



**Ministerul Sănătății
Comisia Consultativă de
Obstetrică și Ginecologie**



**Colegiul Medicilor din România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie**



**Societatea de Obstetrică
și Ginecologie din România**



**Institutul pentru Ocrotirea Mamei
și Copilului "Alfred Rusescu"
București**

Tocoliza

SERIA GHIDURI CLINICE PENTRU OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

**Ghidul 11/Revizia 0
12.12.2010**

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2010.

Grupul de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reproducă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reproduș, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerea sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul 1524/2009 cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracteristicile și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului de Coordonare.

Ghidurile clinice nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.sogr.ro sau www.ghiduriclinice.ro.

Tipărit la R.A. Monitorul Oficial

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Tocoliza / coord.: prof. dr. Bogdan Marinescu; ed. dr. Andreea Vultur. –

București : Oscar Print, 2011

ISBN 978-973-668-281-0

- I. Marinescu, Bogdan (coord.)
- II. Vultur, Andreea (ed.)

618.2

Cuprins

1	Introducere	1
2	Scop	1
3	Metodologie de elaborare	2
	3.1 Etapele procesului de elaborare	2
	3.2 Principii	2
	3.3 Data reviziei	2
4	Structură	2
5	Evaluare și diagnostic	3
	5.1 Indicațiile și condițiile de inițiere a tocolizei	3
	5.2 Contraindicațiile tocolizei	4
6	Conduita	5
	6.1 Clasificarea tocoliticelor	5
	6.2 Alegerea tocoliticului	6
	6.3 Tocoliza de întreținere	8
7	Urmărire și monitorizare	8
8	Aspecte administrative	9
9	Bibliografie	9
10	Anexe	12
	10.1 Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la București, 10 – 12 decembrie 2010	13
	10.2 Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor.....	14
	10.3 Anexa 3. Administrarea terapiei tocolitice	15

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Prof. Dr. Szabó Béla

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Prof. Dr. Vlad Tica

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Prof. Dr. Bogdan Marinescu

Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului "Alfred Rusescu" București

Prof. Dr. Gabriel Bănceanu

Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii

Dr. Mihai Horga

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator

Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Scriitor

Dr. Andreea Vultur

Membri

Dr. Dorina Codreanu

Dr. Mircea Preda

Mulțumiri

Mulțumiri experților care au revizuit ghidul:

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Dimitrie Mugur Nanu

Mulțumim Fondului ONU pentru Populație pentru sprijinul tehnic și financiar acordat procesului dezvoltării ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie.

Mulțumim Dr. Alexandru Epure pentru coordonarea și integrarea activităților de dezvoltare a ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie.

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare și Evaluare)
AINS	Antiinflamatorii nonsteroidiene
ATI	anestezie terapie intensivă
AV	Alura ventriculară
BCF	Bătăi cardiace fetale
bpm	Batâi pe minut
β	Beta
cm	Centimetru
CU	Contractții uterine
FDA	Food and Drug administration
g	Grame
GTE	Grupului Tehnic de Elaborare (a ghidurilor clinice)
HELLP	(Sindrom) Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets.
HTA	Hipertensiune arterială
HTP	Hipertensiune pulmonară
i.v.	Intravenos
L	Litru
mcg	Micrograme
mEq	Miliechivalenți
mg	Miligrame
Mg	Magneziu
min	Minut
ml	Mililitru
Mm Hg	Milimetri coloană de mercur
Mmol	Milimol
Nr.	Număr
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ONU	Organizația Națiunilor Unite
Pg	Prostaglandine
Pic/ min	Picături pe minut
RCIU	Retard de creștere intrauterină
RPM	Rupere prematură de membrane
TA	Tensiune arterială
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populație)
VG	Vârstă gestațională

1 INTRODUCERE

Nașterea prematură reprezintă cel mai important factor de prognostic negativ pentru evoluția ulterioară a unui făt, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și calitatea vieții. Deși nașterea prematură este definită drept nașterea înainte de 37 de săptămâni de amenoree încheiate, cea mai mare mortalitate și morbiditate este înregistrată la feții născuți înainte de 34 de săptămâni.⁽¹⁾ Prevenirea și tratamentul travaliului prematur devin astfel importante pentru a preveni efectele adverse asupra fătului.⁽²⁾

Incidența nașterii premature în țările dezvoltate este între 8-10%.

În cazul instalării travaliului prematur tocoliza reprezintă o soluție de a obține beneficii pe termen scurt.

Tocoliza reprezintă demersul medicului de inhibare a contracțiilor uterine cu scopul întârzierii travaliului. Tocoliza realizată cu succes înseamnă reducerea contracțiilor uterine la aproximativ 4-6 contracții pe oră fără a se mai înregistra modificări la nivelul colului uterin. Pentru multe paciente aflate în travaliu prematur tocoliza poate să nu reprezinte o soluție. Travaliul poate fi mult prea avansat, de exemplu, sau prelungirea sarcinii ar putea deveni periculoasă datorită infecției intrauterine sau datorită decolării placentare. De asemenea, trebuie luate întotdeauna în considerare efectele adverse asupra mamei.

Tocoliza trebuie indicată de medic în două situații:

- În cazul travaliului prematur în scopul îmbunătățirii prognosticului fetal, în măsura în care întârzierea nașterii se face cu scopul administrării de corticosteroizi sau în vederea transferului mamei către un centru de gradul II sau III.
- În hipertonia uterină (tocoliza acută) în scopul prevenirii complicațiilor (suferința fetală și ruptura uterină) sau pentru a facilita manevra de versiune externă în sarcina la termen. Ghidul de față nu va face referire la acestea din urmă, scopul ghidului fiind acela de a rezuma dovezile existente în ceea ce privește eficiența utilizării tocoliticilor pentru prevenirea nașterii premature, precum și acela de a îndruma medicul în practica zilnică.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza procedura de tocoliză pentru a scădea morbiditatea și mortalitatea fetală datorate nașterii premature.

Ghidul clinic pentru tema Tocoliza se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, precum și medicilor de familie ai căror paciente doresc să procreeze, dar și personalului medical din alte specialități ce se confruntă cu problematica abordată (neonatologie, ATI, neurologie pediatrică).

