

PREVENCIJA PRIJEVREMENOG PORODA - GLEDIŠTE NEONATOLOGA

MILAN STANOJEVIĆ*

Cilj je prikazati današnja stajališta o prevenciji prijevremenog poroda u svjetlu podataka o porastu njegove učestalosti u nas i u svijetu na osnovu literaturnih podataka. Prema definiciji SZO i 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, prijevremeno rođenim se smatra svako novorođenče rođeno prije navršenih 37 tjedana. Nedonoščad se obzirom na dob nošenja svrstava u tri podskupine: kasna nedonoščad (rođena između 34 i 36 tjedana), umjerena nedonoščad (rođena između 28 i 33 tjedna), te ekstremna nedonoščad (rođena prije 28 tjedana). Procjenjuje se da je 2012. godine na svijetu rođeno oko 15,1 milijun nedonoščadi, što je bilo oko 11% svih živorođenih. U Republici Hrvatskoj se stopa prijevremenog rađanja od 1991. do 2014. godine kretala od 6,97% do 6,19% (raspon od 7,88% do 5,19%), s tim da se od 2008. godine bilježi stalni blagi porast stope prijevremeno rođenih od 5,3% 2008. do 6,5% 2013. godine. Stopa rađanja nedonoščadi ispod 32 tjedna godinama je manja od 1%, a oni čine oko 45% fetalnog, te 70% ranog neonatalnog i oko 55% perinatalnog mortaliteta. Smanjenje prijevremeno rođenih može se postići odgovarajućom organizacijom perinatalne zaštite (tzv. regionalizacijom), te primjenom lijekova čiji je cilj produljenje trajanja trudnoće i primjena lijekova kojima se mogu smanjiti posljedice prijevremenog rođenja. Dok primarna prevencija nije rezultirala smanjenjem stope prijevremeno rođenih kao niti metode usmjerene na produljenje trudnoće, sekundarnom prevencijom je prenatalna primjena kortikosteroida značajno utjecala na smanjenje posljedica prematuriteta, a razvijanje metoda liječenja u neonatologiji značajno je povećalo preživljavanje najnezrelije nedonoščadi bez smanjenja njihova pobola.

Deskriptori: PRIJEVREMENI POROD, NEDONOŠČE, PREVENCIJA

Skrćenice:

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), Sjedinjene Američke Države (SAD), Američki dolar (USD), cerebralna dječja paraliza (CP)

Uvod

Veliki opstetrički sindromi u koje spadaju gestacijski dijabetes, intrauterini zastoj rasta i pre-eklampsija mogu se naći u oko 15% trudnoća, a često dovode do nepovoljnog ishoda trudnoće uz značajnu smrtnost i pobol majki, plodova i novorođenčadi (1, 2). Veliki opstetrički sindromi mogu rezultirati prijevremenim porodom, abrupcijom posteljice,

mrtvorođenjem i drugim nepovoljnim ishodima u perinatalnom razdoblju (1, 2). Ranije se smatralo da je i prijevremeni porod tzv. veliki opstetrički sindrom zbog toga što je njegova glavna osobina da opisuje kliničko stanje majke bez uzimanja u obzir etiologije i mehanizama nastanka poremećaja (3, 4). Uzročni činitelji povezani s prijevremenim porodom uključuju bolesti majke i ploda, genetske utjecaje, okolišne utjecaje, liječenje neplodnosti, socioekonomske i psihološke činitelje kao i jatrogeno uzrokovano nedonošenost (5). Različitost etiologije, dugo pretkliničko razdoblje bez simptoma, gotovo redoviti utjecaj na plod, te pojava kliničkih simptoma koji u stvari predstavljaju prilagodbu na patološko stanje, glavne su osobine velikih opstetričkih sindroma, a mnogi smatraju da je prijevremeni porođaj samo jedna od njihovih posljedica. Na predispoziciju za neki sindrom utječu međusobni odnos između gena i okoliša i/ili složeni odnosi između gena majčina

i fetalnog genotipa (1-3). Sve češće se zagovara metabolomički pristup velikim opstetričkim sindromima (2). Unatoč znanstvenom pristupu otkrivanja velikih opstetričkih sindroma i njihovih posljedica, prijevremeni porođaj čak i na početku 21. stoljeća predstavlja ozbiljan medicinski izazov i trajan problem u zdravstvenim sustavima većine zemalja. Dok napredak porodništva nije znatnije utjecao na prevenciju uzroka i učestalost prijevremenog porođaja, dogle je poboljšanje novorođenačke skrbi utjecalo na smanjenje posljedica prijevremenog porođaja, veće preživljavanje nezrelije nedonoščadi s manje posljedica. Uz medicinske su prepoznati i mnogi socijalni, gospodarski i okolišni činitelji, te činitelji povezani s ponašanjem i navikama pojedinaca i društava koji mogu utjecati na prijevremeni porođaj (6, 7). Dobra prenatalna skrb koja će osigurati odgovarajuću medicinsku zaštitu i otkrivanje rizičnih skupina trudnica uz holistički, multidisciplinarni

*Klinička bolnica "Sveti Duh"

Klinika za ginekologiju i porodništvo
Odjel za neonatologiju

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Milan Stanojević
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Klinika za ginekologiju i porodništvo
Odjel za neonatologiju
10000 Zagreb, Sveti duh 64
E-mail: milan.stanojevic@optinet.hr

pristup zdravlju i pronalazak salutogenih činitelja unutar populacije trudnica i njihovih partnera, trebali bi postati sastavni dio zdravstvenih sustava svih zemalja (8, 9). Prema Milenijskim razvojnim ciljevima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) bilo bi potrebno težiti smanjenju stope prijevremenog rađanja u gestacijskoj dobi od 32 do 36 tjedana pogotovo u zemljama u razvoju. To će se moći ostvariti jedino ako perinatalna medicina kao disciplina, te društvo u cjelini, ovome značajnom pitanju perinatalne medicine posvete odgovarajuću pozornost i prepoznaju ga kao zdravstveni prioritet (10).

