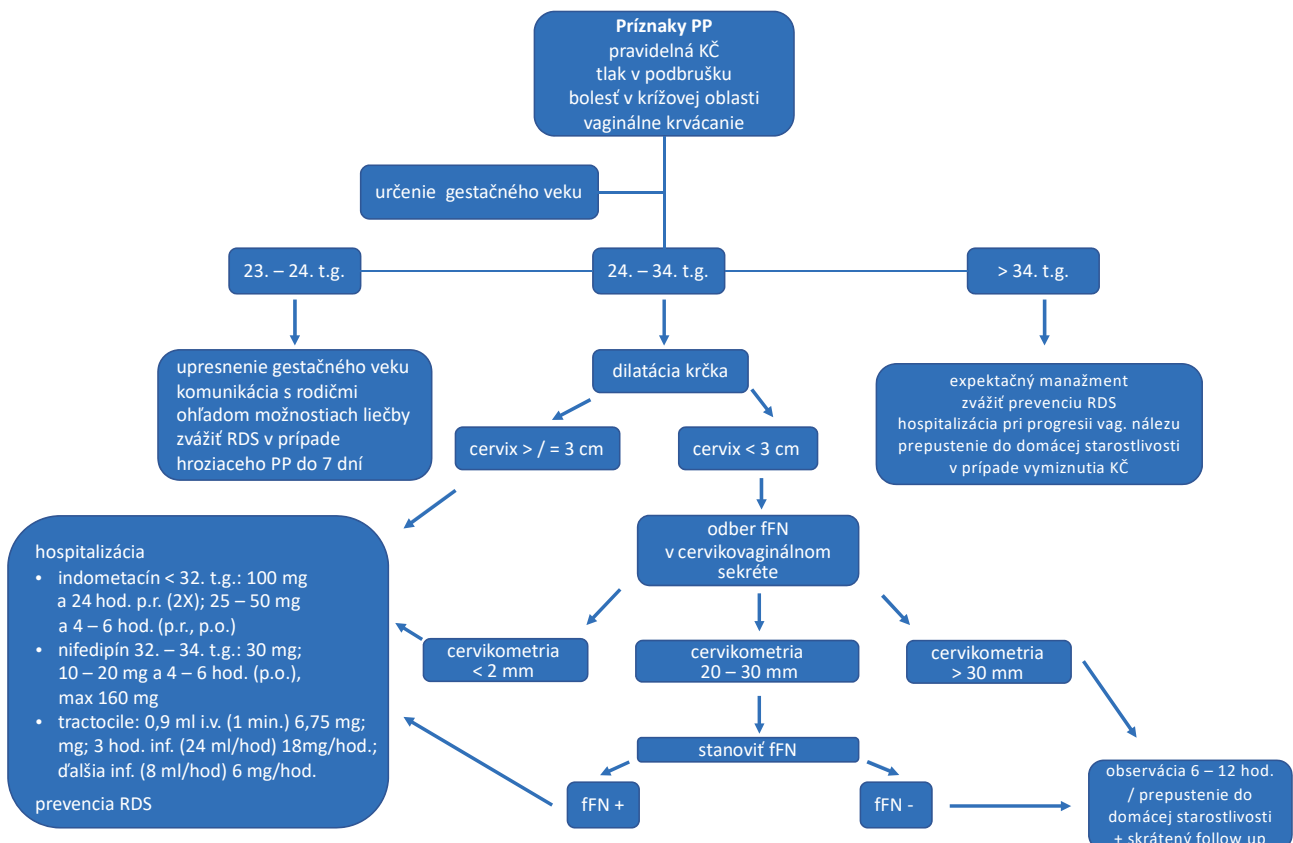
### LIEČBA PREDČASNÉHO PÔRODU

Doposiaľ neexistujú žiadne dôkazy, že tokolytiká vedú k významnej redukcii perinatálnej a neonatálnej morbidity a mortality<sup>(13)</sup>. Štúdie by sa však v tejto súvislosti mali hodnotiť kriticky pre značnú rôznorodosť a nedostatočnú kvalitu štúdií a metaanalýz (zahrnutie tehotných žien s pokročilým gestačným vekom, bez prenatálnej indukcie dozrievania pľúc plodu, transport do perinatálneho centra, neadekvátne štatistické odchýlky pre zriedkavé komplikácie (neonatálna mortalita). Liečba sa považuje za úspešnú, ak sa oddialia predčasné kontrakcie, nenastane progresia cervikálneho nálezu a ak nedôjde k recidíve kontrakčnej činnosti do 48 hodín od ukončenia liečby. Za zlyhanie liečby sa považuje nedosiahnutie relaxácie maternice napriek maximálnej dávke tokolytík alebo ak sa vyskytli nežiaduce účinky liečby na matku a plod, čo si vyžadovalo prerušenie liečby<sup>(14)</sup>.