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicantul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie. A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare al ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii, s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare al ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzia ghidului. Facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost efectuată de un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor conform medicinei bazate pe dovezi, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului. După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de recenzorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la București în perioada 10 – 12 decembrie 2010. Participanții la Întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

3.2 Principii

Acest ghid clinic a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare al elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alături de tărnia afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic se va înțelege medicul de specialitate obstetrică și ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2013 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic
- Conduita (prevenție și tratament)
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Indicațiile și condițiile de inițiere a tocolizei

Standard	În momentul începerii terapiei tocolitice medicul trebuie să excludă următoarele două situații: – mascarea unei patologii subiacente cum ar fi infecția – supra-diagnosticarea travaliului prematur	E
Argumentare	Patologia subiacentă nerecunoscută poate determina complicații materne și fetale iar supra-diagnosticarea travaliului prematur duce la utilizarea nejustificată a tocoliticelor cu consecințele acestora.	
Standard	Medicul trebuie să stabilească clinic diagnosticul de travaliu prematur la o gravidă cu vârsta gestațională între 26 și 37 de săptămâni de amenoree în prezența ambelor condiții enunțate mai jos: – contracții uterine evidențiate de către medic cu o durată de cel puțin 30 de secunde ce apar de cel puțin 4 ori într-un interval de 20 de minute sau/și – modificări de col (scurtarea și/ sau dilatarea colului)	E
Argumentare	Suspiciunea de travaliu prematur trebuie verificată cu atenție deoarece numai în funcție de acest lucru decizia de a interveni va fi luată corect. ⁽¹⁾	
Standard	Starea de bine materno-fetală trebuie confirmată de către medic din punct de vedere anamnestic, clinic și paraclinic.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să inițieze tocoliza în absența membranelor amniocoriale rupte între 26 și 37 SA.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să inițieze tocoliza în prezența membranelor amniocoriale rupte între 26 și 34 SA.	E
Opțiune	Între 35-37 săptămâni de amenoree medicul poate indica utilizarea unui plan de tratament individual (făt relativ maturat pulmonar).	A
Argumentare	Administrarea de corticosteroizi antenatal înainte de 34 săptămâni de amenoree se asociază cu o reducere semnificativă statistic a sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului (OR 0.36,95% CI 0.27-0.48). Administrarea după 34 săptămâni de amenoree nu s-a dovedit a avea semnificație statistică din punctul de vedere al sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului, deși există studii care arată oarecare beneficii. ⁽²⁾	Ia
Recomandare	Pentru a selecta gravidele care nu sunt în travaliu prematur, ca diagnostic diferențial, se recomandă medicului să utilizeze măsurarea ecografică transvaginală a colului și determinarea fibronectinei fetale din fundul de sac vaginal posterior.	A
Argumentare	Cele două teste au o bună valoare predictivă negativă. ^(1, 3) Dacă fibronectina fetală este negativă și la măsurarea cu transductorul vaginal lungimea colului este peste 2.5 cm riscul de travaliu prematur este mic și nu trebuie instituită tocoliza. ⁽⁴⁾	Ia
Standard	Medicul trebuie să utilizeze terapia tocolitică dacă cele câteva zile câștigate vor fi utilizate pentru corticoterapie cu scopul maturării pulmonare fetale sau pentru transferul gravidei către o unitate de gradul II sau III. ⁽⁵⁾	A

Argumentare	<p>Există în prezent cel puțin 17 studii clinice randomizate cuprinzând un total de 2284 de paciente luate în studiu comparându-se tocoliza cu lipsa tratamentului sau placebo⁽⁶⁾. Multe studii au inclus și terapia de menținere a tocolizei numai dacă și după ce contracțiile au încetat. Unele studii au exclus pacientele cu membrane rupte dar în alte studii acestea au fost incluse. Cel mai evaluat tocolitic a fost ritodrinium. Acesta are predominant efecte β2-mimetice, relaxând musculatura în mușchiul uterin, arteriole și bronhii. Alte tocolitice evaluate au fost isoxuprinum-ul, terbutalinum-ul, megnessii sulfas, indometacinum-ul și atosibanul. Utilizarea tocoliticelor a fost asociată cu reducerea procentului de nașteri în 24 de ore (OR 0.47; 95% CI 0.29-0.77), 48 de ore (OR 0.57; 95% CI 0.38-0.83) și 7 zile (OR 0.60; 95% CI 0.38-0.95). Efectul a fost semnificativ statistic pentru beta-agoniști, indometacinum și atosiban, dar nu și pentru megnessii sulfas.</p> <p>Există un singur studiu ce compară utilizarea trinitratului de glicerină cu placebo (33 de paciente), dar mult prea mic pentru a trage niște concluzii⁽⁷⁾. Există de asemenea studii ce compară atosibanul cu placebo⁽⁸⁾. Concluziile acestor studii sunt consistente cu cele prezentate mai sus. Nu există studii placebo-controlate pentru blocanții canalelor de calciu.</p>	Ia Ib
Standard	<p>Atunci când diagnosticul de travaliu prematur a fost stabilit, medicul trebuie să stabilească condițiile de instituire a tocolizei, adică:</p> <ul style="list-style-type: none"> – să stabilească viabilitatea fetală – să determine vârsta gestațională cu cât mai mare exactitate – să excludă suferința fetală prin monitorizare cardiotocografică pe o durată de cel puțin 30 de minute – în caz de ruptură prematură de membrane să recolteze produs biologic pentru culturi cervicale pentru examen bacteriologic, culturi și antibiogramă (vezi ghidul RPM) – să evalueze starea mamei din punct de vedere clinic și paraclinic: istoric, examen clinic și paraclinic 	E
5.2 Contraindicațiile tocolizei		
Standard	<p>Înainte de inițierea tocolizei medicul trebuie să evalueze următoarele contraindicații ale acesteia:</p> <p>Contraindicații absolute:</p> <ul style="list-style-type: none"> – HTA indusă de sarcină formă severă (preeclampsie, eclampsie, sindrom HELLP) – moarte fetală în utero – corioamniotită – decolare de placenta – malformații fetale incompatibile cu viața extrauterină – metroragie importantă – suferință fetală acută diagnosticată ecografic sau prin monitorizare cardiotocografică – sarcina peste 37 săptămâni complete de amenoree – alergii cunoscute la tocoliticul ales <p>Contraindicații relative:</p> <ul style="list-style-type: none"> – travaliu avansat (col șters; dilatația orificiului uterin peste 5 cm) – următoarele boli materne: <ul style="list-style-type: none"> – HTA maternă formă medie – boală cardiacă maternă – hipertiroidism matern – diabet zaharat dezechilibrat 	E
Argumentare	<p>Continuarea cursului sarcinii la gravidele cu preeclampsie, eclampsie sau sindrom HELLP prezintă riscuri crescute de morbiditate și mortalitate maternă.</p> <p>Continuarea cursului sarcinii după moartea fetală în utero prezintă un risc crescut de complicații infecțioase materne.</p>	

Continuarea cursului sarcinii în caz de corioamniotită prezintă un risc crescut de complicații infecțioase fetale și de metroragie în postpartum.