Definicije

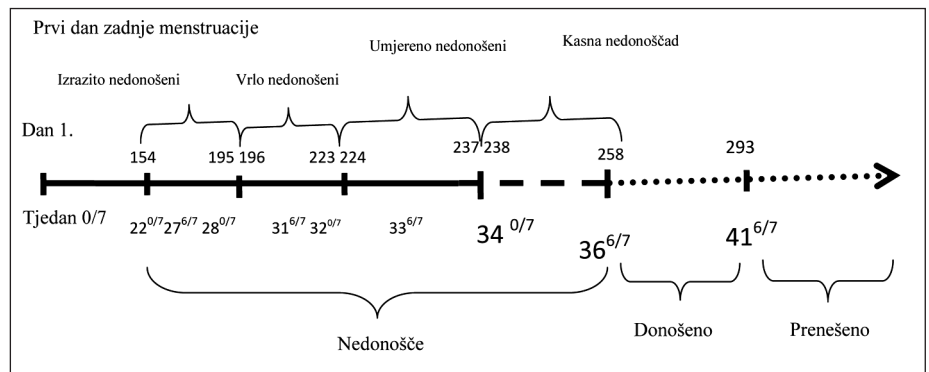
Prema definiciji SZO i 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, prijevremeno rođenim se smatra svako novorođenče rođeno prije navršenih 37 tjedana (11). S opstetričkog gledišta, klinički kriteriji za dijagnozu prijevremenog poroda su regularni trudovi (tipično preko 8 na jedan sat) uz promjenu na cerviksu maternice (12). Nedonoščad se obzirom na dobnošenja svrstava u sljedeće podskupine (Slika 1) (13-16):

- kasna nedonoščad (rođena između 34 i 36 tjedana);
- umjerena nedonoščad (rođena između 28 i 33 tjedna);
- ekstremna nedonoščad (rođena prije 28 tjedana).

Osim prema gestacijskoj dobi, novorođenčad se može svrstati u sljedeće skupine prema porodnoj težini (13-16):

- mala porodna težina (ispod 2500 g);
- izrazito mala porodna težina (ispod 1500 g);
- ekstremno mala porodna težina (ispod 1000 g).

Obzirom na uhranjenost i dobnošenja, nedonoščad se može podijeliti na normalno uhranjenu (eutrofičnu - između 10. i 90. percentile), premalo uhranjenu (hipotrofičnu - ispod 10. percentile) i prekomjerno uhranjenu (hipertrofičnu - iznad 90. percentile) (13-16).



Slika 1.
Definicija nedonoščadi (modificirano prema 13)

Da u definiranju prijevremenog poroda postoje nedorečenosti, svjedoči i nedavno objavljena definicija, prema kojoj se prijevremenim porodom smatra svaki porod između 20+6/7 tjedana gestacije i 36+6/7 tjedana gestacije (12).

Epidemiologija prijevremenog poroda

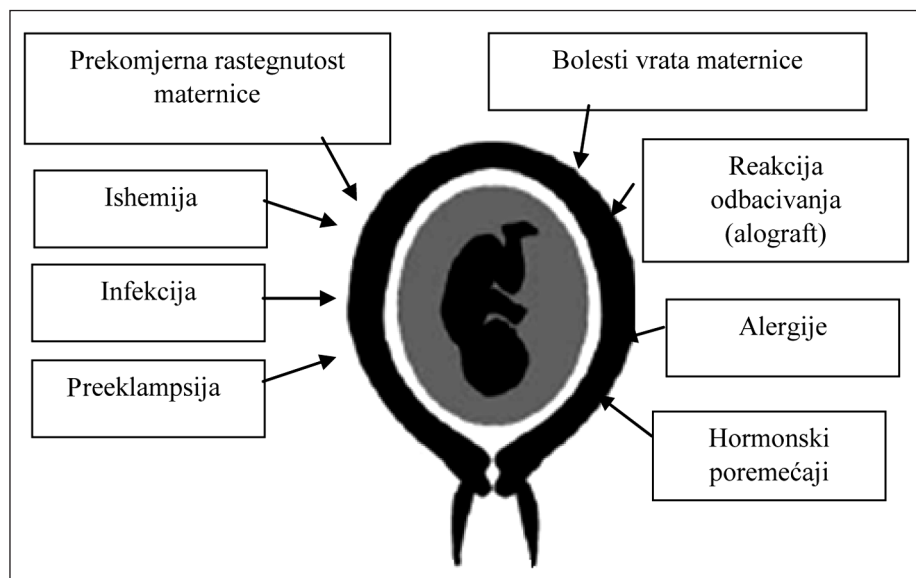
Procjenjuje se da je 2012. godine na svijetu rođeno oko 15,1 milijun nedonoščadi (od čega 12,8 milijuna ili 85% otpada na djecu od 32 do 36 tjedana), što je bilo oko 11% svih živorođenih (17). Najviše stope nedonošenosti od 18% su u Africi, a najniže od 5% su u nekim Europskim zemljama (17). Više od 60% nedonoščadi se rađa u južnoj Aziji i Subsaharskoj Africi gdje se godišnje rađa 52% sve djece na svijetu (17). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) stopa prijevremenog rođenja je u porastu i iznosi oko 12,5% (18). Prema nekim podacima objavljenim 2012. godine, stope prijevremenog poroda su u porastu svuda u svijetu osim u tri države a to su Hrvatska, Ekvador i Estonija (17). U svijetu nakon rođenja umire oko 2,9 milijuna novorođenčadi, od kojih je 1,47 milijuna umrlo zbog uzroka koji su posredno ili neposredno povezani s nedonošenošću (1,03 milijuna umire zbog neposrednih uzroka, 0,66 milijuna umire zbog intrapartalnih uzroka i isto toliko zbog infekcija) (7, 17, 18). Rizik umiranja nedonoščadi rođene prije navršenih 34 tjedana iznosi 95% ako nema intenzivne novorođenačke skrbi, dok nedonoščad od 32 do 37 tjedana ima sedam puta veći rizik umiranja u novorođenačkom razdoblju i 2,5 puta veći rizik umiranja u

postneonatalnom razdoblju u usporedbi s terminskom novorođenačadi (7).

U Republici Hrvatskoj se stopa prijevremenog rađanja od 1991. do 2014. godine kretala od 6,97% do 6,19% s rasponom od 7,88% ratne 1994. godine do 5,19% 1996. godine, s tim da se od 2008. godine bilježi stalni blagi porast stope prijevremeno rođenih od 5,3% 2008. do 6,5% 2013. godine (19). Stopa rađanja nedonoščadi ispod 32 tjedna gestacije godinama je manja od 1%, a oni čine oko 45% fetalnog, te 70% ranog neonatalnog i oko 55% perinatalnog mortaliteta (19).