Medzi najčastejšie používané tokolytiká patria  $\beta_2$ -sympatomimetiká (hexoprenalín, ritodríin), antagonisty oxytocinových receptorov (atosiban), blokátory Ca kanálov (nifedipín), inhibítory syntézy prostaglandínov (indometacín) a magnézium.

### $\beta_2$ -sympatomimetiká (hexoprenalín, ritodríin)

Tieto liečivá sa používajú v liečbe PP od 80. rokov. K tejto triede tokolytík patrí ritodríin, hexoprenalín a terbutalín. Podávanie  $\beta$ -agonistov pôsobí relaxačne na myometrium naviazaním na  $\beta_2$ -adrenergické receptory a zvýšením hladiny intracelulárneho cyklického adenozinmonofosfátu. Výsledkom je aktivácia proteínkinázy, ktorá fosforyluje cieľové proteíny v cytoplazme. Celkové zníženie intracelulárneho vápnika vedie k prerušeniu aktivity kinázy myozínového ľahkého reťazca, ktorý mení interakciu medzi myozínom a aktínom, čo vedie k zníženiu kontraktility myometria. Účinky  $\beta$ -agonistov na matku a plod sú intenzívne študované. Hľadanie novej formy  $\beta$ -agonistov je dôsledkom častých vedľajších účinkov, ktoré vyplývajú zo stimulácie  $\beta$ -adrenergických receptorov. Medzi najčastejšie pozorované nežiaduce účinky patrí tachykardia matky, dyspnoe, rozvoj pľúcneho edému a infarkt myokardu, tachykardia a hypoglykémia plodu<sup>(1,15)</sup>. Pre ich významný kardiotoxický účinok nie sú indikované na dlhodobú liečbu. Medzi hlavné kontraindikácie používania  $\beta_2$ -sympatomimetík patria kardiovaskulárne ochorenia (arytmia,



Obrázok 2. Diagnostika a manažment predčasného pôrodu<sup>(12)</sup>

myokarditída, chlopňové chyby, aortálna stenóza), feochromocytóm, hepato- a nefropatia, dekompenzovaný DM. V priebehu aplikácie  $\beta_2$ -sympatomimetík je nutné monitorovať vitálne funkcie matky. V prípade tachykardie, neuromuskulárnych zmien, tremoru či respiračného distresu matky je nutné liečbu okamžite ukončiť. Pri pozitívnej bilancii tekutín (preeklampsia, viacplodová gravidita) za súčasnej aplikácie kortikosteroidov hrozí u tehotnej rozvoj pľúcneho edému<sup>(4)</sup>. Bez ohľadu na účinnosť, bezpečnostný profil  $\beta_2$ -agonistov je skutočným problémom zodpovedným za prerušenie liečby a výber alternatívnych tokolytík.  $\beta$ -agonisty sa podávajú vo forme intravenózneho infúzie (tabuľka 1).

### Antagonisty oxytocínových receptorov (atosiban)

Koncentrácia oxytocínových receptorov je v 13. – 17. týždni gravidity relatívne nízka, ale počas 37. – 41. týždňa sa 12-krát zvyšuje. Je to v súlade so zvyšujúcou sa senzitivitou myometria maternice. Vzhľadom na to, že expresia oxytocínových receptorov je maximálne vyjadrená po začatí pôrodu bez ohľadu na gestačný vek, antagonizovanie týchto receptorov má logický význam ako semiselektívny blokátor excitability myometria. Trvanie liečby nesmie presiahnuť viac ako 48 hodín. Celková odporúčaná aplikovaná dávka v priebehu jedného cyklu je 330 mg účinnej látky<sup>(17)</sup>. V prípade potreby možno aplikáciu opakovať. Aplikácia nie je určená pre akútnu intrapartálnu tokolýzu. Atosiban je rovnako účinný pri prolongácii tehotenstva ako  $\beta_2$ -sympatomimetiká a nifedipín a má najnižšiu mieru nepriaznivých účinkov na matku. Tokolýza s atosibanom by sa mala začať ihneď po diagnostikovaní nástupu predčasného pôrodu<sup>(1)</sup>. Terapia sa vykonáva v troch fázach (tabuľka 2). Kontraindikácie antagonistov oxytocínových receptorov sú tožné so všeobecnými kontraindikáciami tokolytík.