Decolarea de placentă se soldează cu suferință fetală acută și chiar moarte fetală.

Continuarea cursului sarcinii în situația în care fătul prezintă o malformație incompatibilă cu viața extrauterină prezintă un risc crescut pentru complicații materne și nu aduce nici un beneficiu pentru făt.

Continuarea cursului sarcinii în cazul apariției unei hemoragii importante prezintă riscuri crescute de morbiditate și mortalitate maternă.

Continuarea cursului sarcinii în cazul apariției suferinței fetale prezintă un risc crescut de moarte fetală in utero.

Nu există nici un beneficiu documentat al tocolizei pentru fătul la termen în condițiile în care reacțiile adverse materne nu sunt de neglijat.

Administrarea oricărui medicament pentru care sunt documentate antecedente alergice predispune la reacții anafilactice potențial amenințătoare de viață.

Tocoliticele prezintă efecte adverse așa încât terapia tocolitică este indicată doar după examinarea atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale. În cazul sarcinilor cu făt considerat neviabil (VG sub 23 săptămâni complete de amenoree) terapia tocolitică nu este în general indicată deoarece potențialul acestora de prelungire a duratei sarcinii este limitat și fătul are șanse foarte mici de supraviețuire. În cazul sarcinilor cu VG peste 34 săptămâni complete de amenoree riscul mortalității și morbidității neonatale este redus și terapia tocolitică nu este indicată de rutină datorită potențialelor complicații materne.

În cazul feților cu RCIU există un echilibru fragil între riscul de afectare severă sau deces in utero și riscul prematurității iar administrarea tocoliticelor este permisă doar atunci când examinarea ecografică Doppler a arterelor ombilicale arată flux diastolic prezent, pentru a întârzia nașterea până la obținerea efectului corticosteroizilor administrați la mamă.

Eficiența tocoliticelor în travaliul avansat este redusă⁽⁹⁾, dar administrarea acestora poate fi luată în considerare pentru câștigarea timpului necesar transferului gravidei într-o unitate de nivel superior.

Datorită potențialului frecventelor complicații materne determinate de efectele secundare cardiovasculare și metabolice ale majorității tocoliticelor, administrarea acestora trebuie luată în considerare cu deosebită prudență în cazul existenței oricărei patologii materne (asociată sarcinii sau indusă de sarcină) a cărei evoluție este agravată de administrarea tocoliticelor.

Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicațiile absolute ale tocolizei enumerate anterior.	E
Argumentare	Nerespectarea acestor contraindicații determină creșterea morbidității materne fără obținerea de beneficii fetale.	

6 CONDUITA

6.1 Clasificarea tocoliticelor

Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice una dintre următoarele categorii de tocolitice: <ul style="list-style-type: none">– β2-simpatomimetice– blocanți ai canalelor de calciu– antagoniști ai receptorilor de oxitocină– sulfat de magneziu– inhibitori ai sintezei de prostaglandine– donori de oxid nitric	A
Argumentare	Fiecare dintre aceste categorii și-a dovedit eficiența în realizarea tocolizei în cadrul studiilor clinice randomizate. ⁽²⁾	Ib

6.2 Alegerea tocoliticului

Standard	De primă intenție medicul trebuie să utilizeze ca medicație tocolitică una din următoarele clase de medicamente: blocați ai canalelor de calciu (nifedipinum), blocați ai receptorilor de oxitocină (atosiban) sau β 2-simpatomimetice (conform Anexei 3)	A
Argumentări	<p>Atosibanul sau nifedipinum-ul par a fi preferate întrucât au efecte adverse mai puține și eficacitate comparabilă. Atosibanul este licențiat pentru utilizarea sa în acest scop pe când nifedipinum-ul nu.⁽¹⁾</p> <p>β2-simpatomimeticele au o frecvență destul de mare de efecte adverse neplăcute pentru gravidă și uneori severe.</p> <p>Efectele adverse ale β2-simpatomimeticele comparativ cu lipsa tratamentului sau placebo includ palpitații (48% la β-agoniști versus 5% la cazurile control), tremor (39% versus 4%), greață (20% versus 12%), cefalee (23% versus 6%) și dureri precordiale (10% versus 1%)⁽²⁾. Au fost raportate și efecte adverse severe (un număr mic de decese materne la pacientele care urmau acest tratament). Edemul pulmonar reprezintă de asemenea o complicație severă, asociat de obicei cu o hidratare intensivă. A fost raportat în cadrul unui studiu clinic⁽²⁾ un singur caz de edem pulmonar la 852 de paciente intrate în studiu. Pentru alte clase de tocolitice (magnesii sulfas, indometacinum sau atosiban) au fost raportate mai puține efecte adverse și cu o frecvență mai mică de apariție⁽²⁾. De exemplu, pentru magnesii sulfas 7% din paciente au întrerupt tratamentul comparativ cu niciuna pentru placebo și niciuna din paciente nu a întrerupt tratamentul cu indometacinum. Pentru atosiban, singurul efect advers documentat este greața (11% față de 5% pentru placebo).⁽³⁾</p> <p>Atosibanul a fost comparat cu trei β-mimetice diferite (ritodrinum, salbutamolul și terbutalinum) într-un studiu multicentric cuprinzând 733 de paciente.⁽⁴⁻⁶⁾ Studiul a demonstrat că există o mică diferență între medicamente în ceea ce privește întârzierea nașterii. La pacientele la care a fost administrat atosiban 317/361 (88%) nu născuseră la 48 de ore de la administrare, comparativ cu 330/372 (89%) la care a fost administrat un β-mimetic (RR 0.99; 95% CI 0.94-1.04), în timp ce, la 7 zile, 287/361 (80%) nu născuseră încă comparativ cu 288/372 (77%) (RR 1.03; 95% CI 0.20-1.40). Atosibanul a fost asociat însă cu mai puține efecte adverse decât β-mimeticele, cum ar fi dureri precordiale (1% pentru atosiban comparativ cu 5% pentru β-mimetice), palpitații (2% versus 16%), tahicardie (6% versus 76%), hipotensiune (3% versus 6%), dispnee (0.3% versus 7%), greață (12% versus 16%), vărsături (7% versus 22%) și cefalee (10% versus 19%).⁽⁶⁾ A existat un singur caz de edem pulmonar la grupul cu atosiban (la o pacientă care primise salbutamolul pentru șapte zile), și două cazuri la grupul cu β-mimetice.</p> <p>Ritodrinum a fost comparată cu atosibanul, nifedipinumul, nitroglicerinum și indometacinumul în câteva studii randomizate. Există două studii clinice comparând nifedipinul versus β-mimetice⁽⁷⁻⁸⁾ care au ajuns la concluzii similare. În ambele studii nu există suficiente date pentru a concluziona asupra mortalității neonatale. Nifedipinumul a fost asociat cu o șansă mai mare de a nu se produce nașterea în 48 de ore, un risc mai mic de sindrom de detresă respiratorie sau admisie în secția de terapie intensivă și mai puține efecte adverse materne decât β-mimeticul, respectiv ritodrinum. Există un singur studiu⁽⁸⁾ unde s-au raportat mai puține cazuri de întreruperi ale tratamentului datorate efectelor adverse în cazul nifedipinumului comparativ cu β-mimetice (0% versus 7%). Un alt studiu a raportat mai puține efecte adverse la pacientele aflate sub terapie cu nifedipinum decât cele aflate sub terapie cu ritodrinum (16% versus 45%)⁽⁷⁾ O meta-analiză Cochrane recentă (11 trialuri și 870 de paciente) a analizat blocații canalelor de calciu comparativ cu alți agenți tocolitici, în principal β-mimetice.⁽⁹⁾ Studiul a demonstrat de asemenea că utilizarea blocantelor canalelor de calciu se asociază cu scăderea numărului de paciente ce nasc în interval de 48 de ore (RR 0.73; 95% CI 0.54-0.98) precum și a celor ce nasc în decurs de șapte zile (RR 0.76; 95% CI 0.59-0.99). Cu toate acestea, utilizarea tocoliticului nu s-a asociat și cu scăderea numărului de nașteri înainte de 34 de săptămâni de amenoree (RR 0.84; 95% CI 0.70-1.02) sau înainte de 37 de săptămâni de amenoree (RR 0.91; 95% CI 0.79-1.06) și nu s-a înregistrat nici un efect semnificativ asupra mortalității perinatale (RR 1.39; 95% CI 0.60-3.24). Blocații canalelor de calciu par să se asociază cu reducerea riscului de detresă respiratorie (RR 0.64; CI 0.45-0.91) și a icterului neonatal (RR 0.73; 95% CI 0.57-0.93), comparativ cu alte tocolitice. În cazul utilizării nifedipinumului există studii unde a fost sugerat un risc teoretic de afectare a circulației fetale sau placentare.⁽¹⁰⁾ Deși acest lucru nu a fost confirmat cu date clinice, se consideră în prezent că sunt necesare mai multe date în ceea ce privește siguranța administrării sale, atât pe termen scurt cât și pe termen lung.</p> <p>Un alt studiu recent a comparat donorii de oxid nitric (în principal nitroglicerinum) cu alți agenți tocolitici: ritodrinum, magnesii sulfas și beta-blocați (4 trialuri, 433 de paciente).⁽¹¹⁾</p>	Ia Ia Ia Ib