Uzroci prijevremenog poroda

Ako uzroci prijevremenog poroda nisu poznati radi se o tzv. idiopatskom prijevremenom porodu na koji otpada oko 50% svih prijevremenih poroda (12). Smatra se da je najčešći uzrok prijevremenog poroda infekcija majke (infekcije mokraćnih putova, bakterijska vaginoza), infekcija ploda ili infekcija posteljice (korioamnionitis, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja) (3). Osim toga prijevremeni porod je češći u slučajevima prerastegnute maternice (višeplodne trudnoće, polihidramniji, razvojne anomalije maternice), endokrinoloških poremećaja (prijevremeni početak poroda), intrauterinih krvarenja (abrupcija posteljice ili druga krvarenja prije poroda), nekih stanja ploda (zastoj rasta, prirodne greške u razvoju), drugih stanja majke u trudnoći (pre-eklampsija, povišeni krvni tlak u trudnoći, kronične bolesti, trombofilije i sl.), te insuficijencije vrata maternice (3, 4). Što je broj plo-



Slika 2.
Najčešći uzroci prijevremenog poroda (3)

dova u maternici veći, to je mogućnost prijevremenog rađanja veća. Tako će se u jednoplodnim trudnoćama velika većina djece roditi u terminu, dok će se većina blizanaca roditi između 33 i 35 tjedana gestacije, trojaka između 30 i 32 tjedna gestacije, a četvoraka između 28 i 29 tjedana (3, 4). Najčešći uzroci prijevremenog poroda prikazani su na Slici 2 (3). Smatra se da je 40-45% uzroka prijevremenih poroda nepoznata, 30% je posljedica prijevremenog prsnuća ovoja, a 15 do 20% uzroka su medicinski indicirani prijevremeni porodi (5).

Posljedice prijevremenog poroda

Posljedice prijevremenog poroda mogu se podijeliti na one od strane majke i one od strane ploda (novorođenčeta), te na socijalno medicinske, financijske i druge posljedice (17). Poznato je da majke koje rađaju prije vremena imaju daleko više bolesti povezanih s trudnoćom odnosno tzv. velikih opstetričkih sindroma, a nedonoščad koja se rađa ima ovisno o gestacijskoj dobi različitu učestalost bolesti povezanih s nedonošenošću, a uz to u njih su češći neurorazvojni poremećaji poput dječje cerebralne paralize (CP), te poremećaji govora, učenja, socijalizacije, mentalna retardacija, autizam, shizofrenija i sl. (20). Što je gestacijska

dob nedonoščeta manja to je učestalost akutnih i kroničnih bolesti i poremećaja povezanih s nedonošenošću veća. To se naročito odnosi na nedonoščad gestacijske dobi do 28 tjedana u koje se prema najnovijim istraživanjima u razvijenim zemljama preživljavanje do otpusta iz bolnice povećalo u dvadeset godišnjem razdoblju sa 70% na 76%, dok se broj djece koja su otpuštena kući bez velikih posljedica nije promijenio (21, 22). Poremećaji intelektualnog razvoja se mogu naći kod 5% do 36%, CP kod 9% do 18%, sljepoća kod 0,7% do 9% i gluhoća kod 2% do 4% nedonoščadi rođene prije navršanih 25 tjedana (20). Pobol povezan s prijevremenim rađanjem nastavlja se često i kasnije u životu, što može dovesti do povećanih životnih troškova, a smatra se da su medicinski troškovi, troškovi za edukaciju i troškovi povezani s gubitkom produktivnosti zbog prijevremenog rađanja u SAD u 2005. godini premašili 26,2 milijarde USD (5).

Prevenција prijevremenog poroda

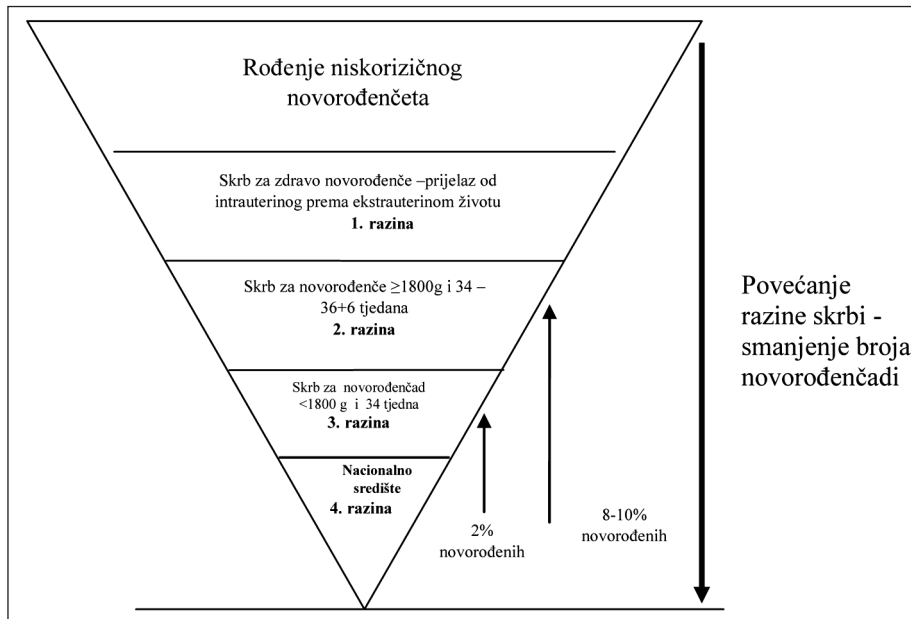
Organizacija perinatalne zdravstvene zaštite - regionalizacija

Učestalost prijevremenog poroda se može spriječiti odgovarajućom primarnom zdravstvenom zaštitom trudnica. Svaka bi trudnica trebala prosječno imati 9 i više kliničkih pregleda uz najmanje tri

ultrazvučna pregleda tijekom trudnoće, što omogućava pravovremeno otkrivanje trudnica rizičnih za prijevremeni porod (23, 24). Kada se otkrije takva trudnica, potrebno ju je ovisno o stupnju rizika, uputiti u ustanovu odgovarajuće razine perinatalne skrbi u kojoj se trudnici i njezinom čedu može pružiti optimalna skrb uz smanjenje troškova zdravstvene zaštite (25). Tako će se omogućiti kvalitetno preživljavanje nedonoščadi uz manje posljedica. Regionalizacijom su ustanove u Republici Hrvatskoj u kojima se pruža perinatalna zdravstvena zaštita neformalno podijeljene na četiri razine skrbi od kojih je najniža prva razina u kojoj se zbrinjavaju zdrave trudnice i novorođenčad (23).

U drugoj razini se zbrinjavaju trudnice sa srednjim rizikom i nedonoščad iznad 34 do 36 tjedana i porodne težine veće od 1800g, dok se u trećoj razini zbrinjavaju visoko rizične trudnice i najbolesnija nedonoščad vrlo male porođajne težine i gestacijske dobi (23). U nas postoje i tzv. nacionalna središta (četvrta razina) za opskrbu nedonoščadi s vrlo složenim zdravstvenim poteškoćama koja se ne mogu zbrinuti u drugim zdravstvenim ustanovama u zemlji (23). Mjerama primarne prevencije u Hrvatskoj se uspješno učestalost prijevremenog poroda drži na niskoj razini od oko 6%, što je razmjerno niska učestalost u usporedbi s nekim drugim zemljama u okruženju, pa čak i s vrlo razvijenim zemljama svijeta. Naime smatra se da je u razvijenim zemljama svijeta učestalost prijevremenog poroda do 7,5%, u srednje razvijenim zemljama 8,8%, a u nerazvijenim zemljama oko 12,5% (25, 26).