### Inhibítory syntézy prostaglandínov

Mechanizmus tokolytického účinku inhibítorov prostaglandínsyntetázy (aspirín, indometacín, diklofenak) je založený na blokovani syntézy prostaglandínov, a tak inhibuje kontrakcie myometria. Existujú dve izoformy cyklooxygenázy (COX): COX-1 a COX-2. COX-1 je expriovaná vo väčšine gestačných tkanív. COX-2 sa nachádza v decidue a v myometriu a je významne zvýšená počas

pôrodu<sup>(18)</sup>. Najčastejšie používaným tokolytikom z tejto skupiny, ktorý významne oneskoruje predčasný pôrod, je indometacín. Vzhľadom na to, že používanie indometacínu vedie k zvýšenej neonatálnej morbidite (predčasná obliterácia ductus arteriosus), aplikácia nesmie presiahnuť 48 hodín a je kontraindikovaná po 32. týždni tehotenstva. Ku kontraindikáciám zo strany matky patria koagulopatie, gastrointestinálne ulcerózne ochorenia, hepato- a nefropatia, asthma bronchiale a alergia na aspirín. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky u matky patrí trombocytopenia, nauzea, eméza, gastroezofágový reflux a gastritída<sup>(19)</sup>. Dávkovacia schéma indometacínu je uvedená v tabuľke 3.

### Blokátory Ca kanálov (nifedipín)

Táto skupina tokolytík interferuje s transportom vápnikových iónov cez vápnikové kanály dependentné od membránového napätia myometriálnych buniek, čím inhibuje prívod vápnika do buniek hladkého svalstva. Taktiež inhibuje uvoľňovanie intracelulárnych zásob vápnika zo sarkoplazmatického retikula, čo vedie k deplécii koncentrácie cytoplazmatického vápnika a zvýšeniu odtoku vápnika z buniek. To interferuje s interakciami aktín-myozín, čím inhibuje kontrakcie myometria. Najčastejšie používaným liekom, ktorý sa zameriava na tento receptor, je nifedipín. Randomizované kontrolované štúdie uvádzajú podobný tokolytický účinok nifedipínu v porovnaní s  $\beta$ -agonistami, kalciové blokátory však ukázali štatisticky významný prínos oproti  $\beta$ -agonistom s ohľadom na prolongáciu gravidity, minimalizáciu závažných neonatálnych morbidít a vedľajších účinkov na matku<sup>(20)</sup>. Pri aplikácii nifedipínu sa môžu u rodičky vyskytnúť vedľajšie účinky, ako sú návaly horúčavy, bolesti hlavy, závraty, palpitácie, tachykardia a hypotenzia. Liečba nifedipínom je spojená aj s hemodilúciou, čo môže viesť k vzniku nekardiogénneho pľúcneho edému. Incidencia závažných nepriaznivých účinkov na matku je 0,9 % a je výrazne vyššia ako po atosibane. Zvýšenú opatrnosť treba upívať v prípade už existujúcich ochorení srdca a existujúcej hypotenzie rodičky<sup>(21)</sup>. V súvislosti s nežiaducimi účinkami je nifedipín kontraindikovaný u žien pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ako je insuficiencia aortálnej chlopne, ale aj pri hypotenzii. Blokátory kalciových kanálov nemajú žiadne významné negatívne účinky na uteroplacentárnu cirkuláciu a plod<sup>(22)</sup>. Dávkovacia schému uvádza tabuľka 4.