	Deși nu există date suficiente pentru a trasa o concluzie clară despre eficacitatea comparativă a acestor agenți, donorii de oxid nitric par să se asocieze cu mai puține efecte adverse materne.	
	Trei studii clinice (209 paciente) au comparat indometacinumul cu β -mimetice ⁽¹²⁻¹⁴⁾ . Nu există date suficiente pentru a trage o concluzie clară despre diferențele care ar exista în ceea ce privește eficacitatea, dar indometacinumul pare a avea mai puține efecte adverse decât β -mimeticele. Există însă unele suspiciuni legate de eventuale riscuri pentru făt în ceea ce privește administrarea de indometacinum: închiderea prematură a canalului arterial, vasoconstricție cerebrală și renală, enterocolită necrozantă – toate legate de administrarea de doze mari și expunere prelungită. ^(15,16) Antiinflamatoarele nonsteroidiene nu se recomandă astfel în practica curentă până nu vor fi disponibile date noi.	Ib
	Concluzionând, dacă pacienta necesită terapie tocolitică, ritodrinum-ul nu pare să mai reprezinte medicația de primă alegere. Alternativele de genul atosiban sau nifedipinum par să aibă eficacitate comparabilă în ceea ce privește întârzierea nașterii cu câteva zile și mai puține efecte adverse materne. Rămâne încă incert dacă există avantaje substanțiale și în ceea ce privește prognosticul fetal sau neonatal. ⁽¹⁾	Ia
Standard	În cazul în care optează pentru administrarea blocanților de calciu per os medicul trebuie să le indice sub formă de nifedipinum, comprimate de 10 mg conform protocoalelor detaliate în Anexa 3.	A
Argumentare	Blocanții canalelor de calciu au mai puține efecte adverse decât β_2 -simpatomimeticele și, după ultimele studii, aceeași potență terapeutică cu acestea, fiind în ultimul timp tot mai mult preferate ⁽⁹⁾	Ia
Standard	În cazul în care optează pentru administrarea β_2 -simpatomimeticele medicul trebuie să le indice conform protocoalelor detaliate în Anexa 3.	A
Argumentare	β_2 -simpatomimeticele sunt eficiente în prelungirea sarcinii cu 48 ore, în acest fel fiind de folos în obținerea timpului necesar pentru exercitarea efectului de maturare pulmonară fetală al corticosteroizilor administrați la mamă ⁽²⁹⁾	Ia
Standard	Medicul trebuie să prevină pacienta despre apariția efectelor adverse ale β_2 -simpatomimeticele, mai ales a palpitațiilor.	A
Argumentare	β_2 -simpatomimeticele au o frecvență destul de mare de efecte adverse neplăcute pentru gravidă și uneori severe. Efectele adverse ale β_2 -simpatomimeticele comparativ cu lipsa tratamentului sau placebo includ palpitații (48% la β -agoniști versus 5% la cazurile control), tremor (39% versus 4%), greață (20% versus 12%), cefalee (23% versus 6%) și dureri precordiale (10% versus 1%). Au fost raportate și efecte adverse severe (un număr mic de decese materne la pacientele care urmau acest tratament). Edemul pulmonar reprezintă de asemenea o complicație severă, asociat de obicei cu o hidratare intensivă. A fost raportat în cadrul unui studiu clinic un singur caz de edem pulmonar la 852 de paciente intrate în studiu ^(2, 5)	Ia
Standard	În cazul în care optează pentru administrarea antagoniștilor de oxitocină (Atosiban), medicul trebuie să îl indice conform protocoalelor detaliate în Anexa 3.	A
Argumentare	Atosibanul a fost comparat cu trei β -mimetice diferite (ritodrinum, salbutamolul-ul și terbutalinum) într-un studiu multicentric cuprinzând 733 de paciente. ^(5, 6) Studiul a demonstrat că nu există diferențe statistice semnificative între medicamente în ceea ce privește întârzierea nașterii, dar antagoniștii de oxitocin au foarte puține efecte adverse comparativ cu β_2 -simpatomimeticele. ⁽²²⁾ Pentru atosiban, singurul efect advers documentat este greața (11% față de 5% pentru placebo). ⁽³⁾	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea de inhibitori ai sintezei prostaglandinelor, sub formă de indometacinum, supozitoare, ca terapie tocolitică alternativă conform protocoalelor din Anexa 3.	A
Argumentare	Inhibitorii sintezei PG sunt eficienți în realizarea tocolizei, având puține efecte adverse materne. ⁽²³⁾	Ia

Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea inhibitorilor sintezei PG la vârste gestaționale de la și peste 32 săptămâni de amenoree.	B
Argumentare	Sunt strict contraindicați pentru că determină închiderea prematură a canalului arterial la făt. ^(15, 16)	III
Recomandare	I se recomandă medicului să nu indice de rutină utilizarea de magneșii sulfas, în scop tocolitic.	A
Argumentare	Magneșii sulfas s-a dovedit ineficient în prelungirea duratei sarcinii. ⁽²⁴⁾	Ia
Opțiune	Medicul poate indica donorii de oxid nitric (nitrogliceriniu – gliceril-trinitrat, isosorbid) ca agenți tocolitici.	A
Argumentare	Uzul lor este limitat de complianța redusă a pacienților datorită efectelor adverse (cefalee, hipotensiune), iar la ora actuală nu există suficiente studii care să susțină utilizarea acestora. ⁽²⁵⁾	Ia

6.3 Tocoliza de întreținere

Recomandare	Se recomandă medicului să nu administreze medicație tocolitică de întreținere, de rutină.	A
Argumentare	Datele oferite până acum de analize sistematice cu privire la utilizarea sau nu a β-mimeticilor per os (220 de pacienți) ⁽¹⁷⁾ , a terapiei cu magneziu per os (100 de pacienți) ⁽¹⁸⁾ sau a oricărui tip de tocoliză de întreținere ⁽¹⁹⁾ nu au oferit date clare cu privire la eficacitatea acestora în ceea ce privește prevenirea nașterii premature sau în ceea ce privește consecințele acesteia după amenințarea de naștere prematură. Există în plus un studiu care a comparat atosibanul subcutanat cu placebo. ⁽²⁰⁾ Deși atosibanul a întârziat următorul episod de travaliu prematur, nu există date suficiente cu privire la alți parametri de prognostic. Nu există suficiente date pentru a concluziona dacă este sau nu utilă tocoliza de întreținere după episodul de travaliu prematur. Din aceste motive terapia de întreținere nu se recomandă de rutină.	Ia

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze cu atenție atât gravida cât și fătul pe tot parcursul administrării tocoliticului: <ul style="list-style-type: none"> – monitorizare clinică și cardiotocografică până la amendarea contracțiilor – termometrizare de 4 ori pe zi – TA, AV și CU după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> – La interval de 30 min (primele 2-4 ore), apoi – La interval de 2 ore (primele 24 ore), apoi La interval de 6 ore	E
Argumentare	Metoda de monitorizare mai sus menționată reprezintă o experiență de buna practică medicală recomandată și aprobată de Colegiul Britanic de Obstetrică și Ginecologie. ⁽¹⁾	
Standard	În funcție de tocoliticul ales medicul trebuie să monitorizeze atent apariția și agravarea efectelor adverse specifice fiecărui tocolitic în parte (vezi Anexa 3)	E

Standard	<p>În cazul utilizării Magnesii Sulfas ca tocolitic medicul va monitoriza următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - semne vitale maternelor (TA, AV, Frecvență respirații): <ul style="list-style-type: none"> - La fiecare 15 min în primele 2 ore - La fiecare 30 min în următoarele 2 ore - Apoi la fiecare 60 min pe tot parcursul perfuziei cu Magnesii Sulfas - BCF continuu - nivelul magneziului seric în funcție de doză, la minim 2 ore - la fiecare 60 min pe tot parcursul perfuziei cu Magnesii Sulfas: <ul style="list-style-type: none"> - intrările și eliminări de lichide - proteinele urinare - reflexele osteo-tendinoase - prezența cefaleei, tulburărilor vizuale sau durerilor epigastrice 	E
Opțiune	<p>Dacă episodul amenințării de naștere prematură a fost depășit, medicul poate să aibă în vedere externarea în următoarele condiții:</p> <ul style="list-style-type: none"> - col scurtat - sarcină unică - acces facil la spital - suport social la domiciliu (transport la orice oră, telefon) - activitate zilnică limitată - complianță bună 	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Standard	Fiecare unitate medicală publică sau privată care utilizează tocolitice își va redacta protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Tocoliza trebuie inițiată doar în spital și doar de către medicul familiarizat cu implicațiile și potențialele ei complicații.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline No.1 (B) October 2002
2. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Crowther C, Duley LMM, Hodnett E, et al. Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.

Evaluare și diagnostic

1. Gian Carlo Di Renzo, Lluís Cabero Roura and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on "Preterm Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J. Perinat. Med. 34 (2006) 359-366.
2. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:335-44.
3. Goepfert AR, RL Goldenberg, B Mercer, J Iams, P Meis, A Moawad, E Thom, JP VanDorsten, SN Caritis, G Thurnau, M Miodovnik, M Dombrowski, JM Roberts, D McNellis: The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units network. Am J Obstet Gynecol 183 (2000) 1480.
4. SOGC Clinical Practice Guidelines 102. Ultrasound cervical assessment in predicting preterm birth. J SOGC 23 (2001) 418.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline No.1 (B) October 2002.
6. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labour: a systematic review. Obstet Gynecol 1999; 94:869-77.