Shema regionalizacije perinatalne skrbi prikazana je na Slici 3 u obliku obrnute piramide, jer se s povećanjem razine skrbi smanjuje broj novorođenčadi, a povećavaju se njihove potrebe za sofisticiranim mjerama intenzivnog liječenja (25, 26). Iako se čini da postoji uzročno posljedična povezanost između regionalizacije perinatalne skrbi i perinatalnog ishoda, tu povezanost nije lako dokazati u istraživanjima (26).



Slika 3. Shematski prikaz regionalne organizacije perinatalne skrbi (obrnuta piramida): smanjenje broja novorođenih kojima je potrebna posebna skrb s povećanjem razine novorođenačke skrbi (26)

Poznato je da je novorođenčad rođena u ustanovama u kojima im se u trenutku rođenja može pružiti sva potrebna skrb ima bolji ishod od djece kojima je nakon rođenja bio potreban transport iz ustanove niže razine u ustanovu više razine (27, 28). Najbolji način transporta nedonoščadi je transport u maternici majke (tzv. transport "in utero"), dok transport "k sebi" kada tim iz ustanove više razine u kojoj se treba nastaviti liječenje djeteta dolazi sa svojim vozilom i opremom u ustanovu niže razine po već rođeno dijete ima lošiji ishod (27, 28).

Najlošiji je transport novorođenčeta "od sebe" kada ga iz ustanove niže razine u kojoj se je rodilo, osoblje te ustanove transportira svojim vozilom i opremom u ustanovu više razine. Osim ove vrste transporta za sprječavanje posljedica nedonošenosti važna je i odgovarajuća kakvoća transporta unutar ustanove u kojoj se dijete liječi (27, 28). Po završetku liječenja dojenče se otpušta kući. Važni pokazatelji kakvoće skrbi su stopa preživljavanja do otpusta iz bolnice, te broj i težina neurorazvojnih i drugih poremećaja koji se u djeteta mogu naći pri otpustu iz bolnice ili kasnije sve do adolescentne i odrasle dobi (15, 24). Osim toga važno je rano prepoznavanje poremećaja razvoja što će omogućiti

rani početak intervencije uz smanjenje posljedica neurorazvojnih poremećaja.

Intervencije usmjerene na produljenje gestacije

Tokolitičko liječenje je poznato otprilike 60 godina, a cilj toga liječenja je oduvijek bio odgoda prijevremenog rođenja kako bi se povećale šanse za preživljavanje nedonoščeta (29). Danas je cilj tokolitičke terapije produljenje gestacije kako bi se prenatalno mogli primijeniti kortikosteroidi i magnezijev sulfat radi neuroprotekcije i drugih povoljnih učinaka na plod i novorođenče, te kako bi se u slučaju indikacije trudnicu moglo transportirati u središte više razine (12).

Među prvim tokoliticima spominje se alkohol. Prema današnjim istraživanjima nije dokazano učinkovito tokolitičko djelovanje alkohola (29). Postoje dokazi da se etanol vjerojatno bolje podnosi od ostalih tokolitika, iako je njegovo djelovanje u liječenju prijetjećeg prijevremenog poroda slabije od beta mimetika. Etanol se više ne koristi kao tokolitičko sredstvo zbog sigurnosnih razloga, te njegovog mogućeg dugoročnog utjecaja na neurorazvoj ploda (29).

Beta mimetici među kojima je najpoznatiji ritodrin, zbog brojnih se i po život opasnih nuspojava rijetko upotrebljavaju za prevenciju prijevremenog poroda (30, 31). Postoje brojni drugi učinkovitiji tokolitici kao što su blokatori kalcijevih kanala, antagonisti oksitocinskih receptora, inhibitori ciklo oksigenaze, antibiotici, dušikov oksid i sl., a u posljednje se vrijeme za prevenciju prijevremenog poroda preporučuje progesteron (30-33). Blokatori kalcijevih kanala mogu produžiti gestaciju za 48 sati koliko je potrebno da bi se prenatalno primijenili kortikosteroidi (34, 35). Njihov je utjecaj povoljniji u usporedbi s ritodrinom i antagonistima oksitocinskih receptora, jer imaju manje nuspojava na majku i na plod. Blokatori kalcijevih kanala smanjuju učestalost prijevremenog porođaja, dok u novorođenčadi smanjuju učestalost respiratornog distresa, nekrotizirajućeg enterokolitisa, intraventrikularnog krvarenja, novorođenačke žutice i primitaka u jedinicu intenzivne novorođenačke skrbi (34, 35).

O magnezijevu sulfatu i njegovom tokolitičkom i neuroprotektivnom djelovanju postoje brojna istraživanja koja su dala prilično kontroverzne rezultate (36). Stoga ću ovdje spomenuti nekoliko meta analiza o magnezijevu sulfatu kao tokoliticu i neuroprotektivnom lijeku za majku, fetus i novorođenče. Prema novijem istraživanju magnezijev sulfat kao tokolitik nije učinkovit u sprječavanju ili odgodi prijevremenog poroda, a njegova primjena u ovoj indikaciji može biti povezana s povećanom učestalošću fetalne, novorođenačke i dojenačke smrtnosti, dok je dokazano njegovo povoljno neuroprotektivno djelovanje na majku, plod, novorođenče i dojenče (36, 37). Potrebna su daljnja istraživanja optimalnog načina doziranja magnezijeva sulfata, duljine liječenja i potrebe ponavljanja doza, obzirom na sigurnost njegove primjene za majku, plod i novorođenče (37, 38). Prenatalna primjena magnezijeva sulfata trudnicama s prijetjećim prijevremenim porodom djeluje neuroprotektivno na plod, tako da se postnatalno učestalost CP smanjuje za 30 do 40% (39). Prema najnovijim preporukama, Agencija za hranu i

lijekove SAD ne preporučuje primjenu magnezijeva sulfata dulje od 5 do 7 dana za zaustavljanje prijevremenog poroda u trudnica (40). Agencija je promijenila skupinu u kojoj se magnezijev sulfat nalazi tako da je iz skupine A (nisko rizične skupine lijekova u trudnoći) premješten u skupinu D (rizična skupina lijekova u trudnoći, koji nisu zabranjeni) (40). Oni podržavaju kratkotrajnu (do 48 sati) primjenu magnezijeva sulfata kada je to indicirano, a što uključuje prevenciju i liječenje konvulzija u žena s preeklampsijom i eklampsijom, fetalnu neuroprotekciju u slučaju prijetućeg prijevremenog poroda prije navršena 32 tjedna, te kratkotrajno produljenje trudnoće (do 48 sati) kako bi se u žena u kojih postoji rizik prijevremenog poroda u sljedećih 7 dana, prenatalno mogli primijeniti kortikosteroidi (40). Bez obzira na sve, magnezijev sulfat se ipak sve češće propisuje i koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi kako za dokazane, tako i za one dvojbene indikacije, što svjedoči o modi u primjeni lijekova (41).