Tabuľka 1. Dávkovacia schéma ritodrínu a hexoprenalínu<sup>(16)</sup>

aplikácia	Ritodrín	Hexoprenalín
i. v.	50 mg/500 ml 50 µg/min	25 – 50 µg/500 ml 0,3 µg/min, parciálna tokolýza 5 – 10 µg/min, akútna tokolýza

Tabuľka 2. Dávkovacia schéma atosibanu<sup>(16)</sup>

postup	režim	rýchlosť infúzie	dávka
1.	0,9 ml i. v. bolus	1 minúta	6,75 mg
2.	3 hod. infúzia	24 ml/h	18 mg/h
3.	následná infúzia	8 ml/h	6 mg/h

Tabuľka 3. Dávkovacia schéma indometacínu<sup>(4)</sup>

aplikácia	indikácia	dávka
p. rectum	nedostatočný efekt i. v. tokolýzy	100 mg a 24 h (2x)
p. os, p. rectum	akútna tokolýza	50 – 100 mg, pri pretrvávaní KČ pokračovať 25 – 50 mg p. os a 4 – 6 h

Tabuľka 4. Dávkovacia schéma nifedipínu<sup>(4)</sup>

aplikácia	postup	dávka
p. os	iniciálna dávka	30 mg
	udržiavacia dávka	10 – 20 mg a 4 – 6 h, max. denná dávka 160 mg

## MAGNÉZIUM

Hoci magnézium zostáva liečbou voľby u žien s preklampsiou, jeho použitie ako tokolytika zostáva kontroverzné. Presný účinok horčička nie je úplne známy ani po mnohých rokoch výskumu. Predpokladá sa, že čiastočne pracuje ako intracelulárny antagonist a vápnika na napäťovo riadených kanáloch v plazmatickej membráne inhibíciu kinázovej aktivity ľahkého reťazca myozínu, a tým konkuruje intracelulárnemu vápniku. Výsledkom je zníženie kontraktility myometria<sup>(23)</sup>. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky zo strany matky patrí nadmerná diaforéza, návaly tepla, cefalea, závraty, sucho v ústach, vracanie, pruritus a svalová slabosť. Vysoké sérové hladiny magnézia môžu viesť k rozvoju pľúcneho edému a zastaveniu srdca. Vedľajšie účinky zo strany plodu sú neonatálna letargia a dýchacie problémy. Retrospektívne štúdie preukázali významný nárast kostných abnormalít u novorodencov, ktorí boli vystavení intrauterinnému pôsobeniu magnézia viac ako 7 dní. Magnézium ako tokolytikum je kontraindikované u žien s myasthenia gravis a ochorením myokardu. Je potrebné pristupovať k liečbe opatrne u pacientok s alteráciou renálnych funkcií<sup>(24)</sup>. Randomizovaná porovnávací štúdia medzi nifedipínom a síranom horečnatým (úvodná dávka 4 g, s následnou udržiavacou dávkou 2-4 g) dospela k záveru, že možno dosiahnuť predĺženie tehotenstva o 48 hodín v 87 % prípadov so síranom horečnatým, miera nepriaznivých účinkov na matku je však vysoká (63 %) (vrátane 3 prípadov pľúcneho edému)<sup>(25)</sup>. V Cochrane review 2014, ktoré zahŕňalo 37 štúdií s celkovým počtom 3 571 žien, sa neodhalili žiadne dôkazy o tom, že magnéziumsulfát v porovnaní s placebom je účinnejší na prolongáciu gravidity o 48 hodín. Okrem toho bol pozorovaný hraničný nárast prípadov perinatálnej/neonatálnej mortality. S výnimkou USA sa magnéziumsulfát podľa súčasných usmernení neodporúča ako tokolytikum. Na základe kontroverzných údajov najnovších štúdií magnézium nie je vhodným liekom na akútnu tokolýzu<sup>(26)</sup>. Dávkovacia schéma magnézia je uvedená v **tabuľke 5**.

## ZÁVER

Komplikácie vyplývajúce z PP sú v celosvetovom meradle primárnou príčinou neonatálnej mortality aj závažných novorodeneckých komplikácií a trvalej morbidoty. K dnešnému dňu neexistuje „ideálne“ tokolytikum. Napriek nedostatku randomizovaných, kontrolovaných porovnávacích, placebom kontrolovaných štúdií a nedostatku dôkazov, najmä pokiaľ ide o zlepšenie novorodeneckých výsledkov, je tokolýza stále nevyhnutným opatrením v každom dennej pôrodnickej praxi.