7. Smith GN, Walker MC, Mc Grath MJ. Randomized double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:739-9.
8. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
9. Gabbe: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 5th ed. Diagnosis of Preterm Labor.
10. The Royal Women's Hospital Clinical Practice Guidelines. Labour: Preterm – Tocolysis. 2006 www.rwh.org.au
11. Clinical Guidelines King Edward Memorial Hospital Perth Western Australia. Preterm labour. 2005. Guideline No B 2.5
12. Berghella V, JE Tolosa, K Kuhlman, S Weiner, RJ Bolognese, RJ Wapner: Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 177 (1997) 723
13. Ultrasound Cervical Length for the Prediction of Preterm Labor: <http://www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=956>
14. Peaceman AM, WW Andrews, JM Thorp, SP Cliver, A Lukes, JD Iams, L Coultrip, N Eriksen, RH Holbrook, J Elliott, C Ingardia, M Pietrantonio: Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 177(1997)13

Conduita

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour. Clinical Guideline No.1 (B) October 2002.
2. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labour: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94:869-77.
3. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
4. 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. *BJOG* 2001; 108: 133-42.
5. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labour: a multicentric effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191-9.
6. French/ Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 177-85.
7. Oei SG, Mol BW, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 783-8.
8. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 840-7.
9. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3).
10. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal haemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1003-8.
11. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3).
12. Morales WJ, Smith SG, Angel JL, O'Brien Wf, Knuppel RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labour: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 567-72.
13. Besiger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 981-6.
14. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labour. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1093-7.
15. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labour: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 141-6.
16. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Keller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labour. *N Engl J Med* 1993 329: 1602-7.
17. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labour: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 313-7.
18. Crowther CA, Moore V. Magnesium for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Databases Syst Rev* 2001; (1).

19. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-90.
20. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1184-90.
21. King, J.F., Flenady, V.J., Papatsonis, D.N.M., Dekker, G.A., Carbonne, B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. no.: CD002255.
22. Coomarasamy, A., Knox, E.M., Gee, H., Khan, K.S. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. 21/11/2002
23. King, J., Flenady, V., Cole, S., Thornton, S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006
24. Crowther, C.A., Hiller, J.E., Doyle, L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006.
25. Duckkit, K., Thornton, S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006
26. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005938. DOI: 10.1002/14651858.CD005938.
27. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.
28. Naik Gaunekar N, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI: 10.1002/14651858.CD004071.
29. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub2

Urmărire și monitorizare

1. The Royal Women's Hospital. Labour: Preterm – Tocolysis. *Clinical Practice Guidelines*; last updated 09-Aug-2006

Anexe

1. Tocolytic drugs for women in preterm labour – Royal College of Obstetricians and Gynecologists
2. *Obstetrics & Gynecology*: October 1999 – Volume 94 – Issue 4 – p 572-576
3. Maternal and Fetal Cardiovascular Effects of Transdermal Glyceryl Trinitrate and Intravenous Ritodrine; Black, Rebecca S. MB BChir; Less, Cristoph; Thompson, Catherine PhD; Pickles, Andrew PhD; Campbell, Stuart

10 ANEXE

Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la București, 10 – 12 decembrie 2010

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Anexa 3. Administrarea terapiei tocolitice

10.1 Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la București, 10 – 12 decembrie 2010

Prof. Dr. Virgil Ancăr, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Pantelimon" București

Dr. Stelian Bafani, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Dr. Metin Beghim, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

Conf. Dr. Elena Iolanda Blidaru, Clinica Obstetrică-Ginecologie II, Maternitatea "Cuza Voda" Iași

Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Clinica Obstetrică-Ginecologie III, Maternitatea „Elena-Doamna” Iași

Dr. Gabriela Caracostea, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Județean Universitar de Urgență Cluj-Napoca

Dr. Bogdan Călinescu, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Prof. Dr. Petru Chitulea, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Oradea

Dr. Dorina Codreanu, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Panait Sârbu" București

Dr. Anca Teodora Constantin, Ministerul Sănătății

SL Dr. Gheorghe Cruciatic, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Județean Universitar de Urgență Cluj-Napoca

Ana Derumeaux, UNFPA

Dr. Gabriela Dumitru, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Dr. Alexandru Epure, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas "Acad. N. Cajal" București

Prof. Dr. Mihai Georgescu Brăila, Clinica Obstetrică-Ginecologie II, Spitalul Universitar Craiova

Conf. Dr. Dorin Grigoraș, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr. Dumitru Popescu" Timișoara

Dr. Mihai Horga, Institutul Est European de Sănătate a Reproducerii

Prof. Dr. Vasile Valerică Horhoianu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar București

Dr. Raluca Ioan, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Dr. Cristian Anton Irimie, Ministerul Sănătății

Alexandru Costin Ispas, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas "Acad. N. Cajal" București

Prof. Dr. Bogdan Marinescu, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Panait Sârbu" București

Dr. Claudia Mehedințu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas "Acad. N. Cajal" București

Dr. Doina Mihăilescu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență "Elias" București

Prof. Dr. Dimitrie Nanu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas "Acad. N. Cajal" București

Prof. Dr. Liliana Novac, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" Craiova

Conf. Dr. Anca Pătrașcu, Clinica Obstetrică-Ginecologie II, Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" Craiova

Dr. Mircea Gabriel Preda, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Panait Sârbu" București

Prof. Dr. Zenovia Florentina Pricop, Clinica Obstetrică-Ginecologie III „Elena-Doamna” Iași

Conf. Dr. Lucian Pușcașiu, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

Conf. Dr. Manuela Cristina Russu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul "Dr. I. Cantacuzino" București

Prof. Dr. Florin Stamatian, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Județean Universitar de Urgență Cluj-Napoca

Conf. Dr. Anca Stănescu, Maternitatea "Bucur", Spitalul Clinic de Urgență „Sf Ioan” București

Prof. Dr. Silvia Stoicescu, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Conf. Dr. Nicolae Suciuc, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Prof. Dr. Béla Szabó, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

Dr. Alma Ștefănescu, IOMC, Maternitatea "Polizu" București

Dr. Roxana Șucu, Clinica Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic Caritas "Acad. N. Cajal" București

Prof. Dr. Vlad Tica, Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța

Dr. Andreea Vultur, Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Panait Sârbu" București