Parenteralna primjena 17-hidroksi progesterona kao tokolitika za prijeteci prijevremeni porod u usporedbi s placebo u meta analizi nije bila povezana s produljenjem trudnoće i znakovito većom porodnom masom, te se preporučuju daljnja bolje dizajnirana istraživanja (35). Istovremeno je vaginalna primjena progesterona bila u meta analizama povezana s prevencijom prijevremenog poroda, znakovitim produljenjem trudnoće i manjom učestalošću novorođenačke sepse, iako se naglašava nedostatak dobro dizajniranih, kontroliranih istraživanja u kojima bi se navedeni zaključci potvrdili (33). U randomiziranom dvostruko slijepom kontroliranom istraživanju nije dokazan utjecaj vaginalne primjene 200 mg progesterona u žena s prijevremenim porodom na smanjenje učestalosti prijevremenog poroda ili poboljšanja neonatalnog ishoda (32).

Inhibitori ciklo oksigenaze se također koriste u tokolitičke svrhe. U jednoj meta analizi se kaže da su istraživanja tokolitičkih svojstava loše kakvoće, te da su rezultati istraživanja nedostadni za donošenje zaključaka o utjecaju inhibitora ciklo oksigenaze na

smanjenje učestalosti prijevremenog poroda (42). Smatraju da je potrebno utvrditi kako djeluju selektivni u odnosu na neselektivne inhibitore ciklo oksigenaze, te kakav je njihov mogući dugoročni utjecaj na zdravlje majki i djece, kao i kako djeluju u različitim kombinacijama s drugim tokoliticima (42).

Blokatori oksitocinskih receptora poput atosibana nisu bili bolji od placeba i drugih tokolitika poput beta mimetika ili blokatora kalcijevih kanala, iako je nakon primjene blokatora oksitocinskih receptora bilo manje nuspojava nego što je zabilježeno nakon primjene beta mimetika i blokatora kalcijevih kanala (43).

Donori dušikova oksida (nitroglicerina) nisu učinkoviti kao tokolitici te ne produžuju trudnoću niti ne poboljšavaju neonatalni ishod (44).

Obzirom da je infekcija jedan od češćih uzroka prijevremenog poroda, primjena antibiotika u žena s očuvanim vodenjakom čini se posve logičnim postupkom. Međutim meta analiza je dokazala da primjena antibiotika u žena sa znakovima prijevremenog poroda, bez kliničkih znakova infekcije, uz očuvan vodenjak nije dovela do poboljšanja novorođenačkog ishoda, a mogla je doprinijeti nepovoljnom djelovanju antibiotika na zdravlje novorođenčeta (45).

U slučaju kada postoji prijevremeno prsnuće plodovih ovoja primjena antibiotika dovodi do produljenja trudnoće i smanjenja kratkoročnog pobola u novorođenčadi, ali ne doprinosi smanjenju perinatalne smrtnosti. Rutinska primjena antibiotika u slučaju prijevremenog prsnuća plodovih ovoja je stoga razumljiva, ali bi u izboru antibiotika trebalo izbjegavati amoksicilin s klavulonskom kiselinom, jer njegova primjena može dovesti do povećanja rizika razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa u novorođenčeta (46).

Zbog nedostatka dobro dizajniranih istraživanja nepoznato je kako kombinirana primjena različitih tokolitika utječe na smanjenje učestalosti prijevremenog poroda i na zdravlje majki i novorođenčadi (47).

Iako operativno liječenje kod prijevremenog poroda kao što je cerclage vrata maternice ili primjena pesara, prelaze okvire ovoga rada, ipak ću navesti jednu meta analizu u kojoj se kaže da cerclage, vaginalni progesteron i pesar imaju sličan učinak u žena s jednoplodnom trudnoćom i prethodnim spontanim prijevremenim porodom i skraćenim vratom maternice. Potrebna su dodatna randomizirana istraživanja kojima bi se istražile strategije liječenja u ovome slučaju (48).

Osim gore navedenih metoda postoje istraživanja koja su usmjerena na primjenu brojnih drugih lijekova koji bi mogli utjecati na prevenciju prijevremenog poroda među kojima su i omega 3 masne kiseline, koje djeluju na smanjenje učestalosti ranog prijevremenog poroda i prijevremenog poroda općenito, dok nije dokazan njihov utjecaj na smanjenje učestalosti rekurentnih prijevremenih poroda (49, 50).

Ispitivan je utjecaj kombinacije različitih postupaka u prevenciji prijevremenog poroda poput kombinacije različitih lijekova, cerclage vrata maternice i lijekova, no povoljan utjecaj različitih kombinacija postupaka u prevenciji prijevremenog poroda nije nedvojbeno dokazan (47, 48).

Potpomognuta oplodnja i prijevremeni porođaj

Dob majki koje su podvrgnute potpomognutoj oplodnji je veća od dobi majki koje zanose spontano, zbog čega su među ostalim i komplikacije u trudnoćama nakon potpomognute oplodnje daleko češće kako kod majki tako i kod novorođenčadi. Tako je učestalost prijevremenog poroda kod majki u dobi od 43 godine koje su zanijele prirodnim putem u jednom istraživanju bila 13,5%, a kod majki koje su zanijele postupcima potpomognute oplodnje 47,5% (51). Iste majke zanijele postupkom potpomognute oplodnje imale su češće pre-eklampsiju i rađale su lakšu novorođenčad (51). U istraživanju velikog broja djece začete metodama potpomognute oplodnje u SAD učestalost prijevremenog poroda je bila od 9,4% do 25,4% dok je nacionalni prosjek za cijelu populaciju te godine bio

11,5%. Osim toga se u trudnoćama nakon potpomognute oplodnje rađa daleko više djece iz višeploidne trudnoće (52). Tako su prema podacima iz SAD djeca iz potpomognute oplodnje činila 1,5% sve djece rođene u SAD 2012 (52). godine. Istovremeno djeca iz potpomognute oplodnje činila su čak 19,6% sve djece iz višeploidnih trudnoća (19,2% svih blizanaca, te 29,6% svih trojaka) (52). Iz trudnoća ostvarenih iz potpomognute oplodnje u SAD 2012. godine 43,6% su bile višeploidne trudnoće, dok je općoj populaciji taj postotak bio 3,4%. Stoga je važno provoditi politiku prijenosa jednog zametka, a u SAD je te godine samo u 15,3% postupaka potpomognute oplodnje prenesen jedan zametak (52).