**Tabuľka 5. Dávkovacia schéma magnézia<sup>(16)</sup>**

aplikácia	postup	dávka
	iniciálna dávka	2 g v 100 ml FR 1/1 i. v. a 8 h
i. v., p. os	udržiavacia dávka	2 – 4 g/24 h v dávke 30 kvapiek/min 500 mg a 6 – 8 h p. os, max 4 g/24 h

## LITERATÚRA

1. DE RENZO, G.C., ROURA, L.C., FACCHINETTI, F.: Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2017, 30, 2011-2030.
2. ACOG. Practice Bulletin No. 171. Management of preterm labour. *Obstet. Gynecol.*, 2016, 128, 155-164.
3. NIJMAN, T.A.J., VAN VLIET, E.O.G., KOULLALI, B.: Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 2016, 21, 121-128.
4. KACEROVSKÝ, M., KOKRDOVÁ, Z., KOUCKÝ, Z., a kol.: Spontánni predčasný porod – doporučený postup. *Čes. Gynek.*, 2017, 82(2), 160-165.
5. VOGEL, J.P., OLADAPO, O.T., MANU, A.: New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob. Health.*, 2015, 3, 589-590.
6. ONDEROGLU, L.S.: Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1997, 59, 223-228.
7. GOMEZ, R., ROMERO, R., MEDINA, L.: Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 192, 350-359.
8. MELCHOR, J.C., KHALIL, A., WING, D.: Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIG-FBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018, 52(4), 442-451.
9. VAN BAAREN, G.J., VIS, J.Y., WILMS, F.F.: Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet. Gynecol.*, 2014, 123, 1185-1192.
10. MCINTOSH, J., FELTOVICH, H., BERGHELLA, V.: The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women with preterm birth prevention. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2016, 215, B2-B7.
11. NICE Preterm labour and birth. NICE, guideline [NG25]. 2015, Online: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
12. ROXANE, A.V.: Preterm delivery. *Obstetric care*, 2017, 213-219.
13. GYETVAI, K., HANNAH, M.E., HODNETT, E.D.: Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 1999, 94, 869-877.
14. SENTILHES, L., SÉNAT, M.V., ANCEL, P.Y.: Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2017, 210, 217-224.
15. PATEL, S.S., LUDMIR, J.: Drugs for the treatment and prevention of preterm labor. *Clin. Perinatol.*, 2019, 46 (2), 159-172.
16. HÁJEK, Z.: Tokolýza – doporučený postup. *Čes. Gynek.*, 2013, 78, 42-43.
17. FULLERTON, G.M., BLACK, M., SHETTY, A., et al.: Atosiban in the management of preterm labor. *Clinical medicine insights: Women's Health*, 2011, 4, 9-16.
18. REINEBRANT, H.E., PILEGGI-CASTRO, C., ROMERO, C.L.T.: Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015, 5 (6), CD001992.
19. HAMMERS, A.L., SANCHEZ-ROMERO, L., KAUNITZ, A.M.: Antenatal exposure to indomethacin increased the risk of severe intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 212 (4), 505e1-13.
20. FLENADY, V., REINEBRANT, H.E., LIELEY, H.G.: Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014, 6, CD004452.
21. YOUNGER, J.D., REITMAN, E., GALLOS, G.: Tocolysis: Present and future treatment options. *Seminars in Perinatology*. 2017, 41(8), 493-504.
22. CORNETTE, J., DUVEKOT, J.J., ROOS – HESSELINK, J.W., et al.: Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG: An. Inter. J. Obst. Gynecol.*, 2011, 118 (4), 510-515.
23. LEMANCEWICZ, A., LAUDAŃSKA, H., LAUDAŃSKI, H. et al.: Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. *Hum. Reprod.*, 2000, 15(9), 2018-2022.

- 
24. MCNAMARA, H.C., CROWTHER, C.A., BROWN, J.: Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 14 (12), CD011200.
25. LYELL, D.J., PULLEN, K., CAMPBELL, L.: Magnesium sulphate compared with Nifedipine for acute tocolysis of preterm labor. Obstet. Gynecol, 2007, 110, 61-67.
26. CROWTHER, C.A., BROWN, J., MCKINLAY, C.J.D.: Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened labour. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 8, CD001060.

**Adresa:**

MUDr. Rastislav Dudič, PhD.  
Gynekologicko-pôrodnická klinika, LF UPJŠ a UNLP, Košice  
Tr. SNP 1, 040 01 Košice  
e-mail: rastislavdudic.rd@gmail.com