10.2 Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu

10.3 Anexa 3. Administrarea terapiei tocolitice

	ATOSIBAN-nu are DCI (Tractocile, Antocin)
Indicații	<p>Flacon 37.5 mg/5ml sau 6.75 mg/0.9 ml</p> <p>Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - contracții uterine regulate, cu durata de cel puțin 30 secunde, cu o frecvență de ≥ 4 în 30 minute - dilatație cervicală de 1 până la 3 cm (0-3 cm la nulipare) și ștergere a colului uterin de $\geq 50\%$ - vârsta ≥ 18 ani - vârsta sarcinii cuprinsă între 24 și 33 de săptămâni complete de amenoree - frecvență normală a bătăilor cardiace fetale
Doza pentru adulți	<ul style="list-style-type: none"> - 6.75 mg atosiban în bolus i.v. administrat in bolus în interval de 1 minut, apoi - perfuzie de încărcare cu un ritm de 18 mg/oră(300 mcg atosiban/ min) timp de 3 ore, apoi - perfuzie de întreținere cu un ritm de 6 mg/ oră (100 mcg atosiban/ min) până la 48 ore <p>Doza totală administrată în decursul unui ciclu terapeutic complet nu trebuie să depășească 330,75 mg.</p> <p>Cel mult 3 repetari ale ciclului terapeutic</p>
Contraindicații	<ul style="list-style-type: none"> - vârsta gestațională mai mică de 24 sau mai mare de 33 de săptămâni complete de amenoree - ruptură prematură de membrane la > 30 săptămâni de amenoree - frecvență anormală a bătăilor cardiace fetale - hemoragie uterină ante-partum, care impune naștere imediată - eclampsie sau preeclampsie severă, care impune naștere imediată - moarte fetală intrauterină - suspiciune de infecție intrauterină - placentă praevia - dezlipire de placentă - orice altă afecțiune a mamei sau fătului, în condițiile căreia menținerea sarcinii prezintă risc crescut - hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
Interacțiuni	nu
Sarcină și alăptare	date insuficiente
Atenție!	<p><u>Efecte adverse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - greață - cefalee - amețeli - tahicardie - posibila hemoragie in postpartum <p>Necesita cardiocografie în timpul administrării</p> <p>Precauție la insuficiența hepatică și renală</p> <p>Cântărire beneficiu tocoliză versus risc corioamniotită la suspiciunea de membrane rupte.</p>

	NIFEDIPINUM
Indicații	Tablete de 10mg, 20mg Capsule de 10mg, 20mg Tablete 20mg retard Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte
Doza pentru adulți	Tocoliza acută ⁽¹⁾ : - Inițial sublingual: 10 mg la fiecare 15 min în prima oră, până la oprirea contracțiilor Tocoliza de întreținere ⁽¹⁾ : - 60-160 mg/zi nifedipinum cu eliberare lentă în funcție de prezența și intensitatea contracțiilor uterine
Contraindicații	- alergie la Nifedipinum - cardiopatii severe (HTP, tahiaritmie) - puls peste 120bpm - TA < 90mmHg sistolica - frecvență respiratorie > 30/min - frecvență cardiacă > 170/min - cefalee agravată - vomă persistentă - durere precordială/ dispnee - concomitența folosirii: 1. salbutamolului, mai ales i.v. 2. MgSO ₄ 3. antihipertensivelor 4. nitraților
Interacțiuni	- efectul hipotensor poate fi potențat de alte antihipertensive - administrarea simultană a digoxinum poate crește nivelul plasmatic al acesteia - cimetidinum crește nivelul plasmatic al nifedipinei - rifampicinum crește eficacitatea nifedipinei - sucul de grapefruit administrat concomitent inhibă metabolismul nifedipinum-ului determinând concentrații crescute ale acesteia
Sarcină și alăptare	categoria C
Atenție!	<u>Efecte adverse:</u> - tahicardie, palpitații, hiperemie facială - cefalee, amețeli - greață, vărsături Atenție la: – AV > 120/min – TA sistolică < 90 mmHg – Respirații > 30/ min – Senzație de lipsă de aer – Cefalee progresivă – Vomă persistentă – Precordialgii – Progresia travaliului

	HEXOPRENALINUM (GYNIPRAL)
Indicații	Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte Fiolă de 5 ml soluție injectabilă concentrată conținând 0.025 mg sulfat de hexoprenalinum
Doza pentru adulți	<ul style="list-style-type: none"> - Tocoliza acută: 10 mcg diluat cu ser fiziologic sau soluție glucozată până la 10 ml se administrează i.v. timp de 5-10 min. În continuare, dacă este necesar, se administrează prin perfuzie 0.3 mcg/min. - Tocoliza masivă: se va începe tratamentul cu 10 mcg ca doză de atac, i.v. lent, urmată de o perfuzie de 0.3 mcg/min. O altă alternativă este administrarea unei perfuzii de 0.3 mcg/min de fără o injecție prealabilă a dozei de atac. Administrarea ca perfuzie (20 picături = 1 ml, calculat pentru trusele de perfuzie obișnuite). Concentrat pentru prepararea perfuziei (în 500 ml ser fiziologic sau soluție glucoză 5%). Doza: 0.3 mcg/min Nr. Fiole Nr. Picături 1 (25 mcg) 120 pic/ min 2 (50 mcg) 60 pic/ min 3 (75 mcg) 40 pic/ min 4 (100 mcg) 30 pic/ min - Tocoliza pe termen lung: doza recomandată este de 0.075 mcg/ min. Concentrat pentru prepararea de perfuzie (în 500 ml ser fiziologic izoton cu sângele sau soluție 5% glucoză; doza: 0.075 mcg/ min Nr. Fiole Nr. Picături 1 (25 mcg) 30 pic/ min 2 (50 mcg) 15 pic/ min <p>Observație: dozele menționate mai sus sunt doar instrucțiuni generale, tocoliza necesitând o adaptare individuală pentru fiecare pacientă tratată.</p>
Contraindicații	<p>- aceleași ca pentru nifedipinum</p> <p>Contraindicații speciale:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipertiroidism - afecțiuni cardiace (aritmii tahicardice, miocardite, stenoză aortică subvalvulară hipertrofică, defecte de valvă mitrală) - afecțiuni severe hepatice și renale - glaucomul cu unghi închis
Interacțiuni	<ul style="list-style-type: none"> - blocanții receptorilor beta neselectivi reduc sau anulează acțiunea Gynipralum-ului - metilxantinele (ca teofilina) intensifică acțiunea Gynipralum-ului - efectul hipoglicemiant al medicamentelor antidiabetice este redus de Gynipralum - administrarea concomitentă a altor medicamente cu activitate simpatomimetică cum sunt anumite medicamente pentru circulație sau agenți antiasmatici trebuie evitată deoarece aceasta poate produce efecte de supradozare - nu trebuie folosit concomitent cu alcaloizii ergotaminici - nu trebuie administrat concomitent cu preparate care conțin calciu sau vitamina D, cu dihidrotahisterol sau cu mineralocorticoizi
Sarcină și alăptare	Catgoria ? (neclasificat de FDA)
Atenție!	<p><u>Efecte adverse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - edem pulmonar - durere precordială - ischemie miocardică - hipotensiune - aritmii - insuficiență cardiacă - hipopotasemie - hiperglicemie - dispnee - greață, vărsături - febră - moarte fetală/ maternă - taicardie fetală - hipotensiune fetală - hiperinsulinemie fetală