Prenatalna primjena kortikosteroida i prijevremeni porođaj

Kortikosteroidi se u trudnoći mogu koristiti zbog najmanje tri indikacije: u ranoj trudnoći zbog prevencije habitualnog spontanog pobačaja, kod nekih fetalnih bolesti kao što je kongenitalna adrenalna hiperplazija te sredinom trudnoće zbog sazrijevanja fetalnih pluća i drugih povoljnih utjecaja na zdravlje prijevremeno rođenog djeteta (53). Prenatalna primjena kortikosteroida u posljednjih gotovo pedesetak godina u trudnica s prijetećim prijevremenim porođajem jedna je od najznačajnijih metoda prevencije u današnjoj perinatalnoj medicini i predstavlja standard skrbi u razvijenim i srednje razvijenim zemljama (53). Njihovo povoljno djelovanje na razvoj pluća ploda je znanstveno dokazano, a oni djeluju na dozrijevanje alveola i alveolarnog epitela kao i na dozrijevanje mehanizma proizvodnje surfaktanta (54). Osim toga poznato je povoljno djelovanje kortikosteroida na smanjenje neonatalne smrtnosti, smanjenje učestalosti intrakranijalnog krvarenja, bronhopulmonalne displazije, bolje preživljavanje do otpusta iz bolnice, manje neurorazvojnih posljedica i CP, dok su nepovoljni učinci uglavnom povezani s usporenim ili smanjenim rastom ploda, mogućim nepovoljnim utjecajem na rast glavice, povećanje opasnosti od infekcije i neki drugi vrlo rijetki (53, 54). Zanimljivo je da su pozitivni učinci primjene kortikosteroida u trudnoći bili

izraženi u visoko i srednje razvijenim zemljama, dok je njihov utjecaj u nerazvijenim i siromašnim zemljama svijeta bio nepovoljan, jer su povećali smrtnost novorođenčadi i učestalost infekcija kod majki (55, 56). Bit će potrebna daljnja istraživanja kako bi se ustanovili uzroci te naizgled kontroverzne pojave. U jednom istraživanju je dokazano da je u adolescenata i djece koji su rođeni kao nedonoščad u razdoblju od 1990. do 1991. u usporedbi s onima koji su rođeni deset godina kasnije bolja funkcija pluća zbog češće prenatalne primjene kortikosteroida i postnatalne primjene surfaktanta u drugom desetgodišnjem razdoblju (57). U velikom istraživanju preživljavanja i ishoda djece rođene prije navršenih 27 tjedana gestacije ustanovljeno je da je njihovo preživljavanje do dobi od jedne godine bilo bolje ako su bili izloženi prenatalnoj primjeni kortikosteroida i ako je njihova gestacijska dob bila viša (58).

U razvijenim zemljama nije poznato ima li jedan preparat kortikosteroida (deksametazon i betametazon) neku prednost pred drugim i da li različiti načini doziranja kortikosteroida djeluju različito (59). Ustanovljeno je da parenteralno primijenjen deksametazon u trudnoći djeluje na smanjenje učestalosti intrakranijalnog krvarenja i prijema u jedinice novorođenačkog intenzivnog liječenja, dok je prenatalno peroralno primijenjeni deksametazon povećao učestalost novorođenačke sepse u usporedbi s parenteralno primijenjenim deksametazonom (59).

Bez obzira jesu li kortikosteroidi primijenjeni do 7 ili nakon 7 dana od početka prijevremenog porođaja, to nije utjecalo na njihove učinke na plod i novorođenče, a 48% trudnica je primilo kortikosteroide do 7 dana od početka prijevremenog porođaja, a medijana od primjene kortikosteroida do prijevremenog porođaja je bila 9 dana (60). Ipak prema nekim istraživanjima optimalan se učinak na zdravlje nedonoščeta postiže kada su kortikosteroidi primijenjeni od 1 do 7 dana prije porođaja (61). Ponavljana primjena kortikosteroida u trudnica s prijetećim prijevremenim porođajem najmanje 7 dana nakon prethodne primjene dovela je do minimalnog smanjenja respiratornog distresa, te sman-

jenja učestalosti ozbiljnih zdravstvenih poteškoća tijekom prvih nekoliko tjedana nakon prijevremenog rođenja, uz smanjenje porodne mase (61). Nisu ustanovljeni niti povoljni niti nepovoljni utjecaji ponavljanih doza kortikosteroida na zdravlje majki i djece tijekom ranog djetinjstva, adolescencije niti odrasle dobi, no potrebna su daljnja istraživanja (62). Pojedinačna doza kortikosteroida u nedonoščadi rođene prije navršene 34 tjedna gestacije ima povoljan utjecaj na neurorazvojni ishod (63).

Što se tiče učestalosti primjene nekih metoda prevencije prijevremenog porođaja, opstetričari kortikosteroide primjenjuju u 93% trudnica u kojih su oni indicirani, progesteron kod njih 39%, magnezijev sulfat kod 71%. Porodničari su zadovoljni s razinom dokaza o učinkovitosti pojedinih lijekova: 97% za kortikosteroide, 82% za progesteron i 57% za magnezijev sulfat, a najčešće prepreke za primjenu lijeka pojavile su se kod progesterona kod 76%, za magnezijev sulfat kod 30% i za kortikosteroide kod 17% (64). U nedonoščadi koja je rođena prije navršenih 25 tjedana gestacije, kortikosteroidi su primijenjeni prenatalno kod djece rođene s 22 tjedna kod njih 27%, s 23 tjedna kod 74%, s 24 tjedna kod 89%, s 25 tjedana kod 90% te od 26 do 28 tjedana kod 92% (21).

Za predikciju spontanog prijevremenog porođaja dobar pokazatelj je koncentracija fibronektina u cervikalnoj sluzi, te se taj prilično pouzdan pokazatelj za predikciju prijevremenog porođaja može koristiti za prenatalnu primjenu kortikosteroida, magnezijeva sulfata i ostalih metoda za sprečavanje spontanog prijevremenog porođaja (65).