	TERBUTALINUM
Indicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum Fiolă de 1 ml soluție injectabilă conținând 1 mg de terbutalinum
Doza pentru adulți	- 5 fiole în 500 ml soluție glucozată 5%, 10 picături/ min - se crește doza cu câte 10 picături/ min la fiecare 20min până la 80 picături/ min sau până la amendarea contracțiilor - se menține doza eficace timp de 12-24 ore după care se reduce gradual cu câte 10 picături/ minut până la suprimare
Contraindicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Interacțiuni	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Sarcină și alăptare	Categoria B
Atenție	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum

	RITODRINUM
Indicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Doza pentru adulți	- 150 mg ritodrinum în 500 ml soluție glucozată 5% (0.3 mg/ml) - doza de start: 50 mcg/ min; se crește doza cu 50 mcg/ min la fiecare 10 minute până la încetarea contracțiilor, până la apariția efectelor adverse sau până la doza maximă de 350 mcg/ min - după încetarea contracțiilor se scade doza cu 50 mcg la fiecare 30 min până la obținerea celei mai mici doze eficiente
Contraindicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Interacțiuni	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Sarcină și alăptare	Categoria B
Atenție	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum

	SALBUTAMOLUM
Indicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum Fiolă de 5ml ce conține 5mg de salbutamol
Doza pentru adulți	- 5mg de salbutamol se adaugă în 100ml de soluție de clorură de sodiu 0.9% pentru a obține o soluție de 50 mcg/ ml - se utilizează administrarea cu ajutorul injectomatului: salbutamol 50 mcg/ ml la o rată de perfuzie de 12 ml/ oră (=10 mcg/ min) și se crește doza cu 4 ml/ oră (= 3.3 mcg/ min) la fiecare 30 min până la încetarea contracțiilor, sau până când pulsul matern atinge 120 bpm, sau până la un maxim de 36 ml/ oră (30 mcg/ min)
Contraindicații	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Interacțiuni	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum
Sarcină și alăptare	Categoria C
Atenție	Aceleași ca și pentru hexoprenalinum

	INDOMETACINUM
Indicații	Supozitoare conținând 50 mg Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte
Doza pentru adulți	- 100 mg intrarectal la 12 ore - 4 supozitoare sunt de obicei suficiente - doza maximă admisă este de 400 mg într-un interval de 48 de ore
Contraindicații	Materne: - leziuni preexistente gastrointestinal - alergii cunoscute la aspirină sau alte AINS - tulburări de coagulare sau terapie trombolitică - disfuncție hepatică sau renală Fetale: - vârstă gestațională peste 32 de săptămâni de amenoree - oligohidramnios preexistent
Interacțiuni	Indometacinum-ul accentuează efectele anticoagulantelor cumarinice (interacțiuni de deplasare); diminuează efectele anticonvulsivantelor, antiparkinsonienelor, efectul antihipertensiv al beta-adrenoliticelor, captoprilului-ului, furosemidum, tiazidelor, prazosinului-ului. Probenecidum-ul accentuează și prelungeste efectul indometacinum-ului; asocierea cu litiu determină creșterea litemiei și a efectelor toxice determinate de aceasta; cu amine simpatomimetice dă hipertensiune severă.
Sarcină și alăptare	Categoria C
Atenție!	Efecte adverse: - cefalee (relativ frecvent) - amețeli - anorexie - iritație rectală și reacții alergice - cazuri izolate de hepatită, glomerulonefrită și reacții hematologice

	MAGNESII SULFAS (SULFATUL DE MAGNEZIU)
Indicații	Fiole conținând 2 g sulfat de magneziu/ 2 ml Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte
Doza pentru adulți	- doza de încărcare: 4g sulfat de Mg în 100 ml sol Ringer lactat pe parcursul a 20 min - ulterior se cresc dozele cu 0.5g la fiecare 15 min până la o doză maximă de 4g/oră până când pacienta mai prezintă maxim 1 contracție la 10 min sau se atinge doza maximă - doza maximă (4g/ oră) se poate menține până la 48 ore - doza terapeutică în sânge este de 2-3 mmol/ L sau 4-6 mEq/ L
Contraindicații	- reacție alergică - boala Addison - hepatită - miastenia gravis - insuficiență renală severă - deprimare respiratorie - bloc atrio-ventricular - leziuni miocardice, hipotensiune arterială
Interacțiuni	- potențează efectul curarizantelor - prudență în asocierea cu barbiturice și alte hipnotice sau anestezice generale (risc crescut de deprimare centrală)
Sarcină și alăptare	Categoria B
Atenție!	Precauții/ Interacțiuni: - toxicitate potențată în caz de disfuncție renală - precauție la pacienți digitalizați - frecvent scade alura ventriculară - poate fi potențat de nifedipinum, iar administrate împreună accentuează blocada neuromusculară - potențează efectele hipnoticelor și sedativelor - accentuează efectul toxic al β -mimeticilor Semnele de intoxicație: - scăderea reflexelor osteotendinoase - sedare, stare confuzională - dispnee - hiperemie facială, transpirații - hipotensiune - colaps cardio-circulator - stop cardiac Se anunță medicul de urgență dacă apar: - respirații < 16/min - diureză < 30 ml/oră - trombocitopenie - traseu BCF anormal

	TRINITRATUL DE GLICERINĂ (NITROGLICERINUM)
Indicații	Sistem transdermic cu eliberare 0.4 mg/ oră Indicat pentru întârzierea iminenței de naștere prematură la gravidele adulte
Doza pentru adulți	- se administrează înainte 500 ml soluție Ringer timp de 30-60 min pentru a preveni eventualul efect hipotensor masiv - plasture de 10mg trinitrat de glicerină aplicat transdermic cu repetarea dozei la 1 oră dacă persistă contracțiile (doza maximă: 20mg în 24 ore) ⁽²⁾
Contraindicații	- insuficiență cardiacă - glaucom - tromboză coronariană acută - hipotensiune posturală - hipertensiune intracraniană - idiosincrazie la Nitroglicerinum - stări de șoc și colaps - anemii grave.
Interacțiuni	- nu sunt citate interacțiuni cu alte medicamente
Sarcină și alăptare	Categoria C
Atenție!	<u>Efecte adverse</u> - cefalee - hipotensiune accentuată - congestia feței, bufeuri de căldură - senzație de sufocare - uneori greață, vărsături - sudorație - slăbiciune, amețeli