Za neonatologa je važno odrediti rizik umiranja nedonoščadi od 23 do 30 tjedana gestacije, a taj rizik ovisan je o majčinskim i fetalnim činiteljima (66). Povećani rizik umiranja imaju plodovi mali za gestacijsku dob, koji imaju oligohidramniju, ako majka ima psihijatrijsku bolest, ako je prenatalno liječena antibioticima, te ako se radi o monokorijским blizancima (66). Činitelji koji su povezani sa smanjenim rizikom umiranja su oni čije su majke prenatalno liječene antihipertenzivima i kortikosteroidima najmanje 24 sata prije porođaja (66).

Zaključak

Prijevremeni porod je bolest uzrokovana različitim vrlo heterogenim činiteljima od kojih su neki u domeni medicine, a drugi su povezani sa socijalnim, gospodarskim, organizacijskim, okolišnim i mnogim drugim nepoznatim činiteljima. Stoga je prevencija toga stanja vrlo komplicirana i malo učinkovita. Primarna prevencija je gotovo posve zakazala, jer se u svijetu pa i u Hrvatskoj učestalost te bolesti povećava. Malo je postupaka koji su učinkoviti u sekundarnoj prevenciji prijevremenog poroda kao što su vaginalna primjena progesterona u ranoj trudnoći, te primjena tokolitika kao što su blokatori kalcijevih kanala, inhibitori ciklo oksigenaze, blokatori oksitocinskih receptora, prenatalna primjena antibiotika, te operativno liječenje poput cerclage cerviksa maternice ili primjena pesara. Ponekad je potrebno kombinirano liječenje koje se bez obzira na etiopatogenetsku heterogenost navedenoga stanja nije pokazalo učinkovitijim od monoterapije. Na sreću današnjim metodama liječenja moguće je produljenje gestacije za oko 7 dana, što onda omogućuje prenatalnu primjenu kortikosterida čija je učinkovitost u sprječavanju posljedica prijevremenog rođenja u novorođenčadi nedvojbeno dokazana, te se oni primjenjuju u sve ranijoj gestacijskoj dobi. Neuroprotektivno djelovanje magnezijeva sulfata također je dokazano, te se stoga danas ponovo preporučuje. U Hrvatskoj nije poznato kolika je učestalost prenatalne primjene kortikosteroida i magnezijeva sulfata, te kakva je učestalost primjene pojedinih tokolitika (blokatori kalcijevih kanala i inhibitori ciklo oksigenaze nisu registrirani kao tokolitici), te koje se i kako često operativne metode liječenja primjenjuju za prevenciju prijevremenog poroda. Za sada u Hrvatskoj nema nacionalnih smjernica za prevenciju prijevremenog poroda i prenatalnu primjenu kortikosteroida i magnezijeva sulfata, što bi svakako u budućnosti trebalo promijeniti. Napredak neonatologije doprinio je smanjenju posljedica nakon prijevremenog poroda i boljem preživljavanju nedonoščadi nakon navršenih 25 tjedana gestacije u razvijenim zemljama svijeta. U skupini nedonoščadi rođene prije

navršenih 25 tjedana gestacije u razvijenim zemljama postignut je napredak, no broj te djece preživjele bez posljedica nije se smanjio. U Hrvatskoj bi trebalo institucionalizirati regionalizaciju u perinatalnoj zaštiti, organizirati transport ugrožene novorođenčadi na način koji će im osigurati bolju kvalitetu transporta, izraditi nacionalne smjernice za postupke liječenja prijevremenog poroda i prenatalne primjene kortikosteroida.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Cabero Roura L, Hod M. Identification, prevention, and monitoring of the "great obstetrical syndromes". *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 (2): 145-9. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.001.
- Dessi A, Marincola FC, Fanos V. Metabolomics and the great obstetrical syndromes--GDM, PET, and IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 (2): 156-64. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.023.
- Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113 (3): 17-42. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x.
- Gotsch F, Romero R, Erez O et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (2): 5-23.
- Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; 88: 31-8. doi: 10.2471/BLT.08.062554.
- Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Jan 11. pii: S1744-165X(15)00150-X. doi:10.1016/j.siny.2015.12.011.
- Lawn JE, Blencowe H, Oza S et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet.* 2014; 384 (9938): 189-205. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7.
- Benz C, Bull T, Mittelmark M, Vaandrager L. Culture in salutogenesis: the scholarship of Aaron Antonovsky. *Global Health Promotion* 2014; 21 (4): 16-23.
- Veleminsky M Jr, Průchová D, Vránová V et al. Medical and salutogenic approaches and their integration in taking prenatal and postnatal care of Czech women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014; 35 (1): 80-9.
- Tan MY, To M. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Rep.* 2015; 7: 40. doi:10.12703/P7-40. eCollection 2015.
- Svjetska zdravstvena organizacija. MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. 2. izd. Medicinska naklada: Zagreb, 2012.
- Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol.* 2016 Jan 25. DOI: 10.1055/s-0035-1571147.
- Engle KM, Tomashek CW, Committee on Fetus and Newborn. "Late-Preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics.* 2007; 120: 1390-1401. DOI: 10.1542/peds.2007-2952.
- Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Medicinska naklada: Zagreb, 2014.
- Stanojević M, Rodin U, Pavičić Bošnjak A, Erceg M, Hafner T, Bošnjak Nađ K. Kasna nedonoščad. *Gynaecol Perinatol.* 2012; 21 (1): 13-22.
- Starčević M, Tumbri J. Novorođenački rizici kasne nedonoščadi. *Gynaecol Perinatol.* 2011; 20 (2): 91-4.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379 (9832): 2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
- Chang HH, Larson J, Blencowe H et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet.* 2013; 381 (9862): 223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.
- Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2014. godini. *Gynaecol Perinatol.* 2015; 24 (1): 3-18.

20. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2015; 52 (2): 143-52. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Trends in care practices, morbidity and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015; 314 (10): 1039-57. doi:10.1001/jama.2015.10244.
22. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (3): 230-8. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3351.
23. Dražančić A, Rodin U, Filipović-Grčić B. Perinatalna zaštita u republici Hrvatskoj: jučer, danas, sutra. *Liječ vjesn.* 2007; 129: 87-99.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal-Fetal Medicine, Menard MK et al. Levels of maternal care. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (3): 259-71. doi:10.1016/j.ajog.2014.12.030.
25. Helenius K, Helle E, Lehtonen L. Amount of antenatal care days in a context of effective regionalization of very preterm deliveries. *J Pediatr.* 2015 Nov 18. pii: S0022-3476(15)01301-3. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.062.
26. Rashidian A, Omidvari AH, Vali Y et al. The effectiveness of regionalization of perinatal care services - a systematic review. *Public Health.* 2014; 128 (10): 872-85. doi: 10.1016/j.puhe.2014.08.005.
27. Hossain S, Shah PS, Ye XY et al. Outborns or inborns: where are the differences a comparison study of very preterm neonatal intensive care unit infants cared for in Australia and New Zealand and in Canada. *Neonatology.* 2016; 109 (1): 76-84. doi: 10.1159/000441272.
28. Bellini S. Postresuscitation care and pretransport stabilization of newborns using the principles of STABLE transport. *Nurs Womens Health.* 2015; 19 (6): 533-6. doi: 10.1111/1751-486X.12248.
29. Haas DM, Morgan AM, Deans SJ, Schubert FP. Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: 11. CD011445. doi:10.1002/14651858.CD011445.pub2.
30. Jaju PB, Dhabadi VB. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor and analysis of side effects. *J Obstet Gynaecol India.* 2011; 61 (5): 534-7.
31. Prodan M. Metode za sprječavanje prijevremenog poroda. <http://www.hdgo.hr/Default.aspx?sfiraStranica=641>.
32. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG.* 2015 Jan;122(1):80-91. doi: 10.1111/1471-0528.13061.
33. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (4): 479-87. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.031.
34. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: 6. CD002255. doi:10.1002/14651858.CD002255.pub2.
35. Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (1): 16-22. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.054.
36. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 15: 8. CD001060. doi:10.1002/14651858.CD001060.pub2.
37. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 14: 12. CD011200. doi:10.1002/14651858.CD011200.pub2.
38. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and safety of magnesium sulfate on neuroprotection: a meta-analysis based on PRISMA Guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (1): 2451. doi: 10.1097/MD.0000000000002451.
39. Meller CH, Izbizky G, Otaño L. Update on the use of magnesium sulphate for fetal neuroprotection in preterm birth. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113 (4): 345-51. doi:10.1590/S0325-00752015000400012.
40. Committee Opinion No 652. Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2016; 127 (1): 52-3. doi: 10.1097/AOG.0000000000001267.
41. Bain E, Bubner T, Ashwood P et al. Barriers and enablers to implementing antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection guidelines: a study using the theoretical domains framework. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 176. doi: 10.1186/s12884-015-0618-9.
42. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5: 6. CD001992. doi:10.1002/14651858.CD001992.pub3.
43. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tamimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 6: 6. CD004452. doi:10.1002/14651858.CD004452.pub3.
44. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8: 5. CD002860. doi:10.1002/14651858.CD002860.pub2.
45. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: 12. CD000246. doi:10.1002/14651858.CD000246.pub2.
46. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: 12. CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058.pub3.
47. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: 7. CD006169. doi:10.1002/14651858.CD006169.pub2.
48. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (2): 146-51. doi: 10.1002/uog.12300.
49. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 198: 40-6. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.
50. Saccone G, Berghella V. Omega-3 supplementation to prevent recurrent preterm birth: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213 (2): 135-40. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.013.
51. Frati P, Foldes-Papp Z, Panici PB et al. a retrospective study on advanced maternal age and assisted reproductive techniques, medicolegal advice, "Food for Thought". *Curr Pharm Biotechnol.* 2015. Dec 30. DOI: 10.2174/1389201017666151231095546.
52. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB et al. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2015; 64 (6): 1-29.
53. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2015; Nov 20. pii: dm047.
54. Gerber AN. Glucocorticoids and the Lung. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 872: 279-98. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_12.
55. Althabe F, Belizán JM, McClure EM et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income

- and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015; 385 (9968): 629-39. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61651-2.
56. Althabe F, Belizán JM, Mazzoni A et al. Antenatal corticosteroids trial in preterm births to increase neonatal survival in developing countries: study protocol. *Reprod Health*. 2012; 9: 22. doi: 10.1186/1742-4755-9-22.
57. Vollsaeter M, Skromme K, Satrell E et al. Children Born Preterm at the Turn of the Millennium Had Better Lung Function Than Children Born Similarly Preterm in the Early 1990s. *PLoS One*. 2015; 10 (12): 0144243. doi:10.1371/journal.pone.0144243.eCollection 2015.
58. Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K, EXPRESS Group. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94 (11): 1203-14. doi: 10.1111/aogs.12726.
59. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 29: 8. CD006764. doi:10.1002/14651858.CD006764.pub3.
60. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212 (5): 645. e1-4. doi:10.1016/j.ajog.2014.11.021.
61. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Murphy KE. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstet Gynecol*. 2015; 125 (6): 1377-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000000840.
62. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5: 7. CD003935. doi:10.1002/14651858.CD003935.pub4.
63. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1385-96. doi: 10.1097/AOG.0000000000000748.
64. Bousleiman SZ, Rice MM, Moss J et al. Use and attitudes of obstetricians toward 3 high-risk interventions in MFMU Network hospitals. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (3): 398. 1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.005.
65. Hezelgrave NL, Shennan AH. Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: a review. *Womens Health (Lond Engl)*. 2016; 12 (1): 121-8. doi: 10.2217/whe.15.74.
66. Vincer MJ, Armson BA, Allen VM et al. An algorithm for predicting neonatal mortality in threatened very preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37: 958-65.

Summary

PREVENTION OF PRETERM BIRTH - NEONATOLOGIST'S POINT OF VIEW

M. Stanojević

Aim is to present current trends in the prevention of preterm birth. According to the data from the literature, prematurity rate is increasing worldwide and in Croatia. According to the definition of the World Health Organization and 10th Revision of the International Classification of Diseases, any birth occurring before 37 weeks of gestation is considered preterm. According to the gestational age, premature infants can be divided into three groups: late preterm (born between 34 and 36 weeks), moderate preterm (born between 33 and 28 weeks) and extremely preterm infants (born before 28 weeks). It is estimated that 15,1 million of premature infants were born worldwide in 2012, which was 11% of all live-born infants. In Republic of Croatia from 1991 to 2014 prematurity rate ranged from 5.19% to 7.88%, with steadily increasing rate from 2008 onwards being 5.3% in 2008 and 6.5% in 2013. Around 1% of all live-born infants are premature infants below 32 weeks who are responsible for 45% of fetal, 70% of early neonatal and 55% of perinatal deaths. Decreasing rate of prematurity can be achieved by proper organization of perinatal care (so called regionalization), and application of drugs either for the prolongation of pregnancy or decreasing the consequences of prematurity. While primary prevention of preterm birth and treatment with tocolitics failed to decrease prematurity rates, secondary prevention like prenatal corticosteroid application significantly decreased adverse consequences of prematurity. Development of treatment methods in neonatology significantly increased survival rate of most immature prematurely born infants, without decreasing their significant morbidity.

Descriptors: PRETERM BIRTH, PREMATURE INFANT, PREVENTION

Primljeno/Received: 14. 2. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 3. 2016.